

ISSN 2079-5696 (PRINT)
ISSN 2079-5831 (ONLINE)

CONSILIUM
MEDICUM

№3 | TOM. 24 | 2022
VOL.

Гинекология

журнал для практикующих врачей

Gynecology

The journal for the professionals
in gynecology and women's health

Журнал включен в перечень
изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией

OmniDoctor

«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 ВИНТИ 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: ядро РИНЦ, Scopus.

Главный редактор журнала

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

Серов Владимир Николаевич, академик РАН,
д.м.н., профессор, Российское общество
акушеров-гинекологов, Москва, Россия

Савельева Галина Михайловна, академик РАН,
д.м.н., профессор, Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН,
д.м.н., профессор, Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика
В.И. Кулакова, Москва, Россия

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик
РАН, д.м.н., профессор, Институт клинической
эндокринологии Эндокринологического научного
центра, Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

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

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

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

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

Бартфай Джорджи, д-р медицины, профессор,
Университет Сегеда, Сегед, Венгрия

Дженаззани Андреа, д-р медицины, профессор,
Пизанский университет, кафедра клинической
и экспериментальной медицины, Пиза, Италия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961.

Периодичность: 6 раз в год.

Учредитель: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 19 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

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

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

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

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

Все права защищены. 2022 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Мария Данилова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

m.danilova@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Елена Наумова

Литературный
редактор-корректор:
Полина Правдикова

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Буки Веди»

117393, Москва,
ул. Профсоюзная, 56



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 (RSCI), Scopus.

Editor-in-Chief

Vera N. Prilepskaya,

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

Managing Editor

Andrey A. Kuzemin,

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

Tatyana E. Belokrinitskaya, M.D., Ph.D., Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Johannes Bitzer, M.D., Ph.D., Professor, Universitätsspital Basel, Department of Obstetrics and Gynecology, Basel, Switzerland

David Serfaty, M.D., Ph.D., Professor, Hospital Saint-Louis, Paris, France

Georgy Bartfai, M.D., Ph.D., Professor, University of Szeged, Szeged, Hungary

Andrea Riccardo Genazzani, M.D., Ph.D., Professor, Università di Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa, Italy

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

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 19 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

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

gynecology.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

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

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

All rights reserved. 2022.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

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

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Mariia Danilova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)
m.danilova@omnidocor.ru

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Elena Naumova

Literary editor-proofreader:
Polina Pravdikova

Design and layout:
Sergey Sirotn

Printing House:
Buki Vedi
56 Profsoyuznaya st.,
Moscow, Russia



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Неинвазивная диагностика и консервативная терапия эндометриоза

Н.М. Подзолкова, И.Е. Фадеев, Е.Е. Масс, Т.Н. Полева, Л.В. Сумятина, Т.В. Денисова 167

Современное состояние проблемы применения трансвагинальных сетчатых имплантов в хирургическом лечении стрессового недержания мочи и пролапса тазовых органов

Р.А. Шахалиев, А.С. Шульгин, Н.Д. Кубин, И.Н. Кузьмина, Д.А. Сучков, Д.Д. Шкарупа 174

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинико-экономический анализ эффективности преимплантационного генетического тестирования у пациентов с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Е.В. Кулакова, И.А. Михайлов, Н.П. Макарова, Ю.С. Драпкина, Е.А. Калинина, Т.А. Назаренко, Д.Ю. Трофимов 181

Экспрессия рецепторов гонадотропных гормонов гипофиза и половых гормонов в клеточных компонентах эндометрия в течение менструального цикла

А.С. Магнаева, А.В. Трегубова, А.А. Цитрина, А.В. Асатурова, М.В. Шамаракоева, Г.И. Табеева, Л.С. Ежова, Е.А. Калинина, В.К. Боженко 186

Репродуктивное здоровье девочек-подростков, рожденных недоношенными: новые возможности прогнозирования

А.И. Малышкина, Н.В. Батрак, М.М. Фомина, О.Ю. Киселева, Д.В. Шепелев 193

В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

Актуальность проблемы аномальных маточных кровотечений у молодых женщин и ее комплексное решение в свете российских рекомендаций 2021

Г.Е. Чернуха 198

COVID-19 у беременных в свете актуальных данных

С.П. Синчихин, Г.С. Брагина, О.В. Паршина, Л.В. Степанян, О. Насри, Е.С. Синчихина, А.Р. Беркалиева 206

Склероатрофический лихен: современные представления и гипотезы

А.А. Хрянин, А.В. Соколовская, В.К. Бочарова 212

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Диагностическая эффективность трансперинеальной сонографии в верификации мышечно-фасциальных дефектов тазового дна

М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Д.А. Геворгян 219

Редкий случай исхода эндометрита после кесарева сечения

С.П. Синчихин, Р.В. Павлов, И.В. Телегина, О.И. Ашихмина, А.Р. Беркалиева 223

Беспрозектная сакрокольпопексия комбинированным доступом с применением васкуляризованного вагинального лоскута при постгистерэктомическом пролапсе. Видеоатлас

Н.Д. Кубин, Д.Д. Шкарупа, А.С. Басос, А.С. Шульгин, И.А. Лабетов, Р.А. Шахалиев, Д.А. Сучков 229

CONTENTS

REVIEWS

Non-invasive diagnosis and non-surgical treatment of endometriosis

Natalia M. Podzolkova, Igor E. Fadeev, Elizaveta E. Mass, Tatiana N. Poletova, Liliana V. Sumyatina, Tatyana V. Denisova 167

Current status of transvaginal mesh implants use in the surgical treatment of stress urinary incontinence and pelvic prolapse

Rustam A. Shakhaliyev, Andrei S. Shulgin, Nikita D. Kubin, Irina N. Kuzmina, Denis A. Suchkov, Dmitry D. Shkarupa 174

ORIGINAL ARTICLES

Clinical and economic analysis of the effectiveness of pre-implantation genetic testing in patients with various types of infertility in assisted reproductive technology programs

Elena V. Kulakova, Ilya A. Mikhailov, Natalya P. Makarova, Julia S. Drapkina, Elena A. Kalinina, Tatiana A. Nazarenko, Dmitry Iu. Trofimov 181

Expression of pituitary gonadotropic hormone and sex hormones receptors in endometrial cellular components during menstrual cycle

Alina S. Magnaeva, Anna V. Tregubova, Alexandra A. Tsitrina, Alexandra V. Asaturova, Marina V. Shamarakova, Guzal I. Tabeeva, Larisa S. Ezhova, Elena A. Kalinina, Vladimir K. Bozhenko 186

Reproductive health of adolescent girls born prematurely: new forecasting opportunities

Anna I. Malyshkina, Nataliya V. Batrak, Maria M. Fomina, Olga Yu. Kiseleva, Dmitriy V. Shepelev 193

BEST PRACTICE

Relevance of abnormal uterine bleeding issue in young women and its comprehensive solution considering 2021 Russian Guidelines

Galina E. Chernukha 198

Current state of COVID-19 in pregnancy

Sergey P. Sinchikhin, Galina S. Bragina, Olga V. Parshina, Lusine V. Stepanyan, Onsi Nasri, Ekaterina S. Sinchikhina, Asemgul R. Berkaliyeva 206

Scleroatrophic lichen: current view and hypotheses

Alexey A. Khryanin, Asia V. Sokolovskaia, Valentina K. Bocharova 212

CASE REPORTS

Diagnostic efficacy of transperineal sonography in the verification of pelvic floor muscular and fascial defects

Mekan R. Orazov, Marina B. Khamoshina, Dianna A. Gevorgian 219

A rare case of endometritis after caesarean section

Sergey P. Sinchikhin, Roman V. Pavlov, Irina V. Telegina, Olga I. Ashikhmina, Asemgul R. Berkaliyeva 223

Meshless sacrocolpopexy for post-hysterectomy vaginal vault prolapse: vascularized flap technique. Video case

Nikita D. Kubin, Dmitry D. Shkarupa, Alexander S. Basos, Andrei S. Shulgin, Ivan A. Labetov, Rustam A. Shakhaliyev, Denis A. Suchkov 229

Неинвазивная диагностика и консервативная терапия эндометриоза

Н.М. Подзолкова¹, И.Е. Фадеев^{✉1,2}, Е.Е. Масс¹, Т.Н. Полетова¹, Л.В. Сумятина¹, Т.В. Денисова¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Эндометриоз – крайне разнообразное по локализации, клиническому течению и исходам гормонозависимое заболевание женщин преимущественно репродуктивного возраста. Необходимость органосберегающего лечения для сохранения и/или восстановления фертильности, негативные последствия радикальных хирургических вмешательств по поводу эндометриоза для овариального резерва и результативности применения вспомогательных репродуктивных технологий, а также доброкачественный характер заболевания, склонного к самоограничению после достижения менопаузы, неизбежно приводят к поиску эффективных методов консервативной терапии и необходимой для этого неинвазивной диагностики эндометриоза. В статье представлены современные принципы консервативного ведения пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, неинвазивная диагностика, гормональная терапия, диеногест

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Масс Е.Е., Полетова Т.Н., Сумятина Л.В., Денисова Т.В. Неинвазивная диагностика и консервативная терапия эндометриоза. Гинекология. 2022;24(3):167–173. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201508

REVIEW

Non-invasive diagnosis and non-surgical treatment of endometriosis: A review

Natalia M. Podzolkova¹, Igor E. Fadeev^{✉1,2}, Elizaveta E. Mass¹, Tatiana N. Poletova¹, Liliana V. Sumyatina¹, Tatyana V. Denisova¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Endometriosis is a hormone-dependent condition occurring in women of predominantly reproductive age. It has an extremely diverse localization, clinical course and outcomes. The need for organ-sparing treatment to preserve and/or restore fertility, the negative effects of radical surgery for endometriosis on ovarian reserve and the effectiveness of assisted reproductive technologies, and the benign nature of the disease, which tends to self-limitation after menopause, lead to the search for effective methods of non-surgical treatment and the need for noninvasive diagnosis of endometriosis. The article presents the current principles of non-surgical management of patients with endometriosis.

Keywords: endometriosis, noninvasive diagnosis, hormonal therapy, dienogest

For citation: Podzolkova NM, Fadeev IE, Mass EE, Poletova TN, Sumyatina LV, Denisova TV. Non-invasive diagnosis and non-surgical treatment of endometriosis: A review. Gynecology. 2022;24(3):167–173. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201508

Эндометриоз – процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Это крайне разнообразное по локализации, клиническому течению и исходам гормонозависимое заболевание женщин пре-

имущественно репродуктивного возраста. В мире более 176 млн женщин в возрасте 18–50 лет страдают генитальным эндометриозом, что составляет примерно 10% всех женщин репродуктивного возраста, живущих на Земле [1]. В Российской Федерации, по данным Министерства здравоохранения страны, число больных составляет 3,3 млн [2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фадеев Игорь Евгеньевич** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО; врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского». E-mail: ifadeev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0881-0740

Подзолкова Наталия Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8991-1369

Масс Елизавета Евгеньевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-9069-0337

Полетова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-1131-477X

Сумятина Лилиана Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6443-8891

Денисова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6549-107X

✉ **Igor E. Fadeev** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Davydovsky City Clinical Hospital. E-mail: ifadeev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0881-0740

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8991-1369

Elizaveta E. Mass – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-9069-0337

Tatiana N. Poletova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-1131-477X

Liliana V. Sumyatina – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6443-8891

Tatyana V. Denisova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6549-107X

Согласно наиболее авторитетным руководствам и клиническим рекомендациям эндометриоз следует заподозрить при наличии у больной одного или нескольких перечисленных ниже симптомов: дисменореи, хронической тазовой боли, продолжающейся в течение 6 мес и более, выраженной диспареунии, негативно влияющей на качество жизни и повседневную активность, бесплодия в сочетании с другими клиническими проявлениями, негинекологических циклических симптомов у женщин репродуктивного возраста (дисхезия, дизурия, гематурия и кровотечение из прямой кишки), пальпаторно определяемых уплотнений и/или узелков, а также образований придатков матки, например эндометриомы яичника [3]. Вместе с тем следует признать, что у 30–50% женщин репродуктивного возраста эндометриоз может протекать без какой-либо клинической симптоматики. Несмотря на то что наиболее специфичные симптомы эндометриоза у 15–21% женщин манифестируют в пубертате, большинство авторов констатируют, что до настоящего времени эндометриоз относят к «упущенным» заболеваниям, поскольку от момента первого обращения больной к врачу и до окончательной верификации диагноза в среднем уходит 7–9 лет, подчеркивая при этом, что выраженная диспареуния и нарушение репродуктивной функции чаще побуждают пациентку обратиться к врачу по сравнению с другими симптомами, что сказывается на сроке постановки диагноза, сокращая его до 1,5–2,4 года [4, 5]. Исследование ENDOPART, проведенное в Великобритании в 2012–2013 гг., показало, что эндометриоз оказывает негативное влияние на качество партнерских отношений в семье [6]. При анонимном анкетировании мужчины отметили, что заболевание жены негативно сказывается на многих жизненных сферах, включая секс и интимные отношения, планирование беременностей и наличие детей, трудовую жизнь и доходы семьи. Мужчинам пришлось взять на себя дополнительные задачи по психологической поддержке своих партнерш, при этом опрошенные отмечали, что эндометриоз оказывает отрицательное влияние на эмоциональное состояние женщины, включая чувство беспомощности, безысходности, беспокойства и гнева, что в совокупности оказывает негативное влияние на показатели качества жизни и, возможно, судьбу женщины [7]. Эндометриоз относится к заболеваниям, происхождение которых труднообъяснимо, так как ни одна из множества теорий патогенеза не может обосновать нюансы различных клинических форм и локализаций заболевания [8]. Течение эндометриоза плохо прогнозируется: малые формы эндометриоза могут сопровождаться мучительными болевыми проявлениями и бесплодием, а значительные по размеру и распространенности инфильтраты малого таза – минимальной симптоматикой. Диагностика по-прежнему является предметом многочисленных дискуссий. Общеизвестно, что «золотым стандартом» является лапароскопия с морфологическим подтверждением диагноза, однако и она не обладает абсолютной точностью [4]. Эндометриоз, бесспорно, является серьезной проблемой здравоохранения, но при этом его истинная распространенность нуждается в уточнении и, к сожалению, не существует и универсальных представлений о характере заболевания, единые подходы к диагностике и лечению неидеальны. На фоне такой неопределенности рациональным представляется дифференцированный подход к различным клиническим формам этого патологического состояния в свете ожидаемых исходов лечения каждой конкретной пациентки, разумного баланса неизбежного риска, стоимости и возможной пользы медицинских вмешательств для повышения качества жизни. Для женщин, страдающих

эндометриозом, формула «лечить больного, а не болезнь» по-прежнему актуальна.

«Золотым стандартом» диагностики эндометриоза, как упоминалось выше, было и остается гистологическое исследование биоптатов, удаленных органов или иссеченных тканей патологических образований, полученных при лапароскопии. Безальтернативность морфологической диагностики довольно долго обуславливала примат радикального хирургического лечения эндометриоза: если было принято решение об оперативном вмешательстве, хирург стремился одномоментно полностью удалить патологические ткани. Гормональная и антигормональная терапия рассматривалась в основном как сугубо вспомогательный инструмент подготовки к операции, противорецидивного лечения в послеоперационном периоде или лечения *ex juvantibus* до установления диагноза. Однако с развитием медицинской техники и фармакологии, накоплением научной информации тенденции в клинической практике постепенно меняются [9]. Необходимость органосберегающего лечения для сохранения и/или восстановления фертильности, негативные последствия радикальных хирургических вмешательств для овариального резерва и результативности применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также доброкачественный характер заболевания, склонного к самоограничению после достижения менопаузы, неизбежно приводят к поиску эффективных методов консервативной терапии и необходимой для этого неинвазивной диагностики эндометриоза.

Несмотря на бесспорно важную роль инструментальных исследований в постановке диагноза, неинвазивная диагностика эндометриоза – обязательно комплексная с неизбежным допуском некоторого количества диагностических ошибок [10]. Общеклиническое обследование ни в коем случае не теряет своей актуальности. Тщательная оценка жалоб и анамнеза: боли, кровотечения, бесплодие. Физикальные методы: визуализация в зеркалах кровоточащих очагов на шейке матки и в заднем влагалищном своде, увеличение и ограничение подвижности матки при пальпации и болезненность исследования, плотный инфильтрат в позадиматочном пространстве, сглаженность сводов влагалища, округлые малоподвижные образования в придатках. Лабораторные данные: снижение уровня гемоглобина, сопряженное с наличием аномальных кровотечений, или умеренный подъем онкомаркера СА-125 в крови, который ассоциируется с наружным генитальным эндометриозом. Следует оговориться, что данный тест не рекомендуется для динамической оценки [9], но для первичной дифференциальной диагностики может быть полезен, хотя, конечно, его не следует абсолютизировать.

Современная лучевая диагностика, проведенная квалифицированным исследователем и на валидированных аппаратах, во многих случаях позволяет визуализировать очаги эндометриоза без дополнительных инвазивных вмешательств. Если при этом в качестве терапии 1-й линии не предполагается хирургическое вмешательство, то нечастыми диагностическими ошибками можно пренебречь. Ультразвуковое исследование (УЗИ), будучи высокоинформативным, экономичным, доступным, хорошо переносимым и безопасным методом диагностики, является первичным инструментальным методом выявления эндометриоидных гетеротопий, часто – достаточным для установления диагноза [11]. Выявление эндометриоидных кист – гипо- и анэхогенных – с неравномерными утолщенными стенками и солидных эндометриом с периферическим кровотоком требует дифференциальной диагностики с геморрагическим

желтым телом (спонтанная редукция в динамике), дермоидной кистой (нормальный СА-125), tuboовариальным абсцессом (общие воспалительные проявления), эктопической беременностью (динамика хорионического гонадотропина, свободная жидкость в малом тазу, сердцебиение эмбриона). Адекватной оценке распространенности у пациентки ретроцервикального эндометриоза способствует трансректальное исследование, а перитонеальных гетеротопий, хотя и с существенными ограничениями, – трансабдоминальное. Диагностические критерии аденомиоза при эхографии подразделяются на 3 категории:

- 1) визуализация эктопированных желез и стромы;
- 2) признаки гиперплазии и гипертрофии миометрия;
- 3) повышенные показатели васкуляризации.

Эктопированные железы визуализируются в виде гиперэхогенных узелков, кист миометрия и линейной исчерченности в приэндометриальной зоне. Мышечная гипертрофия и гиперплазия выявляются в виде фокального или диффузного утолщения маточной стенки округлости матки (за счет увеличения переднезаднего размера). Избыточная васкуляризация представлена пенетрирующими сосудами при доплеровском кодировании [12].

Попытки стандартизации экспертного УЗИ у пациенток с подозрением на эндометриоз привели к созданию в 2016 г. международной группой экспертов (IDEA-group) 4-ступенчатой эхографической оценки, включающей следующие последовательные шаги [13]:

- 1) обычная визуализация матки и придатков с прицелом на выявление признаков аденомиоза и яичниковых эндометриоз;
- 2) оценка болезненности и подвижности яичников при давлении на них датчиком;
- 3) исследование пространства Дугласа на предмет отсутствия спаек путем выявления «симптома скольжения» – свободного смещения задней стенки матки относительно передней стенки прямой кишки с помощью давления на матку свободной рукой через переднюю брюшную стенку;
- 4) осмотр пузырно-маточного (при не полностью опорожненном мочевом пузыре) и позадматочного пространства на предмет возможного наличия узлов губчатого инфильтративного эндометриоза.

Исследование имеет известные ограничения в точности оценки распространения эндометриоза на тазовые структуры, помимо яичниковых форм. В этих случаях более точные данные позволяет получить магнитно-резонансная томография (МРТ) [14]. В силу ограниченной доступности и высокой стоимости исследования на практике его рассматривают в качестве дополнения к УЗИ в случае особой необходимости. МРТ полезна при отсутствии эхографического подтверждения заболевания на фоне характерной симптоматики, при подготовке к хирургическому лечению по поводу глубокого инфильтративного эндометриоза (контрастное разрешение позволяет лучше дифференцировать не только тканевые элементы размером менее 1 см, но и характер содержимого кистозных полостей, дополнительные преимущества также дает более широкий обзор, чем при УЗИ, и т.д.). В итоге необходимость инвазивной диагностики возникает существенно реже. Диагноз эндометриоза перестает автоматически означать немедленное хирургическое вмешательство, а консервативная терапия может рассматриваться в качестве эмпирического лечения на срок до 6 мес и без гистологического подтверждения эндометриоза, но с обязательной дальнейшей клинической оценкой результатов лечения [4].

Недостаточная эффективность хирургического лечения, высокая частота повторных вмешательств (62%) со средним интервалом менее 2 лет, обусловленная рецидивом заболевания с рекурренцией симптоматики и неизбежными в этих случаях снижением овариального резерва, развитием спаечного процесса в малом тазу, ухудшением прогноза в отношении лечения бесплодия даже с применением методов ВРТ, а также реальной необходимостью выполнения оргоноуносящих операций у молодых женщин, ожидаемо привели к настойчивым попыткам различных медикаментозных воздействий – патогенетической терапии [15]. Оценивая результаты продолжительного периода изучения эффективности различных групп лекарственных препаратов при эндометриозе, на сегодняшний день приходится признать, что желаемая эффективность медикаментов значительно превосходит эффективность, доказанную с точки зрения концепции evidence based medicine. Ситуация противоречива: для строгих критериев доказательной медицины доказательств эффективности терапии оказывается недостаточно, а лечением пациенток тем не менее клиницистам неизбежно приходится заниматься. Отсюда наше приятие исследований без контрольной группы «до и после», без плацебо-контроля с выявленными полезными биологическими эффектами и, конечно, экспертных консенсусов.

Медикаментозное лечение эндометриоза в первую очередь направлено на купирование болевых проявлений и аномальных маточных кровотечений, подавление гормонально активной эндометриоидной ткани, а следовательно, профилактику рецидива заболевания. С этой целью согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (2020 г.) лечение проводится длительно (более 6 мес без клинических симптомов) либо до достижения желанной беременности.

Гормональная и антигормональная терапия, основанная на подавлении эндометриоидных гетеротопий, включает комбинированные оральные контрацептивы (КОК), контрацептивы только с прогестагеном, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антигонадотропины. Несмотря на то что лекарственная терапия примерно в 2/3 случаев оказывается успешной, все перечисленные лекарственные средства имеют различные побочные эффекты, которые существенным образом влияют на выбор и режим назначения того или иного препарата в каждом конкретном случае [2, 4, 16–18].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – наиболее часто используемые препараты при лечении тазовой боли и дисменореи, предположительно связанных с эндометриозом или имеющих иную причину. В гинекологической практике появление циклической болевой симптоматики может быть обусловлено повышением уровня воспалительных медиаторов – простагландинов, интерлейкинов и цитокинов, в том числе из фосфолипидов мембран десквамированного эндометрия. НПВС действуют, блокируя фермент циклооксигеназу, которая играет важную роль в синтезе медиаторов воспаления. Как селективные, так и неселективные ингибиторы циклооксигеназы широко используются для облегчения симптомов дисменореи, но рассматриваются сугубо в качестве симптоматической терапии, не имеющей никакого отношения к лечению эндометриоза как такового [19]. Несмотря на то что формализованных доказательств эффективности НПВС в борьбе с болью, в том числе связанной с эндометриозом, недостаточно и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта довольно часты, пробное лечение НПВС

остаётся наиболее распространённым эмпирическим вмешательством у пациенток с симптомом циклической тазовой боли [20].

Комбинированные гормональные контрацептивы. Теоретическую основу применения КОК при эндометриозе составляет подавление активности яичников, и они довольно долго являлись 1-й линией гормонального лечения. КОК приводят к децидуализации эндометриальной ткани и, возможно, замедляют прогрессирование заболевания. Приемлемая стоимость и хорошая переносимость при длительном применении объясняют популярность этого вида терапии [19]. Лучший эффект достигается при непрерывном приеме КОК по сравнению с традиционным, циклическим, введением контрацептивов. Однако риск тромбозов и тромбоэмболий, а также возможное стимулирующее влияние эстрогенного компонента на эндометриальные гетеротопии ограничивают применение КОК случаями пробного лечения молодых женщин, заинтересованных в контрацепции и не имеющих противопоказаний, регламентированных соответствующими клиническими рекомендациями [21]. Следует также подчеркнуть, что у КОК отсутствуют зарегистрированные показания для лечения больных генитальным эндометриозом. Рекомендуются комбинации, содержащие меньшую дозу этинилэстрадиола (20 мкг), сопряженную с меньшим дозозависимым риском.

Агонисты ГнРГ, в отличие от природного гонадолиберина, являются стойкими соединениями, долго не распадаются – имеют длительный период полужизни, прочно и продолжительно связываются с рецепторами ГнРГ, в итоге блокируя их, обеспечивая основной фармакологический эффект этой группы препаратов. Однако в начале лечения, напротив, отмечается скачок уровня гипофизарных гонадотропинов, что может приводить к обострению проявлений эндометриоза и требовать дополнительных лечебных мероприятий в виде, например, применения ингибиторов ароматазы в первые 7–10 дней терапии. В дальнейшем уровень гонадотропинов драматично падает, блокируются рост фолликулов и овуляция, уровни эстрогенов и прогестерона снижаются до менопаузального уровня на весь период последующего лечения. Кроме того, агонисты ГнРГ оказывают на эндометриальные гетеротопии прямое действие: в эксперименте на культуре ткани рецепторы ГнРГ экспрессируются в эпителиальных клетках эндометрия и эндометриальных гетеротопий – тормозят пролиферацию и стимулируют апоптоз. Однако непрерывное применение агонистов ГнРГ более 6 мес противопоказано из-за побочных эффектов, связанных с глубокой гипострогией. Это прежде всего потеря костной массы, а также приливы, атрофия и сухость влагалища, отклонения в липидном профиле. Терапия в режиме add-back с ежедневным добавлением 5 мг норэтистерона или комбинированного препарата для менопаузальной гормонотерапии возможна в течение года без снижения эффективности, причем для сохранения костной массы add-back режим начинать следует с 1-го месяца лечения [19]. В настоящее время экспериментально исследуются и, по-видимому, будут эффективны в клинической практике подходы, призванные уменьшить костную резорбцию в виде снижения дозы draw-back и увеличения интервалов введения депо-форм. Таким образом, агонисты ГнРГ являются 2–3-й линией терапии болевого синдрома, связанного с эндометриозом. По силе эффекта препараты этой группы превосходят плацебо и сопоставимы с другими лекарственными средствами (даназол, КОК, внутриматочный левоноргестрел). Показано, что агонисты ГнРГ тормозят прогрессирование эндометриоза, однако имеют

существенно более высокую стоимость по сравнению с альтернативными препаратами. При этом данные об эффективности применения агонистов ГнРГ после радикального хирургического лечения с целью профилактики рецидива эндометриоза и восстановления спонтанной фертильности противоречивы, что привело к отказу от рутинного назначения профилактических курсов этих препаратов в послеоперационном периоде в пользу прогестинов или наиболее раннего, насколько это возможно, планирования беременности [22]. Не находит подтверждения и предположение о благотворном влиянии на значимые исходы (боль, рецидив, спонтанная беременность) предоперационного курса агонистов ГнРГ. Достоверно неизвестно, влияет ли длительная терапия агонистами ГнРГ, проводимая до экстракорпорального оплодотворения или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида у женщин с эндометриозом, на частоту живорождения по сравнению с отсутствием предварительного лечения. Данные свидетельствуют о том, что, если предполагаемая вероятность живорождения без предварительного лечения составляет 36%, вероятность после длительной терапии агонистами ГнРГ будет составлять от 9 до 31%. Также доподлинно неизвестно, оказывает ли данное вмешательство влияние на частоту осложнений, наступления клинической беременности, наступления многоплодной беременности, самопроизвольных аборт, среднее количество ооцитов и среднее количество эмбрионов [23]. Вместе с тем показано, что краткосрочная подготовка к ВРТ пациенток с бесплодием и эндометриозом с помощью агонистов ГнРГ в течение 2 мес до переноса аналогична по эффективности лапароскопической хирургии и значительно превосходит результативность ВРТ, проведенных без предварительного лечения. Агонисты ГнРГ остаются 1-й линией терапии экстрагенитального эндометриоза как в сочетании с хирургическим вмешательством, так и без него [24].

Гестагены обладают множеством механизмов действия, которые формируют патофизиологическую основу их применения при эндометриозе. Они подавляют пролиферацию эндометриальной ткани, вызывают децидуализацию с последующей атрофией, снижают уровни перитонеальных воспалительных маркеров, подавляют овуляцию, умеренно снижая уровень эндогенных эстрогенов в кровотоке. Выпускаемые в различных формах – пероральной, инъекционной или внутриматочной – гестагены хорошо переносятся и являются предпочтительным вариантом терапии для женщин с подтвержденным диагнозом эндометриоза или при наличии противопоказаний к приему эстрогенов [19].

Медроксипрогестерон доступен в Российской Федерации в виде инъекционного депо-препарата и может вводиться по 150 мг внутримышечно каждые 3 мес. Инъекционный гестаген обеспечивает дополнительные преимущества: не требует ежедневного введения и не связан с риском неустойчивого всасывания в желудочно-кишечном тракте. Аналогичные преимущества имеет имплант этоноргестрела, введенный под кожу плеча, он высвобождает гестаген, который обеспечивает надежную контрацепцию в течение 3 лет и эффективный контроль симптомов, связанных с эндометриозом.

Внутриматочная система с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ) представляет собой Т-образное устройство, которое высвобождает препарат стабильно и постепенно в течение 5-летнего периода. Локальное воздействие позволяет избежать системных побочных эффектов и таким образом улучшить переносимость и длительность терапии. Теория, лежащая в основе эффективного применения ВМС-ЛНГ у женщин с эндометриозом, заключается в индуцированной левонор-

гестрелом атрофии эндометрия, гипоменорее с возможным подавлением ретроградного заброса менструальной крови и обеспечении достаточной концентрации прогестина в брюшной полости с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами, подавляющими активность гетеротопированного эндометрия. Имеются также сообщения об успешном применении ВМС-ЛНГ у пациенток с аденомиозом и глубоким ректовагинальным эндометриозом – отмечены уменьшение интенсивности боли и маточных кровотечений с высокой степенью удовлетворенности пациенток.

Норэтистерона ацетат (производное 19-нортестостерона) доказал свою эффективность в борьбе с диспареунией, дисменореей, тазовой болью и дисхезией с лучшей переносимостью и меньшим количеством побочных эффектов при длительном приеме в низких дозах (2,5 мг). Основным преимуществом препарата перед другими представителями этой фармакологической группы является низкая стоимость.

Дидрогестерон – синтезированный аналог прогестерона, активный при приеме внутрь, эффективен при эндометриозе. При этом дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической и кортикоидной активностью, обеспечивая уникальный для этой группы препаратов профиль безопасности. Дидрогестерон достоверно подавляет транскрипцию ангиогенных факторов, ингибируя рост и развитие эндометриоидных гетеротопий [25]. Важное преимущество данного гестагена связано с высокой вероятностью сохранения овуляции в период применения препарата. Вследствие этого у женщин репродуктивного возраста с эндометриозом, использующих дидрогестерон, остается возможность зачатия на фоне проведения лечения.

Особое внимание исследователей в последние годы привлекает селективный гестаген IV поколения диеногест (ДНГ), применение которого в мире стремительно растет. Препарат сочетает полезные свойства 19-нортестостерона и природного прогестерона, оказывает на эндометриоидную ткань небольшое локальное андрогенное, эстрогенное, минералокортикоидное и глюкокортикоидное действия при минимальном воздействии на общие параметры метаболизма. ДНГ, как и другие гестагены, ингибируя секрецию гонадотропинов, подавляет фолликулогенез и овуляцию, а кроме того, локально в эксперименте через модуляцию продукции простагландинов, цитокинов и хемокинов снижает выраженность воспалительных реакций, ингибирует неоангиогенез и пролиферацию эпителия в эндометриоидной ткани [26]. В обсервационных исследованиях в дозе 2 мг в сутки препарат существенно снижал тазовую боль и повышал качество жизни соразмерно с постоянным приемом агонистов ГнРГ, существенно превосходя НПВС и плацебо по выраженности эффекта, а агонисты ГнРГ – по переносимости длительной (1–2 года) терапии [27]. При глубоком инфильтративном эндометриозе прием ДНГ по 2 мг в сутки в течение 12 мес показал эффективное уменьшение узлов и инфильтратов по сравнению с приемом плацебо. При этом ДНГ не уступает по эффективности ВМС-ЛНГ в терапии аденомиоза [22]. В целом длительная терапия ДНГ хорошо переносится, однако имеются и побочные эффекты, наиболее серьезный из которых – депрессивные расстройства, кроме того, могут отмечаться головная боль, набор массы тела, акне, подъем артериального давления, мастодиния, тошнота, запоры, прорывные кровотечения, приливы. Частота их невелика, и они редко приводят к отказу от продолжения терапии. Эмоциональные расстройства могут потребовать помощи психиатра и совместного решения о продолжении терапии (возможна поддержка антидепрессантами). Следует подчеркнуть, что уровень

эстрадиола в течение всего курса лечения ДНГ остается в нижних границах нормы в отличие от драматичного падения, отмеченного на фоне терапии агонистами ГнРГ. В прямом сравнительном исследовании влияния дидрогестерона и ДНГ при эндометриозе было показано, что оба препарата сопоставимо эффективны для лечения эндометриоза в первую очередь за счет селективного воздействия на пролиферацию, апоптоз и молекулярные механизмы развития эндометриоза [28–31]. ДНГ производится в России компанией «Фармасинтез-Тюмень» под торговым наименованием «ДляЖенс метри»: недорогой отечественный дженерик показал сходную биоэквивалентность оригинальному немецкому препарату, что существенно повлияло на доступность эффективного лечения.

Даназол, производное 17 α -этинил-тестостерона, является андрогенным агентом, оказывающим антигонадотропное действие и уменьшающим стероидогенез яичников путем прямого ингибирования. Обычно назначается курсами по 6 мес. Препарат эффективен в борьбе с болью, связанной с эндометриозом, однако в настоящее время из-за гиперандрогенных побочных эффектов (акне, гирсутизм, охриплость голоса, набор массы тела, мышечные спазмы, нарушения функции печени и липидного профиля) его применение значительно сократилось [17]. Поскольку побочные эффекты в основном связаны с приемом внутрь, для улучшения переносимости препарата и комплаенса лечения в целом проводятся клинические и экспериментальные исследования альтернативных способов введения даназола (вагинальное кольцо, внутриматочная система) [19].

Таким образом, для купирования тазовых болей и дисменореи у молодых женщин лечение *ex juvantibus* обычно начинают с применения НПВС и комбинированных контрацептивов, оценивая эффект терапии в течение нескольких недель. Однако, с одной стороны, эффективность НПВС при болях, ассоциированных с эндометриозом, вызывает серьезные сомнения исследователей, а с другой – удобные и доступные КОК имеют в составе эстрогенный компонент, который не только обладает широким спектром дополнительных побочных эффектов, но и может нивелировать благоприятное влияние гестагенного компонента на эндометриоидные гетеротопии. В этой связи ранняя неинвазивная диагностика эндометриоза крайне желательна, это позволит оптимизировать и индивидуализировать лечение в том числе за счет обоснованного назначения гестагенов, применение которых оправданно с позиции сегодняшнего понимания патогенеза этого заболевания. Терапия же боли в любом случае должна быть ранней и эффективной для предотвращения ее генерализации, централизации и формирования хронического автономного болевого синдрома.

Как следует из приведенного выше описания лекарственных средств, консервативное лечение эндометриоза на сегодняшний день представляет собой типичную супрессивную терапию. Излечение невозможно, прекращение медикаментозной супрессии обычно приводит к рецидиву симптоматики. Таким образом, приходится принимать тактику длительной терапии, направленной на купирование симптомов и улучшение качества жизни, соответствующим образом подготовив и информировав пациентку [9]. С учетом аспектов стоимости и безопасности длительного лечения, 1-й линией гормональной терапии эндометриоза остается системное применение гестагенов в постоянном режиме (прием внутрь, инъекционные формы, импланты) или ВМС-ЛНГ; 2-я линия терапии – монотерапия до 6 мес или лечение в режиме add-back агонистами ГнРГ продолжительностью до 12 мес, которое значительно дороже и

сопряжено с более серьезными побочными эффектами, чем терапия гестагенами. На практике нередко инициируют лечение агонистами ГнРГ в течение 2–3 мес для достижения быстрой глубокой гипоэстрогении и стойкой аменореи с переходом на длительный поддерживающий курс гестагенов. Антигонадотропин даназол является 3-й линией эффективной терапии эндометриоза. При всех негативных аспектах применения препарата имеется некоторое преимущество перед депо-формами гестагенов – на фоне приема даназола депрессивные расстройства отмечаются значительно реже.

Эндометриоз-ассоциированное бесплодие требует либо диагностической лапароскопии с переводом процедуры в лечебную при визуализации типичных поражений, либо экспертной неинвазивной диагностики для подготовки к применению ВРТ без предварительной лапароскопии. Эксперты не рекомендуют лапароскопию для женщин с бесплодием и отсутствием других симптомов для исключения или лечения малых форм эндометриоза в силу большей эффективности ВРТ как первичной опции в таких случаях [9]. Лапароскопия остается безальтернативной методикой при бесплодии в сочетании с тазовой болью и при принципиальном отказе от применения ВРТ [32]. Таким образом, доступность методов ВРТ, согласие на их применение, особенности репродуктивного и общего анамнеза существенным образом влияют на выбор тактики ведения по согласованию с пациенткой.

Практические рекомендации

1. При подтверждении диагноза эндометриоза неинвазивными методами и отсутствии очевидных показаний для хирургического лечения у женщин репродуктивного возраста, не заинтересованных в настоящий момент в беременности, предусмотрена длительная терапия гестагенами (ДНГ или другие гестагены в непрерывном режиме, ЛНГ-ВМС).
2. При наличии показаний: нарушение функций тазовых органов, свищи, массивные кровотечения, яичниковые эндометриомы более 3 см, неэффективность консервативной терапии симптомного эндометриоза, – хирургическое (лапароскопическое) лечение осуществляется в многопрофильных клиниках с обязательным гистологическим исследованием биоптатов или удаленных тканей и последующим индивидуальным обсуждением дальнейших опций противорецидивной терапии (КОК, гестагены или планирование беременности).
3. В случаях обнаружения мелких бессимптомных эндометриом яичника (до 3 см) у женщин репродуктивного возраста предпочтительна выжидательная тактика для сбережения овариального резерва.
4. Поскольку консервативное лечение эндометриоза практически всегда связано с подавлением овуляции, для реализации детородной функции показана отмена супрессивной терапии: переход на циклический прием дидрогестерона с целью достижения спонтанной беременности в течение 6–12 мес.
5. При сочетании эндометриоза с бесплодием целесообразно персонализированное рассмотрение опции хирургического лечения и/или ВРТ. Эффективность хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия в качестве единственного средства восстановления фертильности при наружном генитальном эндометриозе I–II стадии не превышает 20–40%. Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине эндометриоз,

сопровождающийся бесплодием, следует рассматривать как заболевание, при котором необходимо разрабатывать план долговременного ведения пациентки с использованием медикаментозного лечения (по показаниям) для исключения повторных оперативных вмешательств [33].

6. Всеобъемлющее информирование позволяет определить стратегию сосуществования пациентки с эндометриозом с учетом ее индивидуальных предпочтений, намерений и возможностей на длительную перспективу.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. 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. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.06.012
2. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2020 [Endometriosis. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020 (in Russian)].
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Endometriosis: diagnosis and management. 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293>. Accessed: 13.04.2022.
4. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12. DOI:10.1093/humrep/det457
5. Pugsley Z, Ballard K. Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis. *Br J Gen Pract*. 2007;57(539):470-6.
6. Culley L, Law C, Hudson N, et al. A qualitative study of the impact of endometriosis on male partners. *Hum Reprod*. 2017;32(8):1667-73. DOI:10.1093/humrep/dex221
7. Bernuit D, Ebert AD, Halis G, et al. Female Perspectives on Endometriosis: Findings from the Uterine Bleeding and Pain Women's Research Study. *J Endometr*. 2011;3(2):73-85. DOI:10.5301/JE.2011.8525
8. Эл-Джефут М., Артымук Н.В. Новое о теориях патогенеза эндометриоза. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(3):77-82 [Al-Jefout M, Artyumuk NV. Causes and mechanisms of endometriosis: an update. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(3):77-82 (in Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2019-4-3-77-82
9. ETIC Endometriosis Treatment Italian Club. When more is not better: 10 "don'ts" in endometriosis management. An ETIC* position statement. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(3):hoz009. DOI:10.1093/hropen/hoz009

10. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):392-411. DOI:10.1093/humupd/dmz049
11. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:16-24. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013
12. Cunningham RK, Horrow MM, Smith RJ, Springer J. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. *RadioGraphics*. 2018;38(5):1576-89. DOI:10.1148/rg.2018180080
13. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):318-32. DOI:10.1002/uog.15955
14. Tong A, VanBuren WM, Chamié L, et al. Recommendations for MRI technique in the evaluation of pelvic endometriosis: consensus statement from the Society of Abdominal Radiology endometriosis disease-focused panel. *Abdom Radiol*. 2020;45(6):1569-86. DOI:10.1007/s00261-020-02483-w
15. Saraswat L, Ayansina D, Cooper K, et al. Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: a national cohort study. *BJOG*. 2018;125(1):64-72. DOI:10.1111/1471-0528.14793
16. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, et al. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(4):CD001297. DOI:10.1002/14651858.CD001297
17. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD001019. DOI:10.1002/14651858.CD001019
18. Winkel CA, Scialli AR. Medical and Surgical Therapies for Pain Associated with Endometriosis. *J Womens Health Gen Based Med*. 2001;10(2):137-62. DOI:10.1089/152460901300039485
19. Rafique S, Decherney AH. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):485-96. DOI:10.1097/GRE.0000000000000292
20. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD004753. DOI:10.1002/14651858.CD004753.pub3
21. 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. Accessed: 13.04.2022.
22. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017;107(3):537-48. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.12.024
23. 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). DOI:10.1002/14651858.CD013240.pub2
24. Likes CE, Cooper LJ, Efid J, et al. Medical or surgical treatment before embryo transfer improves outcomes in women with abnormal endometrial BCL6 expression. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(3):483-90. DOI:10.1007/s10815-018-1388-x
25. Mönckedieck V, Sannecke C, Husen B, et al. Progestins inhibit expression of MMPs and of angiogenic factors in human ectopic endometrial lesions in a mouse model. *Mol Hum Reprod*. 2009;15(10):633-43. DOI:10.1093/molehr/gap063
26. Murji A, Biberoğlu K, Leng J, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(5):895-907. DOI:10.1080/03007995.2020.1744120
27. Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res*. 2019;12:2371-8. DOI:10.2147/JPR.S207599
28. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health*. 2015;7:393. DOI:10.2147/IJWH.S77202
29. Seo J-W, Lee D-Y, Yoon B-K, Choi D. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;212:9-12. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.03.011
30. Kim SA, Um MJ, Kim HK, et al. Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(6):506. DOI:10.5468/ogs.2016.59.6.506
31. 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(1):32. DOI:10.1186/s12958-018-0347-9
32. Lee D, Kim SK, Lee JR, Jee BC. Management of endometriosis-related infertility: Considerations and treatment options. *Clin Exp Reprod Med*. 2020;47(1):1-11. DOI:10.5653/cerm.2019.02971
33. ASRM 2018. Scientific Abstracts to be presented at the 74th Scientific Congress of the American Society for Reproductive Medicine, October 6–10, 2018, Denver, Colorado. e90.

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022



Современное состояние проблемы применения трансвагинальных сетчатых имплантов в хирургическом лечении стрессового недержания мочи и пролапса тазовых органов

Р.А. Шахалиев^{✉1}, А.С. Шульгин¹, Н.Д. Кубин¹, И.Н. Кузьмина², Д.А. Сучков¹, Д.Д. Шкарупа¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия

Аннотация

На сегодняшний день идет активная дискуссия об использовании синтетических имплантов в хирургии стрессового недержания мочи и пролапса тазовых органов не только среди экспертов в этой области, но и в прессе, пациентских сообществах и даже в юридических и политических кругах. Подобный резонанс не мог не отразиться на клиническом применении технологии. В ряде стран сложилась абсурдная ситуация: введенные властями запреты прямо или косвенно ограничили доступ пациентам к наиболее изученным технологиям с доказанной эффективностью. Целью данного обзора литературы является анализ взглядов научных сообществ и регулирующих органов ведущих стран мира на применение сетчатых имплантов, устанавливаемых трансвагинальным доступом, в лечении стрессового недержания мочи и пролапса тазовых органов.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, стрессовое недержание мочи, сетчатый имплант

Для цитирования: Шахалиев Р.А., Шульгин А.С., Кубин Н.Д., Кузьмина И.Н., Сучков Д.А., Шкарупа Д.Д. Современное состояние проблемы применения трансвагинальных сетчатых имплантов в хирургическом лечении стрессового недержания мочи и пролапса тазовых органов. Гинекология. 2022;24(3):174–180. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201423

REVIEW

Current status of transvaginal mesh implants use in the surgical treatment of stress urinary incontinence and pelvic prolapse

Rustam A. Shakhaliyev^{✉1}, Andrei S. Shulgin¹, Nikita D. Kubin¹, Irina N. Kuzmina², Denis A. Suchkov¹, Dmitry D. Shkarupa¹

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The use of synthetic implants in stress urinary incontinence and pelvic prolapse surgery is being actively debated today, not only among experts in the field but also in the media, the patient community, and even in legal and political set. Such response has had a natural effect on the clinical application of the technology. An absurd situation is observed in some countries: the bans imposed by the authorities have directly or indirectly restricted patients' access to the most sophisticated technologies with proven efficacy. This literature review aims to systematize the perspectives of the scientific and regulatory communities in leading countries on the use of transvaginal mesh implants in the treatment of stress urinary incontinence and pelvic prolapse.

Keywords: pelvic prolapse, stress urinary incontinence, mesh implant

For citation: Shakhaliyev RA, Shulgin AS, Kubin ND, Kuzmina IN, Suchkov DA, Shkarupa DD. Current status of transvaginal mesh implants use in the surgical treatment of stress urinary incontinence and pelvic prolapse. Gynecology. 2022;24(3):174–180. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201423

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шахалиев Рустам Алигиметович – врач – акушер-гинеколог урологического отд-ния Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: rustam.shahaliyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2450-7044

Шульгин Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, врач-уролог урологического отд-ния Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: shulginandrey74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8655-7234

Кубин Никита Дмитриевич – д-р мед. наук, врач-уролог урологического отд-ния Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: nikitakubin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5189-4639

Кузьмина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. нормальной анатомии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: iirina.kuzmina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3900-3933

[✉]Rustam A. Shakhaliyev – obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State University. E-mail: rustam.shahaliyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2450-7044

Andrei S. Shulgin – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. E-mail: shulginandrey74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8655-7234

Nikita D. Kubin – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. E-mail: nikitakubin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5189-4639

Irina N. Kuzmina – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: iirina.kuzmina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3900-3933

Введение

По данным популяционных исследований, каждая пятая женщина в течение жизни нуждается в хирургическом лечении стрессового недержания мочи (СНМ) и пролапса тазовых органов (ПТО) [1]. Впоследствии многим из этих женщин (6–29%) требуется повторная операция по поводу рецидива ПТО или СНМ. При этом частота повторных операций превышает 50% для тех, кто перенес 2 или более процедур по поводу ПТО [2]. Подобное положение вещей обусловило очевидную необходимость разработки хирургических методов, снижающих вероятность рецидивов. Именно поэтому без малого три десятилетия назад началось широкое применение синтетических сетчатых имплантов для лечения ПТО и СНМ. Данная технология мигрировала из герниохирургии и базировалась на идее, что ПТО и СНМ – это патологии, к которым приводят дефекты соединительнотканых структур (фасций и связок), как и при грыжах [3].

К началу применения сетчатых имплантов в урогинекологии опыт их использования в герниологии составлял более 15 лет [4]. Первый коммерчески доступный имплант – субуретральный слинг (Gynecare, Ethicon, Somerville, NJ) – выпущен в 1995 г. и продавался в виде набора, включавшего полипропиленовую ленту шириной 1,1 см с проводниками. Вскоре эту технологию стали широко и успешно применять в Европе и в США, а затем и в России [5].

Беспрецедентный успех субуретрального слинга стал фактором, способствовавшим массовому применению сетчатых имплантов и в хирургии ПТО. Результаты лавинообразного увеличения количества операций, выполненных зачастую недостаточно подготовленными хирургами, не заставили себя долго ждать. С ростом внимания к этой технологии увеличилось количество публикаций об осложнениях данного вида хирургии [6]. Это негативно повлияло на репутацию сетчатых имплантов. В настоящее время идет активная дискуссия об использовании синтетических имплантов в хирургии СНМ и ПТО не только среди экспертов в этой области, но и в прессе, пациентских сообществах и даже юридических и политических кругах. Подобный резонанс не мог не отразиться на клиническом применении технологии. В ряде стран сложилась абсурдная ситуация: введенные властями запреты прямо или косвенно ограничили доступ пациентам к наиболее изученным технологиям с доказанной эффективностью.

Цель обзора – анализ взглядов научных сообществ и регулирующих органов ведущих стран мира на применение сетчатых имплантов, устанавливаемых трансвагинальным доступом в лечении СНМ и ПТО.

Общие положения и современная история хирургии СНМ и ПТО

Имплантация субуретрального слинга – это влагалищная операция, при которой между влагалищем и уретрой, в средней ее части, без натяжения помещается полипропиленовая сетчатая лента. Первоначально технология называлась IVS (intravaginal slingplasty) и была впервые представлена в публикации 1990 г. двумя урогинекологами, Р. Petros и U. Ulmsten [7]. Научное обоснование подхода базирова-

лось на анатомической роли влагалища как структурной и функциональной опоры для уретры и шейки мочевого пузыря. Оригинальная операция описана как двухэтапная офисная процедура под местной анестезией, включающая прохождение тканой полиэфирной ленты под средней уретрой с помощью «туннелеров», или троакаров, проведенных позадилоно. Плетеный мультифиламентный полиэфир, который использовали в прототипах субуретрального слинга, способствовал относительно высокому показателю специфических осложнений, в первую очередь инфекционных (до 8%) [8]. Однако с тех пор произошла эволюция сетчатого материала. В связи с повсеместным использованием мононити и макропористой полипропиленовой сетки 1-го типа [9] в субуретральных слингах частота осложнений значительно снизилась [10]. Структура сетки 1-го типа позволяет улучшить интеграцию тканей по сравнению с микропористыми и/или мультифиламентными сетками [11].

Повсеместному распространению трансвагинальных сетчатых имплантов для лечения ПТО способствовало исследование Т. Julian, представленное в 1996 г., в котором полипропиленовую сетку Marlex применяли в хирургическом лечении тяжелых и рецидивных форм цистоцеле [12]. В дальнейшем многие исследователи использовали разные синтетические сетки в хирургическом лечении цистоцеле и ректоцеле. Подобные операции названы TVM (transvaginal mesh) – сетка, имплантируемая влагалищным доступом. Неоценимый вклад в развитие трансвагинальной хирургии с применением сетчатого импланта вложила методика PIVS (posterior intravaginal sling) – задний интравагинальный слинг – описанная ранее упомянутым урогинекологом Р. Petros в 1997 г. [13]. Она заключалась в щадящей диссекции в направлении сакроспинальных связок и проведении через них с помощью оригинальных инструментов импланта – ленты. Фиксация влагалища осуществлялась к центру синтетической ленты. Это позволяло сохранить физиологическую ось влагалища, обеспечить надежную апикальную поддержку и при этом снизить риски интраоперационных осложнений. Первые коммерческие сетчатые импланты представлены в 2005 г.: команда французских разработчиков представила одну из самых широко применяемых систем – Prolift в трех вариантах: anterior, posterior, total [14]; американские исследователи – сетчатые импланты Apogee и Perigee [15, 16].

Внедрение готовых систем, включающих в себя не только импланты, но и инструменты для установки, активная маркетинговая компания фирм-производителей и простая на первый взгляд методика применения – все это способствовало повсеместному распространению трансвагинальных сетчатых имплантов для лечения СНМ и ПТО. Первый крупный Кокрановский обзор, проведенный в 2007 г. С. Maher и соавт., показал, что использование трансвагинального сетчатого импланта в хирургическом лечении цистоцеле приводит к лучшим анатомическим результатам и меньшему количеству рецидивов в сравнении с обычной кольпоррафией [17]. Однако наряду с ростом количества операций, положительной оценкой исследователей, росло и количество публикаций об осложнениях данного вида хирургии.

Сучков Денис Александрович – врач-уролог урологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ.
E-mail: denis.urolog@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0649-9434

Шкарупа Дмитрий Дмитриевич – д-р мед. наук, зам. дир. по организации медицинской помощи, врач-уролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ.
E-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0489-3451

Denis A. Suchkov – urologist, Saint Petersburg State University.
E-mail: denis.urolog@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0649-9434

Dmitry D. Shkarupa – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University.
E-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0489-3451

Ситуация в США

За последнее десятилетие на рынке США представлено более 60 различных имплантов для оперативного лечения СНМ и ПТО [18]. Это объясняется не только прогрессом в данном направлении хирургии, но и спецификой процесса одобрения медицинских изделий Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA). Во всем мире врачи ошибочно полагали, что FDA заранее провело исчерпывающие испытания безопасности трансвагинальных сетчатых имплантов перед одобрением для клинического использования, но в действительности исследовалось только само медицинское устройство (и то зачастую по принципу аналогии), а хирургический метод имплантации не оценивался.

Активная дискуссия вокруг применения сетчатых имплантов первоначально инициировалась FDA после публикации первого отчета о безопасности трансвагинальных сетчатых имплантов 20 октября 2008 г. [6] в ответ на растущее число сообщений об осложнениях. Однако крупных рандомизированных исследований, оценивающих именно осложнения данного вида хирургии, на тот момент опубликовано не было. Второй отчет о безопасности, в котором авторы уже более категорично акцентировали внимание на рисках применения сетчатых имплантов, опубликован 13 июля 2011 г. В нем сделан вывод, что число неблагоприятных исходов значительно выше и для их устранения требуется проводить неоднократное оперативное лечение. В этом обзоре также сделан вывод, что ни качество жизни, ни эффективность лечения ПТО не улучшились при использовании трансвагинальных сетчатых имплантов по сравнению с традиционными методами [19]. Стоит отметить, что в обзоре FDA оценивалась научная литература, опубликованная в период с 1996 по 2011 г. Таким образом, большинство сетчатых имплантов, исследованных в течение этого периода, уже не применялись.

В сентябре 2011 г. FDA создало экспертную группу по оценке медицинских устройств в акушерстве и гинекологии для обсуждения безопасности и эффективности хирургических сетчатых имплантов, используемых для лечения СНМ и ПТО. По результатам обсуждения, оценки отчетов о медицинских изделиях (отчетов о неблагоприятных событиях), представленных в FDA, и анализа опубликованной литературы впервые было предложено перевести урогинекологические сетчатые импланты, применяемые для трансвагинального хирургического лечения ПТО, из класса II (устройства с низким и умеренным риском) в класс III (устройства с высоким риском).

Группа экспертов также рекомендовала оставить субуретральный слинг и сетчатые импланты, применяемые для лечения ПТО трансабдоминальным доступом, в классе II [20]. В январе 2012 г. в связи с растущей обеспокоенностью FDA по поводу безопасности имплантов были утверждены послепродажные клинические исследования для производителей урогинекологических сетчатых имплантов. После этих событий многочисленные производители трансвагинальных сеток ушли с американского рынка.

Опрос урогинекологов показал, что до 2011 г. в США 90% врачей использовали трансвагинальные сетчатые импланты для лечения ПТО. После 2011 г. только 61% продолжили их применять [21]. Такое значительное снижение использования трансвагинальных сетчатых имплантов свидетельствует о том, что изначально их применяли без должного дифференциального подхода в отборе пациентов. После отчета FDA в 2011 г. количество судебных исков в США значительно увеличилось.

Согласно юридической базе данных Bloomberg иски в основном были направлены против слингов для лечения СНМ, а не

против имплантов для лечения ПТО [22]. Это парадоксально, поскольку в настоящее время субуретральные слинги прочно утвердились в качестве «золотого стандарта» в лечении СНМ у женщин. Более того, производители имплантов привлекались к юридической ответственности в 99,4% случаев, в то время как лечащие врачи – только в 0,6% всех случаев. Примечательно, что из этих врачей только 12% были сертифицированы соответствующими медицинскими комиссиями для проведения операций при ПТО и СНМ [22]. FDA окончательно утвердило указ о переводе трансвагинальных имплантов для лечения ПТО в III класс риска 5 января 2016 г. Этот факт означал, что для разрешения применять данные медицинские изделия необходимо провести обширные клинические исследования длительностью не менее 36 мес, что, в свою очередь, является наиболее строгим путем одобрения технологии.

Стоит отметить, что субуретральный слинг и сетчатые импланты для лечения ПТО трансабдоминальным доступом остались в классе риска II и не требовали предварительных исследований. В апреле 2019 г. FDA приняло решение запретить продажи сетчатых имплантов для трансвагинального лечения цистоцеле. Причиной для этого решения послужило отсутствие доказательств эффективности имплантов в сравнении с передней кольпоррафией. Таким образом, сетчатые импланты для лечения ПТО трансвагинальным доступом стали полностью запрещены. Обращает на себя внимание тот факт, что на момент публикации запрета не были готовы результаты 36-месячного исследования, инициированного FDA в 2016 г.

Решение FDA вызвало активную дискуссию в мировом сообществе специалистов-урогинекологов. Создана петиция в поддержку использования сетчатых имплантов и продолжения клинических исследований, с оценкой эффективности и безопасности метода. Петиция собрала более 10 тыс. подписей, но так и осталась нерассмотренной [23].

Ситуация в Великобритании

В Великобритании на принятие решения об ограничении применения трансвагинальных сетчатых имплантов, используемых для лечения ПТО, значимо повлияло исследование PROSPECT (PROLapse Surgery: Pragmatic Evaluation and randomised Controlled Trials), проведенное С. Glazener и соавт. [24]. В данном рандомизированном исследовании пациенток с ПТО в переднем (цистоцеле) и заднем (ректоцеле) компартменте распределили на 3 группы в зависимости от метода хирургического лечения: восстановление собственными тканями (кольпоррафия), реконструкция с использованием сетчатого импланта и с использованием биологического импланта. Исходы оперативного лечения с помощью ранее описанных методов сравнивались через 6, 12 и 24 мес. Основываясь на полученных результатах, авторы сделали вывод, что эффективность операций, качество жизни и количество неспецифических осложнений (инфекция, диспареуния, нарушение мочеиспускания) в группах не различались. Однако 12% осложнений были обусловлены применением трансвагинальных имплантов [24].

Важно отметить, что незадолго до публикации результатов исследования PROSPECT были опубликованы результаты Кокрановского обзора, проведенного С. Maher и соавт., в котором показано, что при использовании трансвагинальных сеток снижается частота анатомических рецидивов ПТО [25]. Обращают на себя внимание принципиальные неточности, допущенные в исследовании PROSPECT, которые, безусловно, повлияли на итоговые результаты. В публикации нет описания техники выполнения операций, также имеет место полное отсутствие данных об использованных сетча-

тых имплантах, нет информации и об апикальной фиксации, которая является важным аспектом в лечении цистоцеле [26]. Обращает на себя внимание тот факт, что в 31% случаев имплант устанавливали при пролапсе II стадии и менее, что не является показанием к применению сетчатого импланта.

Важным фактором, который мог повлиять на представленные результаты, является несоответствие между изначально заявленным числом пациенток в исследуемых группах и итоговым числом прооперированных, которых оценивали в послеоперационном периоде (350 пациенток прооперированы с использованием сетчатого импланта, проанализированы данные 381, 389 и 343 человек через 6, 12 и 24 мес наблюдения соответственно; 301 пациентке установлен биологический имплант, но проанализированы данные 335, 337 и 300 пациенток в послеоперационном периоде через 6, 12 и 24 мес наблюдения соответственно) [24]. Таким образом, исследование PROSPECT ни по форме, ни по содержанию не выдерживает серьезной критики. Однако высокие авторитет и импакт-фактор издания *Lancet* сделали свое дело.

Впоследствии в 2017 г. опубликован проект (обновленный в 2019 г.) руководства Национального института здоровья и клинического совершенствования, из которого следовало, что трансвагинальные сетчатые импланты для лечения ПТО должны быть использованы только в контексте клинических исследований [27]. В обновленных в июне 2019 г. рекомендациях позадилоновый доступ «изнутри кнаружи» для имплантации слинга описывается как 1-я линия терапии СНМ у женщин. Трансбугураторный доступ имплантации рекомендуется лишь при условии, когда выполнение позадилоновой имплантации невозможно или предполагает высокий риск [27].

Применение мини-слингов, как и позадилоновый метод установки «снаружи внутрь», возможны только в контексте клинических исследований. В отношении лечения ПТО в обновленных рекомендациях указано, что коррекция ректоцеле с помощью синтетических имплантов осталась под запретом, а применение трансвагинальных сетчатых имплантов для лечения цистоцеле возможно только в контексте клинических исследований [27]. Аналогичные решения приняты в Шотландии, Уэльсе и Ирландии.

Ситуация в Австралии и Новой Зеландии

Государственные регулирующие органы Австралии и Новой Зеландии провели исследование эффективности и безопасности трансвагинальных сетчатых имплантов, и на основании полученных результатов в 2019 г. опубликованы клинические рекомендации, в которых говорится, что применение синтетического импланта не имеет преимуществ перед традиционными методами лечения, что, по сути, запрещает использование трансвагинальных имплантов для лечения ПТО в этих странах [28].

Лучшим методом хирургического лечения СНМ согласно клиническим рекомендациям Австралии и Новой Зеландии считается субуретральный слинг [29]. В отношении метода установки ограничений не предусмотрено, однако в рекомендациях приводится сравнительная характеристика позадилонового и трансбугураторного доступов, составленная на основе Кокрановского обзора, который провели А. Ford и соавт. [30].

По его результатам авторы сделали вывод, что в краткосрочной перспективе разницы в эффективности между трансбугураторным и позадилоновыми методами установки слинга не наблюдается, однако нет достоверных данных об эффективности трансбугураторного доступа в отличие от позадилонового. В обзоре также отмечается, что трансбугураторный доступ способствует меньшему количеству

дней госпитализации, более низкому проценту повторных операций, ранений мочевого пузыря и нарушений мочеиспускания в послеоперационном периоде, однако позадилоновый доступ безопаснее с точки зрения возникновения послеоперационных болей [29]. Применение мини-слингов разрешено только для клинических исследований ввиду недоказанной эффективности в сравнении с традиционными субуретральными слингами [28, 31].

Ситуация в Канаде

В июле 2019 г. Минздрав Канады опубликовал обзор безопасности трансвагинальных сетчатых имплантов для лечения СНМ и ПТО [32]. В обзоре сделан вывод, что нерассасывающиеся синтетические импланты, устанавливаемые трансвагинально, больше не должны использоваться для коррекции ректоцеле, поскольку последние данные показывают, что повышается риск осложнений по сравнению с альтернативными вариантами лечения.

В отношении ПТО в апикальном и переднем компартменте в обзоре сделан вывод, что применение трансвагинального сетчатого импланта возможно только у определенных групп пациенток: у женщин с высоким риском возникновения рецидива или случившимся рецидивом ПТО или у женщин, которым противопоказаны другие варианты хирургического лечения [32]. В 2019 г. в Канаде три компании с действующими лицензиями на продажу сетчатых имплантов для коррекции ПТО трансвагинально отзывали свои устройства с рынка [33]. В отношении метода имплантации слинга хирурги в данной стране не ограничены в выборе. В отличие от Великобритании, Австралии и Новой Зеландии в Канаде разрешено применять мини-слинги, на современном этапе представленные у двух производителей [34].

Ситуация в странах Европейского союза

Мнение стран ЕС в отношении сетчатых имплантов в лечении СНМ и ПТО отражено в докладе Научного комитета по возникающим и вновь выявленным рискам для здоровья (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks – SCENIHR), опубликованном в 2015 г. [35]. В нем говорится, что трансвагинальная установка сетчатого импланта для лечения ПТО должна рассматриваться только в сложных клинических случаях, в частности после неэффективности других методов оперативного лечения. Отмечается также, что нужно стремиться к ограничению количества сетчатого материала для всех процедур, где это возможно, однако существует необходимость дальнейшего совершенствования состава синтетических сеток, в частности для операций по поводу ПТО. SCENIHR также признает эффективность субуретрального слинга для лечения СНМ у большинства пациенток с умеренной и тяжелой формами СНМ. Немаловажно, что в докладе SCENIHR отмечены значимость введения системы сертификации хирургов, основанной на существующих международных рекомендациях и созданной в сотрудничестве с соответствующими европейскими хирургическими ассоциациями, а также значимость сбора клинических данных, анализа и систематизации полученных результатов [35].

В дополнение к рекомендациям SCENIHR клинические рекомендации Немецкой рабочей группы научных медицинских обществ, в которую входят представители Германии, Швейцарии и Австрии, и консенсус Европейской урогинекологической ассоциации и Европейской ассоциации урологии разрешают дифференцированное использование трансвагинальных сетчатых имплантов для хирургического лечения ПТО [36, 37]. В отличие от FDA и британского

исследования PROSPECT в рекомендациях немецко-австрийско-швейцарской рабочей группы, основанных на их собственном метаанализе, сделан вывод, что сетчатые импланты, устанавливаемые трансвагинально, более эффективны в сравнении с реконструкцией с помощью собственных тканей в лечении ПТО: кумулятивный показатель эффективности составил 93% против 69% соответственно. В данном метаанализе также отмечено, что сетчатые импланты при реконструкции цистоцеле снижают частоту рецидива ПТО в переднем компартменте в 3 раза по сравнению с восстановлением собственными тканями [36].

Согласно рекомендациям Немецкой рабочей группы научных медицинских обществ применять сетчатые импланты в хирургическом лечении ПТО нужно только по определенным показаниям: в группе пациенток с рецидивом или в ситуации первичного ПТО, когда ожидается высокий риск рецидива, у коморбидных пациенток, когда последующие операции при рецидиве ПТО несут высокий риск для жизни пациентки, или при наличии специфических факторов риска рецидива ПТО, таких как хроническая астма или хроническая обструктивная болезнь легких [36]. В отношении имплантации слинга при СНМ у женщин в консенсусе Европейской урогинекологической ассоциации и Европейской ассоциации урологии, опубликованном в 2017 г., говорится, что применение полипропиленовых слингов рекомендуется при хирургическом лечении СНМ. Отмечено, что позадилонный и трансобтураторный методы имплантации субуретрального слинга хорошо изучены и рекомендованы к применению в клинической практике. В отношении мини-слингов сказано, что на момент публикации нет достаточного количества исследований для качественной оценки эффективности данного метода хирургического лечения СНМ у женщин [37].

Ситуация в Азии

Операции с использованием сетчатых имплантов в лечении СНМ и ПТО в данном регионе наиболее распространены в Японии, где готовые наборы синтетических имплантов не лицензированы национальным органом медицинского регулирования [38]. Готовые наборы имплантов используются урологами в Южной Корее, а также в некоторых медицинских центрах в Тайване, Гонконге, Сингапуре, Таиланде, Малайзии, Индонезии и Индии [38]. В Китае применяют как готовые коммерческие наборы сетчатых имплантов, так и импланты, вырезанные из хирургических сеток. Важно отметить, что применение трансвагинальных сетчатых имплантов в лечении ПТО снизилось на фоне запрета данного вида хирургии в США, Великобритании, Австралии и Новой Зеландии [38].

Ситуация в Российской Федерации

Сетчатые импланты для лечения ПТО, устанавливаемые трансвагинально, достаточно активно используются на территории РФ. На современном этапе нет ограничений данного вида хирургического лечения ПТО. Важно отметить, что начиная с 2015–2016 гг. в РФ наибольшее распространение получили трансвагинальные методики реконструкции тазового дна с помощью так называемых мини-сеток, которые позволяют выполнить преимущественно апикальную фиксацию (апикальный слинг; задний интравагинальный слинг; гибридная реконструкция тазового дна) [39, 40]. Данные операции предполагают использование сетчатых имплантов типа Uphold (Boston Scientific), который снят с производства из-за позиции FDA в США, и УроСлинг1 (Линтекс). Очевидно, что количество синтетического материала при таких подходах снижено на порядок по сравнению с сетка-

ми 1 и 2-й генерации (Prolift, Elevate, Оруг и др.), что благоприятно сказывается на результатах операций.

Для коррекции СНМ отечественные специалисты руководствуются клиническими рекомендациями, утвержденными в 2020 г. [41]. Согласно им для хирурга нет ограничений в выборе метода установки субуретрального слинга, но отмечается, что позадилонный доступ установки слингов связан с более высоким риском осложнений, таких как перфорации мочевого пузыря и нарушенное мочеиспускание, в сравнении с трансобтураторным доступом. Трансобтураторный доступ установки связан с более высоким риском хронической боли в паху, эрозии сводов влагалища и экстррузии слинга через 12 мес наблюдения в послеоперационном периоде. Отмечается также, что проведение троакара от кожи к влагалищу при позадилонном и трансобтураторном доступах связано с более высоким риском появления симптомов нарушенного мочеиспускания в послеоперационном периоде [42].

Обсуждение

Запрет на использование трансвагинальных сетчатых имплантов сужает спектр возможных опций в хирургическом лечении ПТО. Главным аргументом регулирующих медицинских органов в странах, запретивших применение сетчатых имплантов, является высокий риск эрозии и обнажения импланта. Это осложнение специфическое и наиболее распространенное для данного метода хирургии [43]. Частота эрозии сетчатого импланта, установленного трансвагинально, составляет от 4 до 19% [44]. Известно, что важным аспектом успеха в любой хирургии является опыт врача, однако в большинстве исследований, повлиявших на решение о запрете трансвагинальных сетчатых имплантов, не присутствовало описания опыта специалистов, проводивших оперативное лечение.

Так, в ранее описанном исследовании PROSPECT [24] при обычном подсчете выясняется, что в 35 центрах в месяц регистрировалось всего 30,6 пациента, что в среднем составляет 0,87 пациента в месяц на центр или 10,4 пациента в год. Американское общество урогинекологии рекомендовало, чтобы урогинеколог выполнял не менее 30 операций в год любым способом (с сеткой или без нее) для поддержания квалификации [45] (в настоящее время рекомендации отозваны в связи с запретом FDA на имплантацию трансвагинального сетчатого импланта [46], но были актуальны на момент проведения исследования и публикации результатов).

Таким образом, можно сделать вывод, что центры, участвовавшие в исследовании, не имели достаточного опыта. В исследовании, опубликованном Е. Kelly и соавт., в практике хирургов, которые провели меньше операций за год, осложнения, связанные с сетчатым имплантом и требующие повторной операции, встречались с частотой 4,8% (145/3001 случай), в то время как в практике хирургов с большим количеством операций процент осложнений составил 3,0% (73/2447 случаев повторных операций) [47]. В метаанализе Т. Deng и соавт. сделан аналогичный вывод, что пациенты, оперированные более опытными хирургами, имели значительно более низкий риск эрозии сетки после операции по сравнению с пациентами, оперированными малоопытными хирургами [48]. Немецкая ассоциация урогинекологов ввела сертификацию врачей от 1 до 3-го уровня в соответствии с их опытом в урогинекологии. Уровень 3 определяет хирургов, квалифицированных для проведения сложных операций по поводу ПТО, которые включают применение сетчатых имплантов.

С момента запрета трансвагинальных сетчатых имплантов в ряде стран многие производители сняли свои устрой-

ства с продажи, а на их место пришли более безопасные сетчатые импланты. Таким образом, большинство описанных ранее клинических рекомендаций основывалось на данных оценки сетчатых имплантов, ныне недоступных к применению, а новые сетчатые импланты не оценены в рандомизированных клинических исследованиях [49]. Применение слингов для лечения СНМ хорошо изучено в исследованиях с длительным периодом оценки в послеоперационном периоде и зарекомендовало себя как эффективный и безопасный метод лечения СНМ [50, 51]. Для достоверной оценки мини-слингов требуются дальнейшие клинические исследования их эффективности и безопасности.

Заключение

Данный анализ литературы показал, что в исследованиях о применении сетчатых имплантов в хирургии тазового дна существует ряд противоречивых фактов, которые привели к тенденциозному ограничению данного вида хирургии в ряде стран. Исходя из проанализированных клинических рекомендаций и международного опыта использования трансвагинальных сетчатых имплантов для хирургического лечения СНМ и ПТО, можно сделать вывод, что для эффективного развития данного метода хирургии необходимы дифференциальный подход к отбору пациенток, систематический анализ результатов с длительным периодом оценки в послеоперационном периоде, совершенствование методики и используемых материалов в данном виде хирургии, создание единого реестра осложнений и проведенных процедур с применением имплантов в урогинекологии, регламентированное обучение специалистов в данной области.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

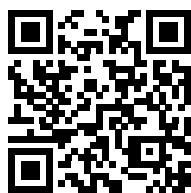
Литература/References

- Wu JM, Matthews CA, Conover MM, et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1201-6.
- Ellington DR, Richter HE. Indications, contraindications, and complications of mesh in surgical treatment of pelvic organ prolapse. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(2):276-88.
- Downing KT. Uterine prolapse: from antiquity to today. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:649459. DOI:10.1155/2012/649459
- Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM. The tension-free hernioplasty. *Am J Surg*. 1989;157(2):188-93. DOI:10.1016/0002-9610(89)90526-6
- Гвоздев М.Ю., Попов А.А., Беженарь В.Ф., и др. Свободная синтетическая петля: предварительный анализ Российского опыта 2002–2012 гг. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012;4:29-37 [Gvozdev MJu, Popov AA, Bezhenar' VF, et al. Tension-free-tape. Preliminary analysis of russian experience 2002–2012. *Experimental & Clinical Urology*. 2012;4:29-37 (in Russian)].
- FDA Public Health Notification: Serious Complications Associated with Transvaginal Placement of Surgical Mesh in Repair of Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm061976.htm/> Accessed: 01.08.2021.
- Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1990;153:7-31.
- Wohlrab KJ, Erekson EA, Myers DL. Postoperative erosions of the Mersilene suburethral sling mesh for antiincontinence surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20(4):417-20.
- Amid PK. Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia surgery. *Hernia*. 1997;1:15-20.
- Schimpf MO, Rahn DD, Wheeler TL, et al. Sling surgery for stress urinary incontinence in women: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):71.e1-27.
- Slack M, Sandhu JS, Staskin DR, Grant RC. In vivo comparison of suburethral sling materials. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006;17(2):106-10.
- Julian TM. Efficacy of Marlex mesh in the repair of severe, recurrent vaginal prolapse of the anterior midvaginal wall. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(6):1472-5.
- Petros PE. New ambulatory surgical methods using an anatomical classification of urinary dysfunction improve stress, urge and abnormal emptying. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1997;8(5):270-7.
- Cosson M, Caquant F, Collinet P, et al. Prolift mesh (Gynecare) for pelvic organ prolapsed surgical treatment using the TVM group technique: a retrospective study of 687 patients. International Continence Society Meeting Abstracts – Montreal. 2005, p. 121-2.
- Moore R, Miklos J. Cystocele repair utilizing anterior wall mesh graft placed via double trans-obturator approach approach (Perigee system). International Continence Society Meeting Abstracts – Montreal. 2005, p. 595.
- Davila GW, Beyer R, Moore R, et al. Restoration of vaginal apical and posterior wall support with the apogee system. International Continence Society Meeting Abstracts – Montreal. 2005, p. 597-8.
- Maher C, Baessler K, Glazener CMA, et al. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: a short version Cochrane review. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(1):3-12.
- Heneghan CJ, Goldacre B, Onakpoya I, et al. Trials of transvaginal mesh devices for pelvic organ prolapse: a systematic database review of the US FDA approval process BMJ Open. 2017;7(12):e017125.
- FDA Safety Communication: UPDATE on Serious Complications Associated With Transvaginal Placement of Surgical Mesh for Pelvic Organ Prolapse. Available at: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170111231226/http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm262435.htm/> Accessed: 01.08.2021.
- Obstetrics & gynecology devices panel. September 8–9, 2011. Available at: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404140420/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ObstetricsandGynecologyDevices/UCM271769.pdf/> Accessed: 01.08.2021.
- Clemons JL, Weinstein M, Guess MK, et al. Impact of the 2011 FDA transvaginal mesh safety update on AUGS members' use of synthetic mesh and biologic grafts in pelvic reconstructive surgery. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2013;19(4):191-8.

22. Souders CP, Eilber KS, McClelland L, et al. The truth behind transvaginal mesh litigation: devices, timelines, and provider characteristics. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2018;24(1):21-5.
23. Petition Women's Health Physicians: Ensure Ethical and Fair FDA Mesh Research. Available at: <https://www.change.org/p/women-s-health-physicians-ensure-ethical-and-fair-fda-mesh-research/> Accessed: 01.08.2021.
24. Glazener CM, Breeman S, Elders A, et al. Mesh, graft, or standard repair for women having primary transvaginal anterior or posterior compartment prolapse surgery: two parallel-group, multicentre, randomised, controlled trials (PROSPECT). *Lancet*. 2017;389(10067):381-92.
25. Maher C, Feiner B, Baessler K, et al. Surgery for women with anterior compartment prolapse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD004014.
26. Summers A, Winkel LA, Hussain HK, DeLancey JOL. The relationship between anterior and apical compartment support. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1438-43.
27. NICE Guidance – Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management. 2019;123(5):777-803.
28. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologist (RANZCOG) and Urogynaecological Society of Australasia (UGSA). Polypropylene vaginal mesh implants for vaginal prolapse. Available at: [https://ranzco.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Polypropylene-vaginal-mesh-implants-for-vaginal-prolapse-\(C-Gyn-20\)-Review-November-2016.pdf?ext=.pdf](https://ranzco.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Polypropylene-vaginal-mesh-implants-for-vaginal-prolapse-(C-Gyn-20)-Review-November-2016.pdf?ext=.pdf) Accessed: 01.08.2021.
29. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologist (RANZCOG) and Urogynaecological Society of Australasia (UGSA). Position statement on midurethral slings. Available at: [https://ranzco.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/MUS-\(C-Gyn-32\)-Re-write-July-2020_1.pdf?ext=.pdf](https://ranzco.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/MUS-(C-Gyn-32)-Re-write-July-2020_1.pdf?ext=.pdf) Accessed: 01.08.2021.
30. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Ogah J. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD006375.
31. Nambiar A, Cody JD, Jeffery ST. Single-incision sling operations for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD008709.
32. Government of Canada, Summary Safety Review – Surgical mesh products made from non-absorbable synthetic (polypropylene) material that are used for the transvaginal repair of pelvic organ prolapse (POP) – Health Canada. Available at: <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00229/> Accessed: 01.08.2021.
33. Government of Canada, Status of non-absorbable synthetic surgical mesh for the transvaginal repair of pelvic organ prolapse in Canada – Health Canada. Available at: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70563a-eng.php/> Accessed: 01.08.2021.
34. Government of Canada, Summary Safety Review – Single incision mini-sling (SIMS) made from non-absorbable synthetic material (polypropylene) – Health Canada. Available at: <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00246/> Accessed: 01.08.2021.
35. European Commission, Directorate General for Health & Consumers (2015) SCENIHR-Opinion on the safety of surgical meshes used in urogynaecological surgery. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_049.pdf/ Accessed: 01.08.2021.
36. AWMF: Leitlinien. Leitlinien-Detailansicht. Weiblicher Descensus genitalis Diagnostik und Therapie. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0061_S2e_Descensus_genitalis-Diagnostik-Therapie_2016-11-abgelaufen.pdf/ Accessed: 01.08.2021.
37. Chapple CR, Cruz F, Deffieux X, et al. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol*. 2017;72(3):424-31.
38. Roy N. Urogynaecology Training in South East Asia (SEA) and Asia. *Majalah Obstet Ginekol*. 2019;27(1):1-4.
39. Gillor M, Langer S, Dietz HP. A long-term comparative study of Uphold™ transvaginal mesh kit against anterior colporrhaphy. *Int Urogynecol J*. 2020;31(4):793-7.
40. Shkarupa D, Kubin N, Shapovalova E, Zaytseva A. The resurrection of sacrospinous fixation: unilateral apical sling hysteropexy. *Int Urogynecol J*. 2020;31(2):351-7.
41. Клинические рекомендации. Недержание мочи. Под ред. Г.Р. Касяна, З.К. Гаджиева, А.В. Зайцева. 2020 [Klinicheskie rekomendatsii. Niderzhaniye mochi. Pod red. GR Kasiana, ZK Gadzhieva, AV Zaitseva. 2020 (in Russian)].
42. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Отдаленные результаты использования свободной синтетической петли в лечении недержания мочи у женщин (восемилетние результаты). *Урология*. 2010;2:32 [Pushkar' DYu, Kasian GR. Otdalennyye rezul'taty ispol'zovaniia svobodnoi sinteticheskoi petli v lechenii niderzhaniya mochi u zhenshchin (vos'miletnye rezul'taty). *Urologiya*. 2010;2:32 (in Russian)].
43. Ellington DR, Richter HE. Indications, contraindications, and complications of mesh in surgical treatment of pelvic organ prolapse. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(2):276-88.
44. Milani AL, Vollebregt A, Roovers JP, Withagen M. The use of mesh in vaginal prolapse. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(31):A6324.
45. American Urogynecologic Society's Guidelines Development Committee. Guidelines for providing privileges and credentials to physicians for transvaginal placement of surgical mesh for pelvic organ prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2012;18(4):194-7.
46. Guidelines for Providing Privileges and Credentials to Physicians for Transvaginal Placement of Surgical Mesh for Pelvic Organ Prolapse: Retraction. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2020;26(5):349.
47. Kelly EC, Winick-Ng J, Welk B. Surgeon Experience and Complications of Transvaginal Prolapse Mesh. *Obstet Gynecol*. 2016;128(1):65-72.
48. Deng T, Liao B, Luo D, et al. Risk factors for mesh erosion after female pelvic floor reconstructive surgery: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*. 2016;117(2):323-43.
49. Maher C, Feiner B, Baessler K, et al. Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD012079.
50. Nilsson CG, Palva K, Aarnio R, et al. Seventeen years' follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2013;24(8):1265-9.
51. Liapis A, Bakas P, Creatas G. Long-term efficacy of tension-free vaginal tape in the management of stress urinary incontinence in women: Efficacy at 5- and 7-year follow-up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(11):1509-12.

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02 2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-экономический анализ эффективности преимплантационного генетического тестирования у пациентов с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Е.В. Кулакова^{✉1}, И.А. Михайлов², Н.П. Макарова¹, Ю.С. Драпкина¹, Е.А. Калинина¹, Т.А. Назаренко¹, Д.Ю. Трофимов¹

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

²ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Введение. В рамках данной работы выполнено клинико-экономическое исследование, в котором оценивалась клинико-экономическая эффективность программ лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий с применением преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) у пациентов с различными репродуктивными нарушениями.

Материалы и методы. Построено 20 моделей, представляющих собой марковские процессы с дискретным временем. Всего в рамках исследования рассмотрено 10 возможных попарных сценариев для супружеских пар, проходящих лечение бесплодия методом вспомогательных репродуктивных технологий, в зависимости от репродуктивных нарушений и применения ПГТ.

Результаты. В качестве наиболее затратоэффективных сценариев по результатам моделирования следует выделить применение ПГТ в группе женщин в возрасте 37–42 лет и в группе женщин до 35 лет с неразвивающейся беременностью. Данные сценарии не только являются ресурсосберегающими с точки зрения порога готовности платить, но и сохраняют средства обязательного медицинского страхования параллельно со значимой клинической эффективностью. Остальные сценарии характеризуются выраженной клинической эффективностью и низкой стоимостью одного добавленного живорождения, за исключением применения ПГТ в группе мужчин с тератозооспермией, которая характеризуется минимальным количеством добавленных живорождений и максимальной стоимостью одного добавленного живорождения.

Заключение. Результаты данного исследования позволяют определить наиболее оптимальные и экономически целесообразные сценарии проведения ПГТ у пациентов в зависимости от фактора бесплодия для реализации в практическом здравоохранении, в том числе в масштабе всей системы здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: преимплантационное генетическое тестирование, бесплодие, тариф, клинико-экономический анализ, экстракорпоральное оплодотворение, обязательное медицинское страхование, эмбрион, беременность, анеуплоидии

Для цитирования: Кулакова Е.В., Михайлов И.А., Макарова Н.П., Драпкина Ю.С., Калинина Е.А., Назаренко Т.А., Трофимов Д.Ю. Клинико-экономический анализ эффективности преимплантационного генетического тестирования у пациентов с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2022;24(3):181–185. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201708

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кулакова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_kulakova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4433-4163

Михайлов Илья Александрович – гл. специалист отд. организационно-методического обеспечения поддержки деятельности национальных медицинских исследовательских центров ФГБУ ЦЭККМП. E-mail: mikhailov@rosmedex.ru; ORCID: 0000-0001-8020-369X

Макарова Наталья Петровна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: np_makarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1396-7272

Драпкина Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: yu_drapkina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0545-1607

Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_kalinina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8922-2878

Назаренко Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф., дир. Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: t_nazarenko@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-5823-1667

Трофимов Дмитрий Юрьевич – д-р биол. наук, проф., дир. Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: d_trofimov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1569-8486

[✉]Elena V. Kulakova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_kulakova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4433-4163

Ilya A. Mikhailov – Chief Specialist, Center for Healthcare Quality Assessment and Control. E-mail: mikhailov@rosmedex.ru; ORCID: 0000-0001-8020-369X

Natalya P. Makarova – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: np_makarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1396-7272

Julia S. Drapkina – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: yu_drapkina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0545-1607

Elena A. Kalinina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8922-2878

Tatiana A. Nazarenko – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: t_nazarenko@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-5823-1667

Dmitry Iu. Trofimov – D. Sci. (Biol.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: d_trofimov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1569-8486

Clinical and economic analysis of the effectiveness of pre-implantation genetic testing in patients with various types of infertility in assisted reproductive technology programs

Elena V. Kulakova^{✉1}, Ilya A. Mikhailov², Natalya P. Makarova¹, Julia S. Drapkina¹, Elena A. Kalinina¹, Tatiana A. Nazarenko¹, Dmitry Iu. Trofimov¹

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

²Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. A clinical and economic study was carried out to assess the effectiveness of infertility treatment using assisted reproductive technology programs with preimplantation genetic testing (PGT) in patients with various reproductive disorders.

Materials and methods. Twenty models representing discrete-time Markov processes are developed. A total of 10 possible paired scenarios for couples undergoing infertility treatment using assisted reproductive technology, depending on reproductive disorders and the use of PGT, were considered in the study.

Results. The most cost-effective scenarios from the simulation results should be the use of PGT in the group of females aged 37–42 years and in the group of females under 35 years with missed abortion. These scenarios are not only resource-efficient in terms of the willingness-to-pay threshold, but they also preserve compulsory health insurance funds still with meaningful clinical efficiency. The remaining scenarios are characterized by significant clinical efficacy and low cost per added live birth, except for the PGT use in the group of males with teratozoospermia, which is characterized by a minimum of added live births and a maximum cost per added live birth.

Conclusion. The study results indicate the most optimal and economically feasible scenarios of PGT in patients depending on the infertility factor for implementation in the practical healthcare system of the Russian Federation.

Keywords: preimplantation genetic testing, infertility, tariff, clinical and economic analysis, extracorporeal fertilization, compulsory health insurance, embryo, pregnancy, aneuploidy

For citation: Kulakova EV, Mikhailov IA, Makarova NP, Drapkina JuS, Kalinina EA, Nazarenko TA, Trofimov DIu. Clinical and economic analysis of the effectiveness of pre-implantation genetic testing in patients with various types of infertility in assisted reproductive technology programs. *Gynecology*. 2022;24(3):181–185. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201708

Введение

Активное развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и методики преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) позволило не только значительно повысить эффективность лечения различных форм бесплодия, но и усовершенствовать профилактику рождения детей с различными генетическими нарушениями за счет определения эуплоидных эмбрионов на доимплантационном этапе [1]. В зависимости от определяемых нарушений выделяют ПГТ-А (тесты, направленные на определение анеуплоидий), ПГТ-М (тесты, направленные на диагностику моногенных заболеваний) и ПГТ-СП (тесты, направленные на выявление структурных хромосомных перестроек) [2]. Стоит отметить, что самым распространенным вариантом хромосомных аномалий эмбриона человека являются анеуплоидии [3]. Учитывая, что анеуплоидии чаще всего выступают основной причиной невынашивания беременности (НБ) на ранних сроках, в большинстве центров в подавляющем большинстве случаев проводится исследование ПГТ, направленное на выявление количественных хромосомных изменений в клетках эмбриона (ПГТ-А) [4]. Несмотря на повышение стоимости программы ВРТ с применением ПГТ-А, существуют исследования, в которых показано, что определение хромосомного статуса эмбриона в определенных клинических ситуациях является экономически более выгодным [5–8]. Результаты ряда исследований показали, что проведение ПГТ-А позволяет сэкономить до 45% средств, затраченных на проведение протокола экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида, для достижения дополнительного 1% живорождения [6]. Тем не менее результаты других научных работ продемонстрировали отсутствие убедительных доказательств в пользу эффективности ПГТ в отношении увеличения

числа живорождений [9]. Таким образом, в настоящее время данные по эффективности и клинко-экономической целесообразности ПГТ-А у разных категорий больных противоречивы. В рамках данной работы выполнено клинко-экономическое исследование, в котором оценивалась клинко-экономическая эффективность программ лечения бесплодия методами ВРТ с применением ПГТ-А у преимплантационных эмбрионов, полученных от супружеских пар с различными формами бесплодия, выполненное на базе данных ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Материалы и методы

В качестве исходных данных о супружеских парах, проходящих лечение бесплодия методом ВРТ, использованы результаты, полученные в рамках диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук Е.В. Кулаковой, а также данные отделения ВРТ в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова (руководитель – д-р мед. наук, проф. Е.А. Калинина).

Для оценки клинко-экономической целесообразности использования ПГТ у пациентов в данной работе построено 20 марковских моделей, представляющих собой марковские процессы с дискретным временем. Всего в рамках построения моделей рассмотрено 10 возможных попарных сценариев для супружеских пар:

- 1) женщины 22–30 лет с применением ПГТ и женщины 22–30 лет без применения ПГТ;
- 2) женщины 31–36 лет с применением ПГТ и женщины 31–36 лет без применения ПГТ;
- 3) женщины 37–42 лет с применением ПГТ и женщины 37–42 лет без применения ПГТ;
- 4) женщины до 35 лет с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) с применением ПГТ и женщины до 35 лет без применения ПГТ;

- 5) женщины до 35 лет с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) с применением ПГТ и женщины до 35 лет с СПКЯ без применения ПГТ;
- 6) женщины до 35 лет с НБ с применением ПГТ и женщины до 35 лет с НБ без применения ПГТ;
- 7) мужчины с олигоастенотератозооспермией (ОАТ) с применением ПГТ и мужчины с ОАТ без применения ПГТ;
- 8) мужчины с биопсией яичка с применением ПГТ и мужчины с биопсией яичка без применения ПГТ;
- 9) мужчины с тератозооспермией с применением ПГТ и мужчины с тератозооспермией без применения ПГТ;
- 10) мужчины с нормозооспермией с применением ПГТ и мужчины с нормозооспермией без применения ПГТ.

Таким образом, клиничко-экономический анализ проведен в 10 попарных марковских моделях, построенных отдельно для каждой популяции пациентов (супружеских пар) с различными факторами женского и мужского бесплодия. В каждой модели сравнивали 2 сценария:

- 1) без использования ПГТ – базовый сценарий;
- 2) с использованием ПГТ – моделируемый сценарий.

Для сравнения сценариев использовали оценку клинической эффективности, показатель «затраты–эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio – ICER), а также степень ресурсосбережения. Стоит отметить, что критерием эффективности являлось число живорождений на 1 тыс. супружеских пар. Затраты рассчитывали исходя из тарифов на оказание специализированной медицинской помощи федеральными медицинскими организациями, установленных Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 г.

Стоимость рутинных процедур ВРТ рассчитана исходя из действующей системы оплаты медицинской помощи в соответствии с Положением об установлении тарифов на оплату специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, оказываемой медицинскими организациями, функции и полномочия учредителей в отношении которых осуществляет Правительство Российской Федерации или федеральные органы исполнительной власти, в соответствии с едиными требованиями базовой программы обязательного медицинского страхования – ОМС (далее – Положение), утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.12.2021 №2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». Согласно данному Положению расчет тарифа осуществляется в дневном стационаре и оплачивается за счет средств ОМС в зависимости от клиничко-статистической группы, которой принадлежит случай лечения бесплодия методом ВРТ. Определение клиничко-статистической группы производится в зависимости от коэффициента относительной затратоемкости (КЗ). КЗ для рассматриваемых в данной работе сценариев составляет 9,86, и изучаемая в данном анализе клиничко-статистическая группа соответствует шифру ds02.011. Таким образом, тариф на оплату медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара по клиничко-статистической группе ds02.011, с учетом КЗ составил 321 176 руб.

Определение затрат на проведение ПГТ-А производилось с использованием методики учета затрат при определении стоимости данной услуги в порядке оказания платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. При оценке затрат учитывали 3 эмбриона для криоконсервации для каждой анализируемой группы, в том числе при отсутствии проведения ПГТ-А.

По итогам оценки затраты на проведение ПГТ были оценены в 243 613 руб.

Таким образом, затраты на применение ВРТ без применения ПГТ-А принимались равными 321 176 руб., а затраты на применение ВРТ с ПГТ принимались равными 321 176 + 243 613 = 564 789 руб.

Результаты

Полученные затраты на проведение программы ВРТ с ПГТ и без него использованы при построении марковских процессов в исходной матрице «затраты–полезный эффект».

Результаты моделирования включали:

- затраты на каждый из сценариев;
- исходы при каждом из сценариев (число живорождений);
- инкрементный показатель ICER при сравнении моделируемого и базового сценариев, отражающий дополнительные затраты для достижения одной дополнительной единицы эффективности (одного живорождения) при использовании моделируемого сценария по сравнению с базовым сценарием в виде дополнительных затрат на одно живорождение. ICER рассчитывается по формуле $ICER = (DC1 - DC2) / (Ef1 - Ef2)$, где DC1, DC2 – ожидаемые затраты на каждый из сценариев; Ef1, Ef2 – эффективность применения каждого из анализируемых сценариев (количество живорождений).

ICER, полученный в результате расчетов, оценивали относительно порога готовности платить (ПГП) за одно живорождение, который в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения для стран с развивающейся экономикой может быть рассчитан как трехкратное значение валового внутреннего продукта на душу населения. В РФ, исходя из данных о численности населения и значения валового внутреннего продукта за 2020 г., ПГП будет составлять 2 180 093,06 руб. Если в моделируемом сценарии по сравнению с базовым сценарием затраты были меньше, а размер клинического эффекта больше, моделируемый сценарий расценивали как доминирующий (более эффективный и ресурсосберегающий).

Свод полученных результатов после построения 20 марковских моделей, представляющих собой марковские процессы с дискретным временем, представлен в табл. 1.

Всего в рамках построения моделей рассмотрено 10 возможных попарных сценариев для супружеских пар в зависимости от репродуктивных нарушений (см. раздел «Материалы и методы»). Каждый сценарий оценен с точки зрения клинической эффективности, показателя ICER, а также степени ресурсосбережения.

По результатам моделирования высокой клинической эффективностью характеризовались сценарии 1–8, а также сценарий 10. Наименьшая клиническая эффективность получена в группе 9 (группа мужчин с тератозооспермией, сценарий 9). Кроме этого, данный сценарий оказался наименее затратноэффективным. Каждый добавленный случай живорождения в группе пациентов с тератозооспермией характеризовался наибольшими затратами. Стоит отметить, что остальные сценарии также не являлись затратноэффективными, за исключением сценариев 3 и 6. Обнаружено, что в группе пациенток в возрасте 37–42 лет проведение ПГТ-А характеризуется высокой клинической эффективностью и высокой затратной эффективностью, поскольку уже с первого года реализации данный сценарий позволяет не только добиваться дополнительного количества живорождений, но также сохранять средства ОМС, которые могут быть направлены на другие, менее затратноэффективные

сценарии и привести к повышению затратной эффективности других сценариев. В группе женщин в возрасте до 35 лет с НБ (сценарий 6) также обнаружены высокие показатели по ICER. Ресурсосберегающими сценариями оказались сценарии 1–7, а также 10. Проведение ПГТ в группе мужчин с биопсией яичка и у мужчин с тератозооспермией (сценарии 8 и 9) характеризовалось превышением ПГП, что позволило признать данный сценарий нересурсосберегающим.

Таким образом, максимальная клиническая эффективность, затратоэффективность и степень ресурсосбережения описаны для сценариев 3 и 6, соответствующих группам женщин в возрасте 37–42 лет и группе пациенток в возрасте до 35 лет с НБ. Стоит отметить, что высокая клинико-экономическая целесообразность применения ПГТ-А у пациенток старшего репродуктивного возраста, полученная в данной работе, согласуется с результатами предыдущих исследований. В работе Н.В. Долгушиной и соавт. показано, что применение ПГТ-А у пациенток в возрасте 40 лет и старше приводит к увеличению частоты клинической беременности и живорождения [10].

Обсуждение

Количественные хромосомные изменения, которые невозможно диагностировать при помощи морфологической оценки качества эмбриона, вносят значительный вклад в этиологию неудач имплантации и ранних репродуктивных потерь в программах ВРТ [11, 12]. Наиболее распространенным методом оценки хромосомного статуса эмбриона служит ПГТ-А [13]. Внедрение ПГТ-А в клиническую практику позволило значительно снизить вероятность переноса анеуплоидного эмбриона в полость матки и повысить эффективность программ ВРТ [6, 7, 14]. Несмотря на объективные преимущества применения ПГТ-А, клинико-экономическая целесообразность данной методики у пациентов с различными репродуктивными нарушениями требует дополнительного обсуждения. В рамках данной работы проведен клинико-экономический анализ эффективности ПГТ-А у пациентов с различными формами бесплодия, проходящих лечение методом ВРТ. В работе изучены 10 попарных сценариев моделирования. В качестве наиболее затратоэффективных сценариев по результатам моделирования выделяется применение ПГТ-А в группе женщин в возрасте 37–42 лет и в группе женщин до 35 лет с НБ. Стоит подчеркнуть, что эти сценарии не только являются ресурсосберегающими с точки зрения готовности платить, но и сохраняют средства ОМС параллельно со значимой клинической эффективностью.

Остальные сценарии характеризуются выраженной клинической эффективностью и низкой стоимостью одного добавленного живорождения, за исключением применения ПГТ-А в группе мужчин с тератозооспермией, которая характеризуется минимальным количеством добавленных живорождений и максимальной стоимостью одного добавленного живорождения.

Исходя из ПГП в 2 180 093,06 руб., наиболее эффективными и ресурсосберегающими сценариями являются применение ПГТ у женщин в возрасте 22–30 лет, у женщин в возрасте 31–36 лет, у женщин до 35 лет с НГЭ и у женщин до 35 лет с СПКЯ. Также применение ПГТ-А является ресурсосберегающим сценарием в группе мужчин с нормозооспермией и в группе женщин до 35 лет с НБ. Остальные сценарии клинически эффективны, однако с точки зрения ПГП не являются ресурсосберегающими.

Заключение

Таким образом, по мере совершенствования и развития различных методик ПГТ-А растет потребность в програм-

Таблица 1. Сводные результаты клинико-экономического анализа с применением марковских процессов с дискретным временем

Table 1. Summary results of clinical and economic analysis using discrete-time Markov processes

Год	Число живорождений (нарастающим итогом) за 5 лет		Кумулятивные затраты на 1 живорождение, руб.	
	с применением ПГТ	без применения ПГТ	с применением ПГТ	без применения ПГТ
<i>Женщины 22–30 лет</i>				
1-й	368,00	280,00	1 534 752,72	1 147 042,86
2-й	544,64	432,04	1 692 375,97	1 278 621,98
3-й	629,43	514,60	1 763 888,86	1 350 638,47
4-й	670,13	559,43	1 796 911,55	1 389 984,43
5-й	689,66	583,70	1 812 373,90	1 411 447,02
<i>Женщины 31–36 лет</i>				
1-й	333,00	290,00	1 696 063,06	1 107 489,66
2-й	507,49	445,73	1 855 208,09	1 232 145,29
3-й	598,93	529,36	1 929 892,04	1 300 306,19
4-й	646,84	574,26	1 966 102,27	1 337 423,98
5-й	671,94	598,38	1 984 127,73	1 357 564,14
<i>Женщины 37–42 лет</i>				
1-й	281,00	120,00	2 009 925,27	2 676 433,33
2-й	432,74	196,80	2 243 546,45	3 068 106,50
3-й	514,68	245,95	2 367 423,33	3 284 428,73
4-й	558,93	277,41	2 433 395,32	3 407 652,91
5-й	582,82	297,54	2 468 662,91	3 479 837,10
<i>Женщины до 35 лет с НГЭ</i>				
1-й	374,00	260,00	1 510 131,02	1 235 276,92
2-й	554,64	413,40	1 655 747,16	1 351 812,48
3-й	641,89	503,91	1 723 149,46	1 415 969,87
4-й	684,03	557,30	1 754 753,55	1 451 828,54
5-й	704,39	588,81	1 769 725,84	1 472 143,57
<i>Женщины до 35 лет с СПКЯ</i>				
1-й	350,00	277,00	1 613 682,86	1 159 465,70
2-й	531,65	438,49	1 752 848,40	1 262 008,47
3-й	625,93	532,64	1 816 876,52	1 318 423,58
4-й	674,86	587,53	1 847 440,89	1 349 858,17
5-й	700,25	619,53	1 862 465,40	1 367 573,85
<i>Женщины до 35 лет с НБ</i>				
1-й	310,00	210,00	1 821 900,00	1 529 390,48
2-й	434,00	287,70	2 199 293,57	1 998 254,71
3-й	483,60	316,45	2 363 798,46	2 266 834,98
4-й	503,44	327,09	2 433 537,86	2 407 691,26
5-й	511,38	331,02	2 462 480,75	2 476 526,13
<i>Мужчины с ОАТ</i>				
1-й	255,00	170,00	2 214 858,82	1 889 247,06
2-й	360,06	258,40	2 737 201,59	2 274 554,02
3-й	403,34	304,37	3 013 143,60	2 504 223,15
4-й	421,18	328,27	3 150 523,20	2 637 538,42
5-й	428,53	340,70	3 215 647,67	2 713 103,82
<i>Мужчины с биопсией яичка</i>				
1-й	170,00	110,00	3 322 288,24	2 919 745,45
2-й	226,10	150,70	4 571 268,77	4 027 970,01
3-й	244,61	165,76	5 204 048,55	4 662 796,10
4-й	250,72	171,33	5 493 728,02	4 995 729,12
5-й	252,74	173,39	5 616 417,13	5 158 429,73
<i>Мужчины с тератозооспермией</i>				
1-й	207,00	205,00	2 728 449,28	1 566 692,68
2-й	321,47	304,43	3 150 102,74	1 893 746,37
3-й	384,77	352,65	3 381 230,69	2 087 595,40
4-й	419,78	376,03	3 508 173,12	2 198 023,01
5-й	439,14	387,38	3 578 015,84	2 258 770,24
<i>Мужчины с нормозооспермией с ПГТ</i>				
1-й	397,00	270,00	1 422 642,32	1 189 525,93
2-й	576,44	421,20	1 570 589,28	1 319 153,75
3-й	657,55	505,87	1 649 872,87	1 396 753,33
4-й	694,21	553,29	1 690 685,99	1 442 623,86
5-й	710,78	579,84	1 710 991,54	1 469 427,68

мах ВРТ с определением хромосомного статуса эмбриона не только среди супружеских пар с известными генетическими заболеваниями, но и у других пациентов с различными репродуктивными нарушениями. Для определения наиболее выгодной клинико-экономической стратегии необходимо дифференцированное назначение данного исследования в различных группах пациентов в зависимости от клинической эффективности, показателя ICER и степени ресурсосбережения. Результаты данного исследования позволяют определить наиболее оптимальные и экономически целесообразные сценарии проведения ПГТ-А у пациентов в зависимости от фактора бесплодия для реализации в практическом здравоохранении, в том числе в масштабе всей системы здравоохранения РФ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

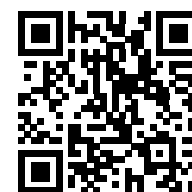
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Кулакова Е.В., Драпкина Ю.С., Макарова Н.П., и др. Значение преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Профилактическая медицина*. 2022;25(2):7-12 [Kulakova EV, Drapkina JuS, Makarova NP, et al. Znachenie preimplantatsionnogo geneticheskogo testirovaniia na aneuploidii v programmakh vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. *Profilakticheskaya meditsina*. 2022;25(2):7-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed2022250217
- МЗ РФ 05 марта 2019 г. №15-4/и/2-1908. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения) [MZ RF 05 marta 2019 g. №15-4/i/2-1908. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii i iskusstvennaia inseminatsiia. Klinicheskie rekomendatsii [protokol lecheniia] (in Russian)].
- Dahdouh EM. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 2021;137(3):528-34.
- Holmqvist V, Roos LKS, Kjartansdottir KR, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Ugeskr Laeger*. 2019;181(20).
- Michaan N, Leshno M, Cohen Y, et al. Preimplantation genetic testing for BRCA gene mutation carriers: a cost effectiveness analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):153.
- Коротченко О.Е., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., и др. Эффективность преимплантационного генетического скрининга у пациенток с привычным невынашиванием беременности и бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2018;(3):64-9 [Korotchenko OE, Syrkasheva AG, Dolgushina NV, et al. Effectiveness of preimplantation genetic screening in patients with recurrent miscarriage and infertility. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;(3):64-9 (in Russian)].
- Бейк Е.П., Коротченко О.Е., Гвоздева А.Д., и др. Роль преимплантационного генетического скрининга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2018;(4):78-84 [Beik EP, Korotchenko OE, Gvozdeva AD, et al. Role of preimplantation genetic screening in enhancing the effectiveness of assisted reproductive technology programs in late reproductive-aged patients. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;(4):78-84 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.4.78-84
- Lee M, Lofgren KT, Thomas A, et al. The cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidy in the United States: an analysis of cost and birth outcomes from 158,665 in vitro fertilization cycles. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):55.e1-17.
- Twisk M, Mastenbroek S, van Wely M, et al. Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005291. DOI:10.1002/14651858.CD005291.pub2
- Долгушина Н.В., Коротченко О.Е., Бейк Е.П., и др. Клинико-экономический анализ эффективности преимплантационного генетического скрининга у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2017;(11):56-61 [Dolgushina NV, Korotchenko OE, Beik EP, et al. Clinical and cost-effectiveness analysis of preimplantation genetic screening in patients of late reproductive age. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;(11):56-61 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2017.11.56-61
- Савостина Г.В., Перминова С.Г., Екимов А.Н., Веюкова М.А. Преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов на анеуплоидии: возможности, проблемы и перспективы. *Акушерство и гинекология*. 2021;(11):42-9 [Savostina GV, Perminova SG, Ekimov AN, Veyukova MA. Preimplantation genetic testing for embryo aneuploidy: opportunities, problems, and prospects. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;(11):42-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.11.42-49
- Greco E, Litwicka K, Minasi MG, et al. Preimplantation Genetic Testing: Where We Are Today. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4381.
- Kuliev A, Rechitsky S. Preimplantation genetic testing: current challenges and future prospects. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(12):1071-88.
- Кулакова Е.В., Непша О.С., Екимов А.Н., и др. Реимплантационное генетическое тестирование эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2021;(11):104-12 [Kulakova EV, Nepsha OS, Ekimov AN. Preimplantation genetic testing of embryos in assisted reproductive technology programs in patients with external genital endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;(11):104-12 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.11.104-112

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Экспрессия рецепторов гонадотропных гормонов гипофиза и половых гормонов в клеточных компонентах эндометрия в течение менструального цикла

А.С. Магнаева¹, А.В. Трегубова¹, А.А. Цитрина², А.В. Асатунова^{✉1}, М.В. Шамаракова¹, Г.И. Табеева¹, Л.С. Ежова¹, Е.А. Калинина¹, В.К. Боженко³

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

²ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН, Москва, Россия;

³ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Основной функцией эндометрия является создание оптимальных условий для имплантации эмбриона, контроль за которой осуществляется с участием многокомпонентных сигнальных путей. Их реализация модулируется прогестероном и эстрадиолом, действующими через родственные рецепторы эстрогена (ER) и рецепторы прогестерона (PR), в то время как изменения в экспрессии рецепторов стероидных гормонов, а также рецепторов фолликулостимулирующего (FSHR) и лютеинизирующего (LHR) гормонов являются основополагающими факторами развития различных репродуктивных нарушений. Поэтому понимание физиологических особенностей их экспрессии и локализации в гистологических структурах крайне важно для правильной комплексной оценки состояния эндометрия.

Цель. Определить характер экспрессии рецепторов гонадотропных гормонов гипофиза и половых гормонов в клеточных компонентах эндометрия на протяжении менструального цикла.

Материалы и методы. С помощью метода иммунофлюоресценции оценена экспрессия ER, PR, FSHR и LHR в препаратах эндометрия здоровых женщин разных периодов менструального цикла, обратившихся для проведения вспомогательных репродуктивных технологий в связи с мужским бесплодием.

Результаты. Возрастная иммунореактивность ER, PR, FSHR и LHR в железах и строме эндометрия инициируется на стадии ранней пролиферации и достигает максимального уровня на стадии поздней пролиферации. В дальнейшем экспрессия ER в железах и строме постепенно снижается на протяжении ранней и средней стадии секреции, иммунореактивность PR в строме, а также FSHR и LHR во всех компонентах эндометрия сохраняется в течение всей стадии секреции. **Заключение.** Продемонстрировано соответствие между динамикой экспрессии изученных рецепторов и структурными особенностями эндометрия в разные стадии менструального цикла. Возрастная экспрессия ER, PR, FSHR и LHR в эндометрии на стадии пролиферации совпадает с периодом роста слизистой оболочки тела матки, повышенная иммунореактивность PR, FSHR и LHR в течение стадии секреции ассоциирована с ее децидуальной трансформацией и, по-видимому, созданием условий для успешной имплантации и полноценного развития эмбриона в случае наступления беременности.

Ключевые слова: эстрогеновый рецептор, прогестероновый рецептор, рецептор фолликулостимулирующего гормона, рецептор лютеинизирующего гормона, фаза менструального цикла

Для цитирования: Магнаева А.С., Трегубова А.В., Цитрина А.А., Асатунова А.В., Шамаракова М.В., Табеева Г.И., Ежова Л.С., Калинина Е.А., Боженко В.К. Экспрессия рецепторов гонадотропных гормонов гипофиза и половых гормонов в клеточных компонентах эндометрия в течение менструального цикла. Гинекология. 2022;24(3):186–192. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201677

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Асатунова Александра Вячеславовна** – д-р мед. наук, зав. 1-м патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a.asaturova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Магнаева Алина Станиславовна – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-5223-9767

Трегубова Анна Васильевна – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-4601-1330

Цитрина Александра Андреевна – науч. сотр. ФБУН «ИБР им. Н.К. Кольцова». ORCID: 0000-0002-2827-9993

Шамаракова Марина Викторовна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-0972-4350

Табеева Гюзаль Искандеровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-1498-6520

Ежова Лариса Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-9804-8349

Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-8922-2878

Боженко Владимир Константинович – д-р мед. наук, рук. отд. молекулярной биологии и экспериментальной терапии ФГБУ РНЦРР. ORCID: 0000-0001-8351-8152

✉ **Alexandra V. Asaturova** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a.asaturova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Alina S. Magnaeva – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-5223-9767

Anna V. Tregubova – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-4601-1330

Alexandra A. Tsitrina – Res. Officer, Koltzov Institute of Developmental Biology. ORCID: 0000-0002-2827-9993

Marina V. Shamarakova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-0972-4350

Guzal I. Tabeeva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-1498-6520

Larisa S. Ezhova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-9804-8349

Elena A. Kalinina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-8922-2878

Vladimir K. Bozhenko – D. Sci. (Med.), Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. ORCID: 0000-0001-8351-8152

Expression of pituitary gonadotropic hormone and sex hormones receptors in endometrial cellular components during menstrual cycle

Alina S. Magnaeva¹, Anna V. Tregubova¹, Alexandra A. Tsitrina², Alexandra V. Asaturova^{✉1}, Marina V. Shamarakova¹, Guzal I. Tabeeva¹, Larisa S. Ezhova¹, Elena A. Kalinina¹, Vladimir K. Bozhenko³

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

²Koltzov Institute of Developmental Biology, Moscow, Russia;

³Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The main function of the endometrium is to create the optimal environment for embryo implantation, controlled by multicomponent signaling pathways. They are modulated by progesterone and estradiol acting through related estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR). Alteration in steroid hormone, follicle-stimulating hormone (FSHR), and luteinizing hormone (LGHR) receptor expression are underlying factors in the development of various reproductive disorders. Therefore, understanding the physiological features of receptors' expression and localization in tissues is extremely important for a proper comprehensive assessment of the endometrial condition.

Materials and methods. The expression of ER, PR, FSHR, and LGHR in endometrial samples of healthy females from different menstrual periods, who applied for assisted reproductive technologies (ART) due to male infertility, was assessed by immunofluorescence.

Results. The increase in immunoreactivity of ER, PR, FSHR, and LGHR in the glands and stroma of the endometrium is initiated during the early proliferation stage and reaches its maximum during the late proliferation stage. Subsequently, ER expression in the glands and stroma gradually decreases throughout the early and middle stages of secretion; PR immunoreactivity in the stroma and FSHR and LGHR in all endometrial components persists throughout the secretion stage.

Conclusion. The correspondence between the change of the studied receptors' expression and endometrium structural features at different stages of the menstrual cycle was demonstrated. The increased expression of ER, PR, FSHR, and LGHR in the endometrium at the proliferation stage coincides with the growth period of the uterine body mucosa, and the increased immunoreactivity of PR, FSHR, and LGHR during the secretion stage is associated with its decidual transformation and seems to create conditions for successful implantation and embryo development if pregnancy occurs.

Keywords: estrogen receptor, progesterone receptor, follicle-stimulating hormone receptor, luteinizing hormone receptor, menstrual cycle phase

For citation: Magnaeva AS, Tregubova AV, Tsitrina AA, Asaturova AV, Shamarakova MV, Tabeeva GI, Ezhova LS, Kalinina EA, Bozhenko VK. Expression of pituitary gonadotropic hormone and sex hormones receptors in endometrial cellular components during menstrual cycle. *Gynecology*. 2022;24(3):186–192. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201677

Введение

Эндометрий представляет собой уникальную, динамически изменяющуюся ткань, основная функция которой заключается в создании оптимальных условий для имплантации эмбриона, обеспечении его роста и развития до формирования плаценты [1]. Известно, что nidация плодного яйца – это сложный процесс взаимодействия эмбриона со слизистой оболочкой тела матки, происходящий исключительно в течение средней стадии секреции и подразумевающий способность эндометрия к децидуальной трансформации, необходимой для имплантации бластоцисты [1]. Контроль за данным процессом осуществляется посредством прогестерона и эстрадиола, действующими через их родственные рецепторы эстрогена (ER) и рецепторы прогестерона (PR). Нарушение экспрессии ER и PR ведет к развитию различных репродуктивных нарушений: невозможности имплантации, что приводит к бесплодию, а также неадекватной или аномальной имплантации, приводящим к самопроизвольному прерыванию беременности или развитию преэклампсии [1–3].

Проведенные в последнее время научные работы показали присутствие в эндометрии иммунореактивности рецепторов фолликулостимулирующего (FSHR) и лютеинизирующего (LHR) гормонов [4, 5], хотя ранее полагали, что экспрессия FSHR присуща лишь клеткам гранулезы яичника [6], а иммунореактивность LGHR – только тека-клеткам и лютеиновым клеткам яичника [7]. Кроме того, доказана активность FSHR и LHR в слизистой оболочке тела матки, поскольку их стимуляция способствовала внутриклеточному накоплению циклического аденозинмонофосфата и усилению регуляции по крайней мере двух генов, стимулирующих стероидогенез [8]. Вероятно, FSHR, LHR, ER и PR оказывают сочетанное влияние на функционирование эндометрия. Однако работ, касающихся комплексного исследова-

ния иммунореактивности всех перечисленных маркеров в эндометрии, проведено крайне мало.

Цель работы – изучение экспрессии ER, PR, FSHR и LHR в образцах эндометрия женщин в разные периоды менструального цикла.

Материалы и методы

Материалом для настоящего исследования послужили образцы эндометрия 7 женщин, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» для проведения вспомогательных репродуктивных методов в связи с мужским бесплодием. Препараты эндометрия получены при раздельном диагностическом выскабливании матки или аспирации биоптата в процессе обследования пациенток. У всех женщин отмечен регулярный менструальный цикл; гормональные препараты в течение 3 мес, предшествующих манипуляции, ни одна из женщин, вошедших в исследование, не получала. Возраст пациенток составил 25–45 лет. Гистологическое исследование проводилось традиционным способом, препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, оценивались тремя разными патоморфологами. В исследование включены образцы слизистой оболочки тела матки, соответствующие фазе пролиферации (ранней, средней и поздней), а также фазе секреции (ранней, средней и поздней) и предменструального эндометрия.

Для иммуногистохимического исследования гистологические срезы, приготовленные из парафиновых блоков, предварительно депарафинизировали и регидратировали в серии ксилола и этанола соответственно. Восстановление антигена проводили с использованием специального буфера (25 mM Tris-HCl (pH 8,5), 1 mM EDTA, 0,05% SDS) при температуре 95°C в течение 40 мин. С целью блокировки неспецифического связывания гистологические срезы в течение 30 мин при

Таблица 1. Список антител и белков, использованных для иммуногистохимии**Table 1. List of antibodies and proteins used for IHC**

Мишень	Хост	Каталожный номер	Разведение
Anti-ER	Rabbit	MA5-14501, Invitrogen	1:200
Anti-PR	Rabbit	MA5-14505, Invitrogen	1:200
Anti-FSHR	Rabbit	PA5-77397, Invitrogen	1:100
Anti-LHR	Rabbit	PA5-21271, Invitrogen	1:100
Anti-CK19	Mouse	BA17, eBioscience	1:300
Anti-aSMA	Mouse	MA5-11547, Invitrogen	1:500
Anti-vWF	Rabbit	A0082, Dako	1:500
Anti-CD68	Mouse	MA5-13324, Invitrogen	1:100
HABP-biotin	–	385911, Sigma Aldrich	1:100
Aanti-mouse AlexaFluor 488	Goat	A32723, Invitrogen	1:1000
Anti-rabbit AlexaFluor 594	Goat	A32740, Invitrogen	1:1000
Tiramide SuperBoost kit	Goat anti-mouse	B40912, Invitrogen	Согласно протоколу производителя
Streptavidin Alexa Fluor 647	–	S21374, Invitrogen	1:500
HCS Nuclear Blue	–	H10325, Invitrogen	1:2000

комнатной температуре обрабатывали фосфатным буфером, содержащим 10% раствор сыворотки крови козы. Первичные антитела наносились вместе с блокирующим буфером на ночь при температуре 4°C. Далее на срезы добавляли соответствующие флуоресцентно-меченные вторичные антитела (табл. 1). Для изучения экспрессии CD68 проводили дополнительную амплификацию сигнала с помощью Tyramide SuperBoost™ Kit по протоколу производителя. При исследовании HABP-biotin окраску выявляли с использованием флуоресцентно-меченного стрептавидина в сочетании с вторичными антителами. Срезы докрашивались ядерным красителем HCS Nuclear Blue (Thermo Fisher 1:2000). После промывания в растворе PBS-0,2% Triton-X 100 и дистиллированной воде срезы заключали в гипертонический раствор фруктозы.

Флуоресцентная микроскопия

Готовые препараты анализировали с применением флуоресцентного широкопольного микроскопа Leica DMI6000, оснащенного диодными источниками освещения (385, 470, 530, 590 и 620 нм) и набором соответствующих им светофильтров. В каждом препарате с использованием ахроматического объектива с 20-кратным увеличением (×20, объектив для микроскопа Leica HI PLAN 20×) фотографировали минимум 20 полей зрения. Полученные изображения изучали с помощью программного пакета LAS X и Fiji.

Уровень экспрессии изученных маркеров оценивали по двум критериям: число позитивных клеток по отношению к общему числу клеток, составляющих анализируемую структуру (эпителий, строма, α-SMA-позитивные клетки), и интенсивность их окрашивания, подразделяющуюся на низкую, среднюю и высокую. Уровень иммунореактивности всех рецепторов выражали в Q-score согласно алгоритму [9], приведенному в табл. 2.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы GraphPad Prism 8. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному

Таблица 2. Алгоритм оценки экспрессии исследуемых рецепторов
Table 2. Studied receptors' expression evaluation algorithm

Доля позитивно окрашенных клеток, % (PS) × интенсивность окрашивания (IS) = Q-score (0–12)		
Доля позитивно окрашенных клеток, % (PS)	Интенсивность окрашивания (IS), баллы	Уровень экспрессии (Q-score)
0% – 0 баллов 1–10% – 1 балл 11–50% – 2 балла 51–80% – 3 балла >80% – 4 балла	Нет окрашивания – 0 Слабая – 1 Умеренная – 2 Выраженная – 3	Негативный – 0–1 Низкий – 2–3 Умеренный – 4–8 Высокий – 9–12

распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение исследуемых групп выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты

Экспрессия ER

Экспрессия ER в эпителиоцитах эндометрия оказалась наименьшей в стадию ранней пролиферации и наибольшей – в стадию поздней пролиферации, постепенно снижаясь к концу менструального цикла (рис. 1, а). Экспрессия ER в фибробластах была наименьшая в стадию поздней секреции и предменструальной слизистой, достигнув пика в стадию поздней пролиферации. Экспрессия ER в миофибробластах и эндотелиоцитах отмечалась лишь на стадии поздней пролиферации (рис. 1, b, c). Во всех изучаемых популяциях клеток выявлена статистическая значимость различий, полученных в отношении экспрессии ER на разных стадиях менструального цикла ($p < 0,05$). Экспрессия ER в ядрах макрофагов не определялась ни на одной из стадий менструального цикла, однако в некоторых случаях экспрессия ER выявлена в цитоплазме отдельных макрофагов (рис. 2, а).

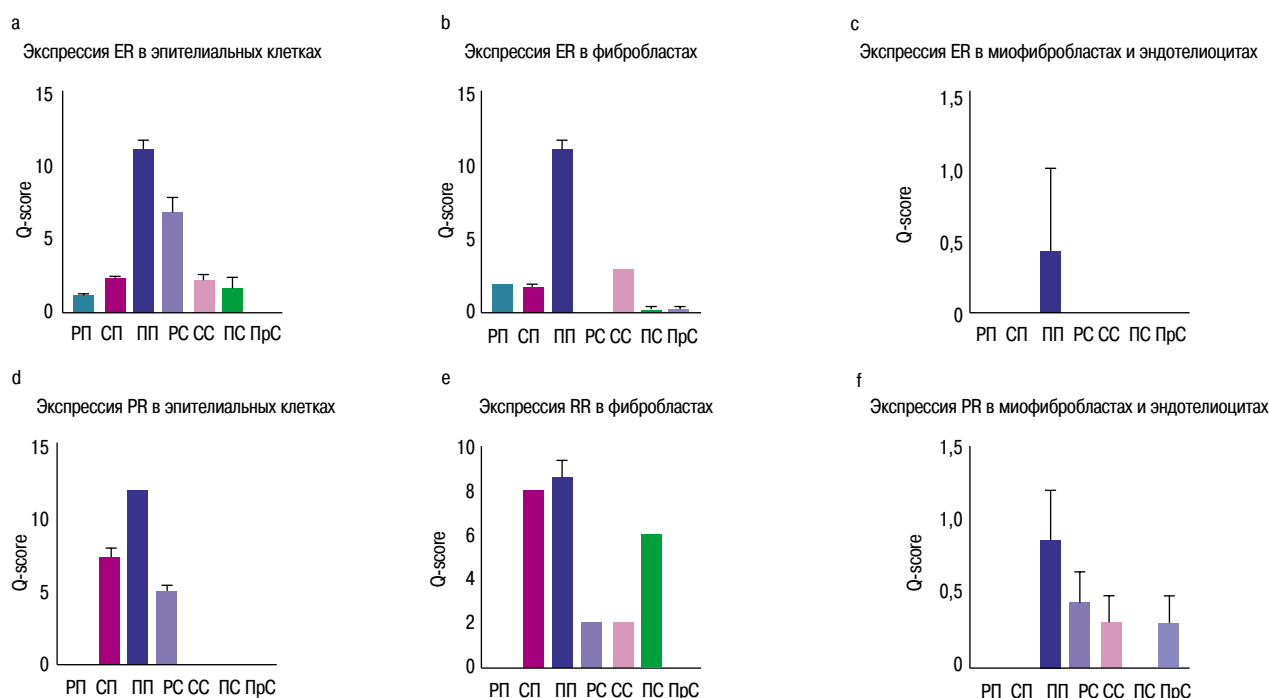
Экспрессия PR

Экспрессия рецептора прогестерона PR в эпителиоцитах эндометрия оказалась наименьшей в предменструальной слизистой, достигая максимума в стадию поздней пролиферации (рис. 1, d). Экспрессия PR в фибробластах являлась наименьшей в стадию ранней секреции и наибольшей – в стадии поздней пролиферации. Экспрессия PR в миофибробластах отмечалась на стадии средней и поздней пролиферации и средней секреции, причем максимальных значений данный показатель достигал на стадии поздней пролиферации (рис. 1, e, f). Во всех изучаемых популяциях клеток выявлена статистическая значимость различий, полученных в отношении экспрессии PR на разных стадиях менструального цикла ($p < 0,05$). Слабая экспрессия PR наблюдалась в менее 30% макрофагов на стадии средней пролиферации, стадии ранней секреции и в предменструальном эндометрии, при этом окрашивание локализовалось в цитоплазме клеток.

Экспрессия FSHR

При исследовании эпителиального и стромального компонента эндометрия обнаружена экспрессия FSHR как в клетках эпителия, так и фибробластах, миофибробластах и эндотелиоцитах в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла (рис. 3, а–с). Наиболее выраженная экспрессия во всех исследуемых типах клеток отмечалась в позднюю стадию фазы пролиферации.

Экспрессия FSHR на стадии средней пролиферации, стадии поздней пролиферации и стадии средней секреции

Рис. 1. Характеристика экспрессии ER (a–c) и PR (d–f) в различных типах клеток эндометрия.**Fig. 1. Patterns of ER (a–c) and PR (d–f) expression in different types of endometrial cells across the menstrual cycle.**

выявлена в 65, 90 и 90% макрофагов соответственно. Слабая интенсивность экспрессии FSHR в макрофагах отмечалась на стадии средней пролиферации и стадии средней секреции, умеренная интенсивность – на стадии поздней пролиферации (рис. 2, b).

Экспрессия LHR

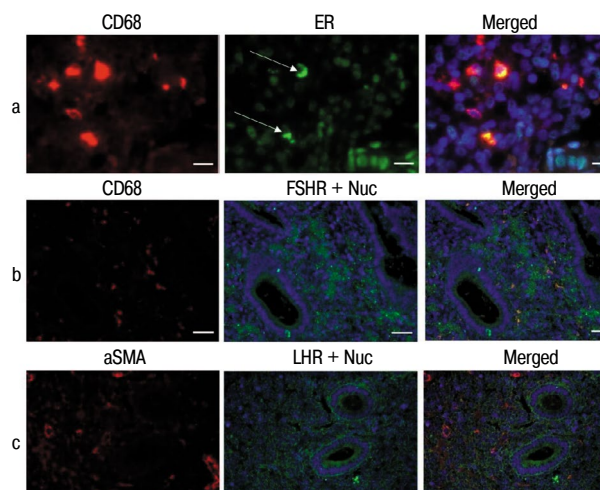
Экспрессия LHR в эпителиоцитах эндометрия постепенно нарастала со стадии средней пролиферации к стадии ранней секреции и потом постепенно снижалась, достигая минимума в предменструальной слизи тела матки (рис. 3, d). Экспрессия LHR в фибробластах оказалась наименьшей в стадию ранней секреции, постепенно нарастая к концу менструального цикла. В стадию пролиферации максимальная экспрессия LHR в фибробластах отмечена на стадии поздней пролиферации. Экспрессия LHR в миофибробластах и эндотелиоцитах отмечалась лишь в конце пролиферативной и секреторной фаз менструального цикла (рис. 3, e, f; рис. 2, c). Во всех изучаемых популяциях клеток выявлена статистическая значимость различий, полученных в отношении экспрессии LHR на разных стадиях менструального цикла ($p < 0,05$). Более 90% макрофагов, выявленных на стадиях средней и поздней пролиферации, а также на стадиях ранней и средней секреции отличались позитивной экспрессией LHR, преимущественно с низкой интенсивностью сигнала, на стадии поздней пролиферации этот показатель возрастал до среднего значения.

Обсуждение

Настоящая работа продемонстрировала соответствие между динамикой изменений иммунореактивности изученных рецепторов и структурными особенностями эндометрия в разные стадии менструального цикла. Выявлено, что имеют место инициация возрастания иммунореактивности

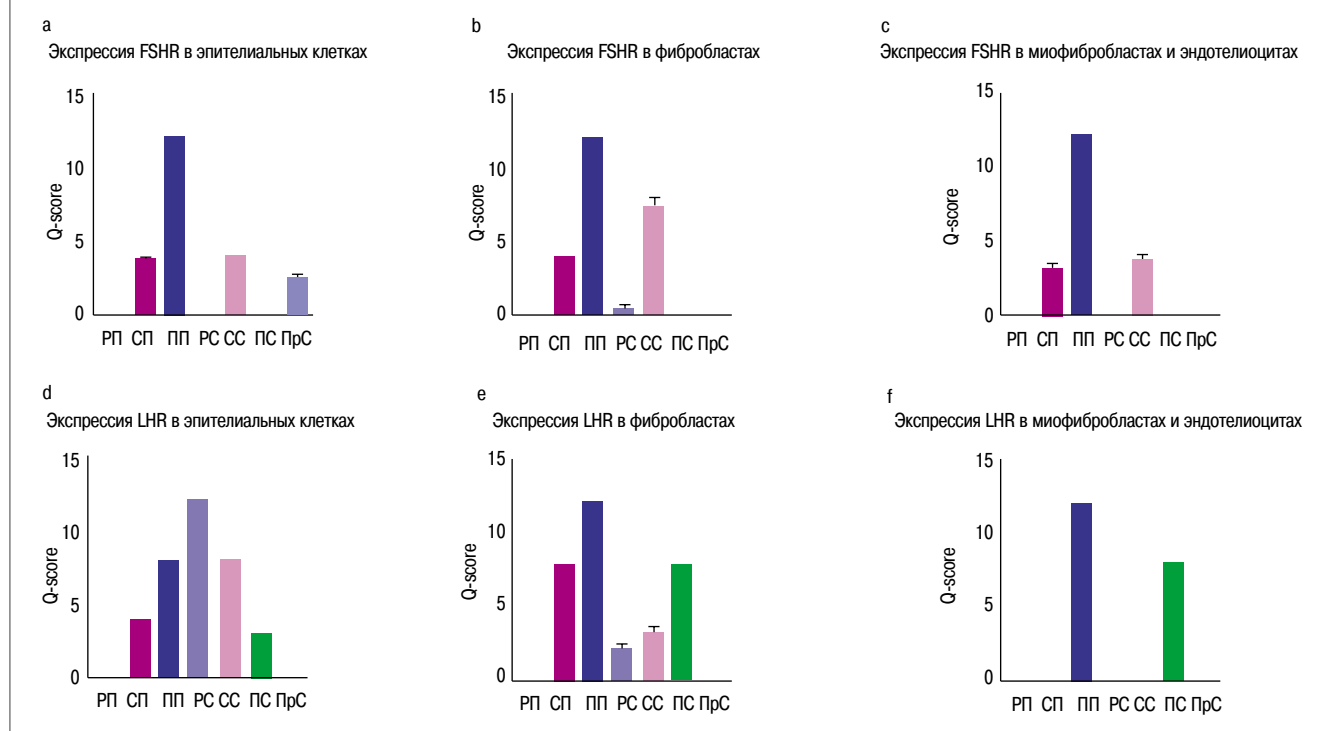
Рис. 2: a – экспрессия ER в цитоплазме отдельных макрофагов (масштабный отрезок – 15 μ m); b – экспрессия FSHR в макрофагах; c – экспрессия LHR в миофибробластах (масштабный отрезок – 50 μ m).

Fig. 2: a – ER cytoplasmic immunopositivity in single macrophages (scale bar – 15 μ m); b – FSHR immunoreactivity in macrophages; c – LHR immunoreactivity in myofibroblasts (scale bar – 50 μ m).



ности ER и PR в железах на стадии ранней пролиферации и достижение ее максимального уровня на стадии поздней пролиферации, возникновение увеличения экспрессии ER и PR в строме на стадии ранней пролиферации, пик иммунореактивности ER в среднюю стадию пролиферации, максимальное значение экспрессии PR – в позднюю стадию пролиферации. Такая динамически изменяющаяся экспрессия

Рис. 3. Характеристика экспрессии FSHR (a–c) и LHR (d–f) в разных типах клеток эндометрия в различные стадии менструального цикла.
Fig. 3. Patterns of FSHR (a–c) and LHR (d–f) in different types of endometrial cells across menstrual cycle.



стероидных гормонов в эндометрии является основополагающим фактором, ответственным за циклический рост эндометрия, процесс его отторжения и регенерации. Во время фолликулярной фазы менструального цикла эстроген, действуя через ER, индуцирует рост слизистой тела матки, способствует ее утолщению [10].

После овуляции наличие прогестерона ингибирует индуцированный эстрогеном рост и способствует трансформации рецептивного статуса эндометрия для имплантации бластоцисты [11].

Следует отметить, что максимальное значение экспрессии ER и PR выявлено в миофибробластах и эндотелиоцитах эндометрия в среднюю стадию секреции, что говорит о регуляции эстрогенами и прогестероном процесса ремоделирования сосудов, происходящего в этот период, о чем свидетельствуют и результаты, полученные в некоторых других исследованиях [12–14].

Важность поддержания баланса между экспрессией ER и PR изучалась и в исследованиях, направленных на изучение причин ненаступления беременности у пациенток, которым планируется применение вспомогательных репродуктивных технологий. Показано, что нарушение рецепторного статуса слизистой оболочки матки при бесплодии связано с нарушением экспрессии PR в железах эндометрия: в фазу пролиферации экспрессия этих рецепторов ниже, чем у фертильных женщин; в фазу секреции – выше [15, 16].

Результаты последних исследований демонстрируют наличие экспрессии FSHR и LHR не только в клетках гранулезы, тека-клетках и лютеиновых клетках яичника соответственно, но и в других клеточных популяциях женской репродуктивной системы. Так, по данным ряда авторов, FSHR и LHR обнаружены в различных структурно-функциональных компонентах матки [4, 5, 17]. Например, зависящая от фазы менструального цикла экспрессия описанных рецепторов выявлена как в железистом, так и в стромальном компоненте эндометрия, что согласуется с результата-

ми нашего исследования. Полученные нами данные также согласуются с данными других авторов, продемонстрировавших положительную реакцию клеток эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с FSHR и LHR [5, 18].

В нашей работе колебания полученных значений экспрессии FSHR и LHR в зависимости от фазы менструального цикла практически полностью совпадали с изменениями иммунореактивности ER и PR. Обнаруженное повышение иммунореактивности FSHR и LHR в железах и строме эндометрия средней и поздней стадии пролиферации может свидетельствовать в пользу их содействия в увеличении толщины функционального слоя слизистой оболочки тела матки. Необходимо также отметить, что присутствие экспрессии FSHR и LHR во всех изученных компонентах эндометрия в среднюю стадию секреции, вероятно, связано с децидуализацией стромы эндометрия и формированием благоприятных условий для развития плаценты, следующими за имплантацией бластоцисты. В пользу этого свидетельствует ряд работ, установивших, что стимуляция описанных рецепторов способствует развитию децидуального фенотипа клеток стромы эндометрия *in vitro* [5, 19]. Так, A. Das и соавт. в своем исследовании показали, что в результате связывания фолликулостимулирующего гормона с его рецептором, присутствующим в эндометрии, происходит активация ароматазы, которая, в свою очередь, способствует локальной выработке эстрогенов. Последние регулируют экспрессию белков, способствующих децидуальной трансформации стромальных клеток и укреплению межклеточных контактов между ними. Кроме того, локально секретируемые эстрогены стимулируют экспрессию транскрипционного фактора HIF2 α , контролирующего синтез сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF, обеспечивающего ремоделирование сосудов и формирование новой кровеносной сети, необходимых для полноценного роста и развития эмбриона на ранних сроках беременности [20]. Одновременно с этим существуют научные работы, демонстрирующие развитие

аденомиоза, эндометриоза и лейомиомы матки в процессе активации ароматазы и изменения локального биосинтеза эстрогенов [21–23].

В настоящее время обнаружено, что эндометриальные макрофаги принимают участие в регенерации ткани после менструации, секреторной трансформации слизистой оболочки тела матки, предшествующей имплантации, инициации менструального отторжения эндометрия и фагоцитарного клиренса остатков эндометрия после менструации [24, 25]. Результаты настоящей работы также подтверждают существенную роль макрофагов в эндометрии, поскольку иммунореактивность всех изученных рецепторов визуализировалась на протяжении менструального цикла. Кроме того, экспрессия разных маркеров наблюдалась в различные периоды менструального цикла, позволяя предположить регуляцию стероидными и гонадотропными гормонами функционирования макрофагов.

Заключение

Таким образом, настоящая работа продемонстрировала соответствие между динамикой изменений иммунореактивности изученных рецепторов и структурными особенностями эндометрия в разные стадии менструального цикла. Показано, что увеличение экспрессии ER, PR, FSHR и LHR в эндометрии женщины в среднюю и позднюю стадии пролиферации совпадает с периодом роста слизистой тела матки, повышенная иммунореактивность PR в строме на протяжении фазы секреции связана с децидуализацией эндометрия, способствующей успешной последующей имплантации, увеличенная экспрессия FSHR и LHR в железах и строме в среднюю стадию секреции ассоциирована с децидуальной трансформацией слизистой тела матки и, по-видимому, с созданием условий для полноценного развития эмбриона в случае наступления беременности.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.С. Магнаева – сбор и обработка материала; А.В. Трегубова – сбор и обработка материала; А.А. Цитрина – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; А.В. Асатурова – сбор и обработка материала, редактирование; М.В. Шамаракова – концепция и дизайн исследования, написание текста; Г.И. Табеева – редактирование; Л.С. Ежова – редактирование; Е.А. Калинина – редактирование; В.К. Боженко – редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. AS Magnaeva – collected the data and performed the analysis; AV Tregubova – collected the data and performed the analysis; AA Tsitrina – conceived the study and designed the experiment, collected the data and performed the analysis, wrote the paper; AV Asaturova – collected the data and performed the analysis, edited the manuscript; MV Shamarakova – conceived the study and designed the experiment, wrote the paper; GI Tabeeva – edited the manuscript; LS Ezhova – edited the manuscript; EA Kalinina – edited the manuscript; VK Bozhenko – edited the manuscript.

Госзадание

Источник финансирования. Исследование поддержано Правительством РФ. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Ку-

лакова» (№122020900122-7) и при финансовой поддержке гранта РФФИ №16-29-07434.

Funding source. The study was supported by the Governmental. The study was carried out within the framework of State Assignment to Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (№122020900122-7) and was supported by the Russian Foundation for Basic Research, Project №16-29-07434.

Литература/References

1. Lu J, Kong S, Wang H. Uterine Receptivity: The Status of Uterus for Implantation, Ed. MK Skinner. Encyclopedia of Reproduction (Second Edition), Academic Press, 2018; p. 394-99. DOI:10.1016/B978-0-12-801238-3.64660-3
2. Cai H, Tian L, Wang H, Shi J. Is hormone replacement for endometrial preparation associated with pregnancy loss in frozen-thawed single-blastocyst transfer cycles. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157(2):480-1. DOI:10.1002/ijgo.14054
3. Rall K, Barresi G, Wallwiener D, et al. Uterine rudiments in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome consist of typical uterine tissue types with predominantly basalis-like endometrium. *Fertil Steril.* 2013;99(5):1392-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.12.002
4. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3822. DOI:10.3390/ijms20153822
5. Chrusciel M, Ponikwicka-Tyszko D, Wolczynski S, et al. Extragonadal FSHR Expression and Function-Is It Real? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:32. DOI:10.3389/fendo.2019.00032
6. Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics.* 2014;13(2):397-406. DOI:10.1074/mcp.M113.035600
7. Shimizu K, Nakamura T, Bayasula, et al. Molecular mechanism of FSHR expression induced by BMP15 in human granulosa cells. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(6):1185-94. DOI:10.1007/s10815-019-01469-y
8. Roy N, Mascolo E, Lazzaretti C, et al. Endocrine disruption of the follicle-stimulating hormone receptor signaling during the human antral follicle growth. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:791763. DOI:10.3389/fendo.2021.791763
9. Remmele W, Stegner HE. Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptor-Nachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe.* 1987;8(3):138-40.
10. Klonos E, Katopodis P, Karteris E, et al. Endometrial changes in estrogen and progesterone receptor expression during implantation in an oocyte donation program. *Exp Ther Med.* 2020;20:178. DOI:10.3892/etm.2020.9308
11. Yu K, Huang ZY, Xu XL, et al. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:827724. DOI:10.3389/fendo.2022.827724
12. Mandalà M. Influence of Estrogens on Uterine Vascular Adaptation in Normal and Preeclamptic Pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2592. DOI:10.3390/ijms21072592
13. Chen DB, Magness RR. Vascular smooth muscle cells during spiral artery remodeling in early human pregnancy†. *Biol Reprod.* 2021;104(2):252-4. DOI:10.1093/biolre/ioaa220
14. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1149-79. DOI:10.1152/physrev.00031.2019
15. Ganesh V, Venkatesan V, Koshy T, et al. Association of estrogen, progesterone and follicle stimulating hormone receptor polymorphisms with in vitro fertilization outcomes. *Syst Biol Reprod Med.* 2018;64(4):260-5. DOI:10.1080/19396368.2018.1482030

16. Čuš M, Vlaisavljević V, Repnik K, et al. Could polymorphisms of some hormonal receptor genes, involved in folliculogenesis help in predicting patient response to controlled ovarian stimulation? *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(1):47-55. DOI:10.1007/s10815-018-1357-4
17. Rao CV. Récepteurs à la LH: follicule et endomètre [LH receptors: follicle and endometrium]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2002;31(2 Pt 2):1S7-11.
18. Robin B, Planeix F, Sastre-Garau X, et al. Follicle-stimulating hormone receptor expression in endometriotic lesions and the associated vasculature: an immunohistochemical study. *Reprod Sci.* 2016;23:885-91. DOI:10.1177/1933719115623647
19. Ponikwicka-Tyszko D, Chrusciel M, Stelmaszewska J, et al. Functional expression of FSH receptor in endometriotic lesions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2905-14. DOI:10.1210/jc.2016-1014
20. Das A, Mantena SR, Kannan A, et al. De novo synthesis of estrogen in pregnant uterus is critical for stromal decidualization and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(30):12542-7. DOI:10.1073/pnas.0901647106
21. Huhtinen K, Saloniemi-Heinonen T, Keski-Rahkonen P, et al. Intra-tissue steroid profiling indicates differential progesterone and testosterone metabolism in the endometrium and endometriosis lesions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):E2188-97. DOI:10.1210/JC.2014-1913
22. Robin B, Planeix F, Sastre-Garau X, et al. Follicle-stimulating hormone receptor expression in endometriotic lesions and the associated vasculature: An immunohistochemical study. *Reprod Sci.* 2016;23(7):885-91. DOI:10.1177/1933719115623647
23. Иванов И.И., Гордиенко Ю.В., Попова-Петросян Е.В., и др. Особенности рецепторного аппарата простой и пролиферирующей миомы матки. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2021;4(16):391-5 [Ivanov II, Gordienko YV, Popova-Petrosyan EV, et al. Features of the receptor apparatus of simple and proliferating uterine myoma. *Medical News of the North Caucasus.* 2021;4(16):391-5 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2021.16093
24. Qi Y, Ning F, Lash GE. Chapter 3 – Uterine macrophages: Essential roles for a successful human pregnancy. *Reproductive Immunology.* 2021:39-53. DOI:10.1016/B978-0-12-818508-7.00008-7
25. Thiruchelvam U, Dransfield I, Saunders PT, Critchley HO. The importance of the macrophage within the human endometrium. *J Leukoc Biol.* 2013;93(2):217-25. DOI:10.1189/jlb.0712327

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022



Репродуктивное здоровье девочек-подростков, рожденных недоношенными: новые возможности прогнозирования

А.И. Малышкина^{1,2}, Н.В. Батрак^{✉1}, М.М. Фомина³, О.Ю. Киселева¹, Д.В. Шепелев¹

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия;

³ГБУ «Троицкая городская больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Троицк, Россия

Аннотация

Обоснование. Проблема невынашивания беременности остается одной из самых актуальных в акушерстве.

Цель. Оценить репродуктивное здоровье девочек-подростков 16 лет, рожденных преждевременно, для разработки алгоритма по оптимизации его состояния.

Материалы и методы. Обследованы 180 девочек-подростков в возрасте 16 лет. Основная группа – 120 подростков со сроком рождения 27–36 нед гестации. При этом 1-я подгруппа – 18 девочек со сроком рождения 27–33 нед гестации, 2-я – 102 девочки-подростка, которые были рождены в 34–36 нед гестации. Группу сравнения составили 60 девочек, родившихся в срок. Материал для исследования – периферическая венозная кровь. Проводили гормональное и ультразвуковое исследование внутренних половых органов.

Результаты. В основной группе девочек отмечено увеличение уровня лептина в сыворотке крови относительно девочек из группы сравнения – 9,4 (6,1; 15,5) и 6,9 (4,2; 9,2) нг/мл ($p<0,01$). При этом содержание лептина в крови девочек 2-й подгруппы прямо пропорционально зависело от индекса массы тела ($p=0,001$). Зарегистрировано более частое увеличение числа антральных фолликулов (>10 в каждом яичнике) у подростков, рожденных раньше срока. При оценке результатов корреляционного анализа отмечена положительная прямая зависимость между числом антральных фолликулов и концентрацией лептина в сыворотке крови девочек-подростков, рожденных преждевременно ($p<0,001$). Установлено, что при значении лептина $>15,8$ нг/мл наблюдается увеличение числа антральных фолликулов, что может оказаться причиной развития нарушений репродуктивного здоровья.

Заключение. Невынашивание беременности и его отдаленные последствия в виде ожирения и метаболического синдрома в подростковом возрасте способствуют гиперлептинемии, приводя к подавлению функции яичников. Именно поэтому при обследовании девочек-подростков необходимо включение в алгоритм определения уровня лептина для своевременной диагностики и последующего лечения возможных репродуктивных нарушений.

Ключевые слова: девочки-подростки, лептин, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Малышкина А.И., Батрак Н.В., Фомина М.М., Киселева О.Ю., Шепелев Д.В. Репродуктивное здоровье девочек-подростков, рожденных недоношенными: новые возможности прогнозирования. Гинекология. 2022;24(3):193–197. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201552

ORIGINAL ARTICLE

Reproductive health of adolescent girls born prematurely: new forecasting opportunities

Anna I. Malysheva^{1,2}, Nataliya V. Batrak^{✉1}, Maria M. Fomina³, Olga Yu. Kiseleva¹, Dmitriy V. Shepelev¹

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

²Gorodkov Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia;

³Troitsk City Hospital, Troitsk, Russia

Abstract

Background. Premature delivery remains one of the most pressing issues in obstetrics.

Aim. To assess the reproductive health of 16-year-old adolescent girls born prematurely to develop an algorithm to optimize its state.

Materials and methods. A total of 180 adolescent girls aged 16 years were evaluated. The study group consisted of 120 adolescents born at a gestational age of 27–36 weeks. Subgroup 1 consisted of 18 girls born at a gestational age of 27–33 weeks, and subgroup 2 consisted of 102 adolescent girls born at 34–36 weeks of gestation. The comparison group consisted of 60 girls born at term. The study material was peripheral venous blood. Hormonal and ultrasonic examination of the internal genital organs were performed. **Results.** In the main group vs. comparison group, an increase in serum leptin levels was observed: 9.4 (6.1; 15.5) and 6.9 (4.2; 9.2) ng/ml ($p<0.01$). The leptin blood concentration in subgroup 2 showed a positive correlation with the body mass index ($p=0.001$). A more frequent increase in the number of antral follicles (>10 in each ovary) was recorded in adolescents born prematurely. When assessing the results of correlation analysis, a positive direct correlation between the number of antral follicles and serum leptin concentration in adolescent girls born prematurely ($p<0.001$) was observed. It was found that with a leptin level >15.8 ng/ml, there is an increase in the number of antral follicles, which may be the cause of reproductive disorders.

Conclusion. Premature delivery and its long-term consequences (obesity and metabolic syndrome) contribute to hyperleptinemia, leading to ovarian function suppression in adolescents. Therefore, it is necessary to include leptin level measurement in the algorithm of examining adolescent girls for timely diagnosis and subsequent treatment of possible reproductive disorders.

Keywords: adolescent girls, leptin, ultrasound examination

For citation: Malysheva AI, Batrak NV, Fomina MM, Kiseleva OYu, Shepelev DV. Reproductive health of adolescent girls born prematurely: new forecasting opportunities. Gynecology. 2022;24(3):193–197. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201552

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Батрак Наталия Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИВГМА.
E-mail: batrkn@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-5230-9961

✉ **Nataliya V. Batrak** – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: batrkn@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-5230-9961

Введение

Преждевременные роды являются одной из самых актуальных проблем в акушерстве. Хорошо известно, что дети, рожденные раньше срока, имеют повышенный риск развития соматических и репродуктивных нарушений в будущем. Доказано, что у них увеличивается риск развития сахарного диабета 2-го типа, ожирения, артериальной гипертензии и метаболического синдрома [1].

Во время внутриутробного развития закладывается основа репродуктивного здоровья [2]. Преждевременное рождение вносит изменения в развитие репродуктивной системы и в постнатальном периоде. В исследованиях показано, что при досрочном родоразрешении изменяются органомерметрические показатели и гистологическое строение органов системы репродукции, при этом манифестация патологии имеет отсроченный характер (пубертатный период и период репродукции) [3].

Цель исследования – изучить состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков 16 лет, рожденных раньше срока, для разработки алгоритма оптимизации его состояния.

Материалы и методы

Участники исследования

На базе клиники ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» (Иваново) после получения информированного добровольного согласия обследованы 180 девочек в возрасте 16 лет. Основную группу составили 120 девочек-подростков, рожденных преждевременно (в 27–36 нед гестации); 1-я подгруппа основной группы представлена 18 девочками-подростками, рожденными в 27–33 нед гестации, 2-я – 102 девочками-подростками, рожденными в 34–36 нед гестации. Группа сравнения – 60 девочек-подростков, родившихся в срок [4].

Методы исследования

Материалом для исследования послужила периферическая венозная кровь. Все девочки обследованы согласно приказу Минздрава России №572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»» в 2014–2016 гг. Дополнительно проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних половых органов с определением объема яичников, числа антральных фолликулов, а также оценка сыровоточного содержания фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, эстрадиола, тестостерона иммунохемилюминесцентным методом, антимюллерова гормона и лептина иммуноферментным методом [4].

Соответствие принципам этики

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Ивановского научно-исследователь-

ского института материнства и детства им. В.Н. Городкова (протокол №7 от 18.11.2013). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Статистический анализ

Результаты исследования представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1–Q3]) для непараметрической статистики с использованием непараметрических критериев Вальда–Вольфовица, Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни. При соблюдении нормального распределения данные представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) с применением t-критерия Стьюдента. Чувствительность, специфичность теста оценены при помощи ROC-анализа. Диагностическую точность метода рассчитывали по общепринятой формуле как долю истинных результатов среди всех результатов и выражали в %. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы «Statistica for Windows v. 10.0» (США).

Результаты

По данным исследования установлено увеличение индекса массы тела девочек-подростков, рожденных преждевременно, по сравнению с подростками, родившимися в срок – 21,0 (19,0–23,0) и 20,0 (21,5–22,0) кг/м² соответственно ($p < 0,05$) [4]. В основной группе чаще встречались девочки как с избыточной массой тела (17,5 и 6,7%; $p < 0,05$) [4], так и с дефицитом массы тела (15,0 и 5,0%; $p < 0,05$) относительно группы сравнения [4]. В основной группе отмечены такие изменения физического развития, как дефицит роста (5,8 и 0%; $p < 0,01$), избыточная масса тела при нормальных значениях длины тела (14,2 и 0%; $p < 0,001$), дефицит массы тела при нормальных значениях длины тела (5,0 и 0%; $p < 0,02$) [4]. Также в основной группе зарегистрировано увеличение частоты брахи- (14,2 и 5%; $p < 0,05$) и пахиморфного (12,5 и 3,3%; $p < 0,02$) соматотипов [4].

При оценке менструального цикла обнаружено, что у девочек основной группы чаще наблюдались олигоменорея (24,2 и 8,3%; $p < 0,01$) и вторичная аменорея (6,7 и 0%; $p < 0,01$).

Средний возраст менархе девочек-подростков в изучаемых группах значимо не различался, но был выше в 1-й подгруппе девочек (13,1±1,2 и 12,8±1,2 года; $p < 0,01$) по сравнению со 2-й подгруппой. Межменструальные кровотечения значительно чаще встречались в 1-й подгруппе девочек по сравнению со 2-й (27,8 и 4,9%; $p < 0,05$).

При проведении УЗИ внутренних половых органов среди девочек основной группы чаще наблюдали меньшие размеры тела матки относительно возрастной нормы по сравнению с девочками-подростками из группы сравнения (15,8 и 3,3%; $p < 0,01$). Толщина эндометрия девочек, родившихся

Малышкина Анна Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА, дир. ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова». E-mail: ivniimid@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1145-0563

Фомина Мария Михайловна – канд. мед. наук, врач-гинеколог ГБУ ТГБ. E-mail: fominadoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3939-6893

Киселева Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: avekiseleva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1727-7316

Шепелев Дмитрий Валерьевич – студент ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: dcrigere@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7604-4427

Anna I. Malyskhina – D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy, Gorodkov Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood. E-mail: ivniimid@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1145-0563

Maria M. Fomina – Cand. Sci. (Med.), Troitsk City Hospital. E-mail: fominadoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3939-6893

Olga Yu. Kiseleva – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical Academy. E-mail: avekiseleva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1727-7316

Dmitrij V. Shepelev – Student, Ivanovo State Medical Academy. E-mail: dcrigere@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7604-4427

преждевременно, была меньше, чем у девочек, родившихся своевременно, – 5,0 (3,0–6,0) и 5,0 (4,0–6,0) мм ($p<0,05$) [4].

Индекс Ферримана–Голлвея у обследованных основной группы оказался выше, чем в группе сравнения, – 7,0 (5,0–10,0) и 6,0 (5,0–7,0) соответственно ($p<0,001$). Уровень тестостерона у девочек, родившихся преждевременно, был выше, чем у девочек, родившихся своевременно, – 0,9 (0,5–1,3) и 0,7 (0,5–1,1) нг/мл соответственно ($p<0,05$).

Установлено увеличение содержания антимюллерова гормона в основной группе девочек относительно аналогичного показателя в группе сравнения – 2,4 (1,5–3,7) и 1,9 (1,5–2,4) нг/мл ($p<0,01$).

Кроме того, в основной группе наблюдалось увеличение концентрации лептина по сравнению с группой сравнения – 9,4 (6,1–15,5) и 6,9 (4,2–9,2) нг/мл ($p<0,01$). Также у девочек из 2-й подгруппы зафиксирована положительная корреляция уровня лептина и индекса массы тела ($p=0,001$).

В нашем исследовании установлено, что увеличение числа антральных фолликулов >10 в каждом яичнике чаще отмечалось у девочек основной группы. Корреляционный анализ показал прямую зависимость числа антральных фолликулов и уровня лептина у девочек-подростков, рожденных преждевременно ($p<0,001$).

Для установления возможности использования показателя уровня лептина для оценки числа антральных фолликулов проведен ROC-анализ. Обнаружено, что содержание лептина $>15,8$ нг/мл свидетельствует об увеличении числа антральных фолликулов, что может являться причиной нарушений репродуктивного здоровья. Чувствительность метода составила 95,2%, специфичность – 79,3%, точность – 86% [4].

На основании полученных данных нами расширен алгоритм обследования девочек-подростков. При определении уровня лептина $>15,8$ нг/мл проводилось наблюдение у акушера-гинеколога по месту жительства в группе риска [4] по формированию синдрома поликистозных яичников, а также консультация эндокринолога. При определении уровня лептина $\leq 15,8$ нг/мл было рекомендовано наблюдение у акушера-гинеколога согласно приказу Минздрава России от 20 октября 2020 г. №1130н.

Обсуждение

Лептин представляет собой белок, состоящий из 167 аминокислот, который вырабатывается в белой жировой ткани непосредственно в сосудистое русло и может проходить через гематоэнцефалический барьер. Лептин также продуцируется бурой жировой тканью, в молочной железе, скелетных мышцах, желудке, гипофизе и плаценте, однако относительный вклад этих органов и тканей в общий уровень циркулирующего лептина невелик. В популяции уровень лептина обычно коррелирует с общим количеством жировой ткани в организме, за исключением периода голодания [5].

Лептин оказывает разнообразное воздействие на различные ткани. Он может значительно снижать гиперинсулинемию через центральную нервную систему [5–7], стимулирует симпатическую и парасимпатическую нервную систему. На экспериментальных моделях показано, что внутривенная или внутричерепноventрикулярная инъекция лептина стимулировала симпатическую иннервацию в бурой жировой ткани, мышцах, печени, почках и надпочечниках и парасимпатическую – в печени [6].

Известно о влиянии лептина на углеводный и жировой обмен. Помимо снижения уровня глюкозы в крови он может подавлять выработку и секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. В свою очередь, инсулин может воздействовать на жировую ткань, стимулируя выработку

и секрецию лептина. Это взаимодействие получило название адипоинсулярной оси – двойной петли гормональной обратной связи, включающей инсулин и лептин, которая может функционировать для поддержания баланса питательных веществ [6–9].

Лептин не оказывает заметного влияния на содержание инсулина в плазме крови или поджелудочной железе [10] и состояние β -клеток [11], но может повысить чувствительность к инсулину [12], поэтому он может оказывать прямое воздействие на чувствительность к инсулину, поглощение и утилизацию глюкозы, а также на синтез гликогена в мышцах [13].

В присутствии инсулина лептин увеличивает липолиз, однако при снижении уровня инсулина лептин его подавляет. Это уменьшение липолиза снижает интенсивность высвобождения глицерина и жирных кислот, что способствует подавлению глюконеогенеза [14, 15].

Рецепторы лептина обнаружены в изолированных гепатоцитах и печени грызунов, что позволяет предположить, что лептин может оказывать прямое воздействие на печень. В печени существует перекрестная связь между лептином и сигнальными путями инсулина. Таким образом, данные *in vivo* позволяют предположить, что в условиях гиперинсулинемии прямое действие лептина на гепатоциты снижает чувствительность к инсулину [6].

Лептин также увеличивает поглощение глюкозы бурой жировой тканью [16]. Инкубация адипоцитов белой жировой ткани с лептином нарушала стимулированное поглощение глюкозы инсулином и синтез гликогена, фосфорилирование рецепторов инсулина и связывание инсулина с рецепторами инсулина, что подтверждает тот факт, что лептин прямо и косвенно ингибирует поглощение глюкозы в белой жировой ткани [6, 17].

На экспериментальных моделях показано, что введение лептина может снизить уровни адренокортикотропного гормона и кортикостерона [14, 15]. Интересно, что лептин подавлял стимулированное адренокортикотропным гормоном высвобождение глюкокортикостероидов корой надпочечников [6].

Кроме того, известно, что лептин – это ключевой регулятор функционирования яичников. В высоких концентрациях (сопоставимых с его концентрацией в крови) он присутствует в фолликулярной жидкости. В низкой концентрации лептин стимулирует фолликулогенез, тогда как в высоких он ингибирует функцию яичников, приводя к ановуляции [18–21].

В настоящее время причины инсулинорезистентности, как и преждевременных родов, до конца не изучены, но представляются многофакторными. Наличие ожирения усугубляет имеющиеся нарушения чувствительности к инсулину, учитывая, что действие инсулина реализуется не только через инсулиновые рецепторы, но и через рецепторы к инсулиноподобному фактору роста. Компенсаторная гиперинсулинемия способствует выработке лютеинизирующего гормона, приводит к снижению содержания полового стероидсвязывающего глобулина, протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста, с дальнейшим увеличением биологической активности андрогенов и последующей ановуляцией. Можно предположить, что недоношенность ребенка женского пола в отдаленной перспективе может приводить к метаболическим расстройствам, способствующим формированию синдрома поликистозных яичников. Возможно, именно преждевременные роды запускают эпигенетические механизмы фетального программирования в виде ановуляции, а также нельзя исключить

общность патогенетических механизмов преждевременных родов у матери и синдрома поликистозных яичников недоношенной девочки.

Заключение

Учитывая тесную взаимосвязь эндокринной и репродуктивной систем, изменения уровня лептина отражаются на функциональной активности яичников, что может привести к формированию синдрома поликистозных яичников, проявляющегося нарушением менструальной и репродуктивной функций. Таким образом, можно сделать обоснованный вывод, что невынашивание беременности и его отдаленные последствия в виде ожирения и метаболического синдрома в подростковом возрасте способствуют гиперлептинемии, приводя к подавлению функции яичников. Именно поэтому при обследовании девочек-подростков необходимо включение в алгоритм определения уровня лептина для своевременной диагностики и последующего лечения возможных репродуктивных нарушений.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. М.М. Фомина, А.И. Малышкина – концепция и дизайн исследования; М.М. Фомина, О.Ю. Киселева, Н.В. Батрак – сбор и обработка материала; Н.В. Батрак, Д.В. Шепелев – статистическая обработка результатов; Н.В. Батрак, М.М. Фомина – написание текста рукописи; А.И. Малышкина, О.Ю. Киселева – редактирование.

Authors' contribution. MM Fomina, AI Malysheva – concept and design of the study; MM Fomina, OYu Kiseleva, NV Batrak – collection and processing of the material; NV Batrak, DV Shepelev – statistical processing of the results; NV Batrak, MM Fomina – writing the text of the manuscript; AI Malysheva, OYu Kiseleva – editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова (протокол №7 от 18.11.2013). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Local ethics committee of Gorodkov Ivanovo Scientific-Research Institute (№7 of 18.11.2013). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Рафикова Ю.С., Подпорина М.А., Саприна Т.В., и др. Отдаленные последствия недоношенности – метаболический синдром у детей и подростков: есть ли риск? *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(1):21-30 [Rafikova YuS, Podporina MA, Saprina TV, et al. The long-term consequences of prematurity – metabolic syndrome in children and adolescents: is there a risk? *Neonatology: news, mneniya, obucheniye* (Neonatology: News, Opinions, Training). 2019;7(1):21-30 (in Russian)]. DOI:10.24411/2308-2402-2019-11003

2. Никулина Е.Н., Елгина С.И., Ушакова Г.А. Репродуктивное здоровье девушек-подростков, рожденных недоношенными. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;2(1):50-8 [Nikulina EN, Elgina SI, Ushakova GA. Reproductive health of adolescent girls born prematurely. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(1):50-8 (in Russian)].

3. Артымук Н.В., Елгина С.И., Никулина Е.Н. Овариальный резерв недоношенных девочек при рождении и в пубертатный период. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;2(3):6-12 [Artyumuk NV, Elgina SI, Nikulina EN. Ovarian reserve of premature girls at birth and during puberty. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(3):6-12 (in Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2017-2-3-6-12

4. Фомина М.М. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков, рожденных недоношенными: Дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2016. Режим доступа: <https://www.niimid.ru/nauka/files/%D0%94%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%A4%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B9%20%D0%9C%D0%9C.pdf>. Ссылка активна на 10.05.2022 [Fomina MM. Sostoianie reproduktivnogo zdorov'ia devochek-podrostkov, rozhdennykh nedonoshennymi: Dis. ... kand. med. nauk. Ivanovo, 2016. Available at: <https://www.niimid.ru/nauka/files/%D0%94%D0%B8%D1%81%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%A4%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%B9%20%D0%9C%D0%9C.pdf>. Accessed: 10.05.2022 (in Russian)].

5. D'souza AM, Neumann UH, Glavas MM, Kieffer TJ. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol Metab*. 2017;6(9):1052-65. DOI:10.1016/j.molmet.2017.04.011

6. Tanida M, Yamamoto N, Morgan DA, et al. Leptin receptor signaling in the hypothalamus regulates hepatic autonomic nerve activity via phosphatidylinositol 3-kinase and AMP-activated protein kinase. *J Neurosci*. 2015;35(2):474-84. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1828-14.2015

7. Lam NT, Covey SD, Lewis JT, et al. Leptin resistance following overexpression of protein tyrosine phosphatase 1B in liver. *J Mol Endocrinol*. 2006;36(1):163-74. DOI:10.1677/jme.1.01937

8. Тиньков А.А. Экспериментальное исследование влияния солей железа и меди на свободнорадикальное окисление и локальные механизмы регуляции метаболизма жировой ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2014. Режим доступа: <http://www.dslib.net/bio-ximia/jeksperimentalnoe-issledovanie-vlijanija-solej-zheleza-i-medi-na-svobodnoradikalnoe.html>. Ссылка активна на 10.05.2022 [Tin'kov AA. Eksperimental'noe issledovanie vliianiia solei zheleza i medi na svobodnoradikal'noe okislenie i lokal'nye mekhanizmy regulatsii metabolizma zhirovoi tkani: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Chelyabinsk, 2014. Available at: <http://www.dslib.net/bio-ximia/jeksperimentalnoe-issledovanie-vlijanija-solej-zheleza-i-medi-na-svobodnoradikalnoe.html>. Accessed: 10.05.2022 (in Russian)].

9. Park S, Ahn IS, Kim DS. Central infusion of leptin improves insulin resistance and suppresses beta-cell function, but not beta-cell mass, primarily through the sympathetic nervous system in a type 2 diabetic rat model. *Life Sci*. 2010;86(23-24):854-62. DOI:10.1016/j.lfs.2010.03.021

10. Fujikawa T, Chuang JC, Sakata I, et al. Leptin therapy improves insulin-deficient type 1 diabetes by CNS-dependent mechanisms in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(40):17391-6. DOI:10.1073/pnas.1008025107

11. Yu X, Park BH, Wang MY, et al. Making insulin-deficient type 1 diabetic rodents thrive without insulin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(37):14070-5. DOI:10.1073/pnas.0806993105

12. Neumann UH, Denroche HC, Mojibian M, et al. Insulin knockout mice have extended survival but volatile blood glucose levels on leptin therapy. *Endocrinology*. 2016;157(3):1007-12. DOI:10.1210/en.2015-1890

13. Bates SH, Gardiner JV, Jones RB, et al. Acute stimulation of glucose uptake by leptin in I6 muscle cells. *Horm Metab Res*. 2002;34(3):111-5. DOI:10.1055/s-2002-23192

14. Perry RJ, Zhang XM, Zhang D, et al. Leptin reverses diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Nat Med*. 2014;20(7):759-63. DOI:10.1038/nm.3579

15. Perry RJ, Peng L, Abulizi A, et al. Mechanism for leptin's acute insulin-independent effect to reverse diabetic ketoacidosis. *J Clin Invest.* 2017;127(2):657-69. DOI:10.1172/JCI88477
16. Denroche HC, Kwon MM, Glavas MM, et al. The role of autonomic efferents and uncoupling protein 1 in the glucose-lowering effect of leptin therapy. *Mol Metab.* 2016;5(8):716-24. DOI:10.1016/j.molmet.2016.06.009
17. Denroche HC, Kwon MM, Quong WL, et al. Leptin induces fasting hypoglycaemia in a mouse model of diabetes through the depletion of glycerol. *Diabetologia.* 2015;58(5):1100-8. DOI:10.1007/s00125-015-3529-4
18. Рыжов Ю.Р., Шпаков А.О., Гзгзян А.М. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях. *Проблемы репродукции.* 2020;26(2):53-61 [Ryzhov YuR, Shpakov AO, Gzgzyan AM. The role of leptin in the regulation of the reproductive system and the prospects for its use in assisted reproductive technologies. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(2):53-61 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20202602153
19. Zheng SH, Du DF, Li XL. Leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and a meta-analysis. *Reprod Sci.* 2017;24(5):656-70. DOI:10.1177/1933719116670265
20. Seth MK, Gulati S, Gulati S, et al. Association of leptin with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol India.* 2021;71(6):567-76. DOI:10.1007/s13224-021-01510-0
21. Liang J, Lan J, Li M, Wang F. Associations of leptin receptor and peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2019;75(1):1-8. DOI:10.1159/000500996

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022

Актуальность проблемы аномальных маточных кровотечений у молодых женщин и ее комплексное решение в свете российских рекомендаций 2021

Г.Е. Чернуха✉

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

Аннотация

Аномальное маточное кровотечение – общий термин для описания нарушений менструального цикла, характеризующихся избыточной частотой, продолжительностью и/или объемом кровопотери у небеременных женщин. До 1/3 женщин испытывают это состояние в течение жизни. Обильные менструальные кровотечения, в основе которых нет структурной патологии, могут стать серьезной проблемой для многих молодых женщин, поскольку они оказывают глубокий негативный эффект на многие аспекты их жизни и повышают риск развития железодефицитной анемии. Однако до 1/2 таких женщин рассматривают объем менструальной кровопотери как нормальный, а врачи не задают необходимые вопросы во время консультирования. Российские клинические рекомендации «Аномальные маточные кровотечения» помогут врачам в диагностике и выборе лечения для женщин, страдающих от обильного менструального кровотечения. Гормональные методы лечения включают комбинированный оральный контрацептив эстрадиола валерат/диеногест и внутриматочную систему с левоноргестрелом.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение, обильное менструальное кровотечение, качество жизни, менструальная кровопотеря, ферритин, железодефицитная анемия, комбинированный оральные контрацептив эстрадиола валерат/диеногест, внутриматочная система с левоноргестрелом

Для цитирования: Чернуха Г.Е. Актуальность проблемы аномальных маточных кровотечений у молодых женщин и ее комплексное решение в свете российских рекомендаций 2021. Гинекология. 2022;24(3):198–205. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201683

BEST PRACTICE

Relevance of abnormal uterine bleeding issue in young women and its comprehensive solution considering 2021 Russian Guidelines

Galina E. Chernukha✉

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

Abstract

Abnormal uterine bleeding is a common problem in gynecology. It is a general term to describe menstrual disorders, including frequency, regularity, duration, and bleeding volume in non-pregnant women. Up to 1/3 of women experience this condition during their lifetime. Heavy menstrual bleeding not related to structural abnormality can be a serious health problem for many young women. It has a profound adverse impact on many aspects of their lives and increases the risk of iron deficiency anemia. However, up to half of these women consider the volume of menstrual blood loss normal, and physicians do not ask the relevant questions during counseling. The Russian Clinical Guidelines "Abnormal Uterine Bleeding" provide physicians guide to the assessment, management, and choice of treatment for women with heavy menstrual bleeding.

Keywords: abnormal uterine bleeding, heavy menstrual bleeding, quality of life, menstrual blood loss, ferritin, iron deficiency anemia, levonorgestrel intrauterine system, combined oral contraceptive estradiol valerate/dienogest

For citation: Chernukha GE. Relevance of abnormal uterine bleeding issue in young women and its comprehensive solution considering 2021 Russian Guidelines. Gynecology. 2022;24(3):198–205. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201683

Введение

Проблема аномальных маточных кровотечений (АМК) не теряет актуальности, поскольку кровотечения являются одной из самых распространенных причин обращения женщин репродуктивного возраста за медицинской помощью, при этом почти 1/3 из них сталкиваются с данной ситуацией хотя бы раз в жизни [1, 2]. Наиболее часто диагностируют обильные менструальные кровотечения (ОМК), которые определяются как чрезмерная менструальная кровопотеря (МКП), оказывающая негативное влияние на физическое,

эмоциональное, социальное, материальное благополучие и существенно снижающая качество жизни женщин [3]. Распространенность ОМК среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 10 до 30%, зависит от восприятия пациенткой объема МКП, а также от ряда культурных и социальных факторов [3, 4]. Это объясняет разброс данных, полученных в отдельных исследованиях. ОМК могут быть как острыми, так и хроническими, повторяющимися в течение 3 и более мес, что часто сопряжено с развитием латентного дефицита железа или железодефицитной анемии (ЖДА).

Информация об авторе / Information about the author

✉ Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_chernukha@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9065-5689

✉ Galina E. Chernukha – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_chernukha@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9065-5689

Однако примерно 1/2 женщин с ОМК считают их нормой и не обращаются к гинекологу с данной проблемой, при этом большинство из них в этот период вынуждены менять свой образ жизни. Все это указывает на недостаточное внимание к проблеме ОМК как со стороны женщин, так и со стороны врачей амбулаторного звена.

В 2013 г. был проведен интернет-опрос более 6 тыс. пациенток старше 18 лет из 15 стран, включая Россию, с целью оценки понимания проблемы, информированности по вопросам ОМК, влияния на качество жизни и выяснения возможных ложных представлений относительно характера менструального цикла [4]. Результаты данного исследования показали низкую информированность женщин по проблеме: из них 48% были не осведомлены или недостаточно осведомлены о нормальном характере менструального кровотечения, а 39% опрошенных считали, что не существует эффективного лечения, несмотря на достаточно широкий выбор лекарственных препаратов, которые обладают гемостатическим эффектом.

Представляет интерес также анализ данных нового подробного анкетного интернет-опроса женщин репродуктивного возраста с ОМК по оценке бремени, личного опыта и того «пути», который им приходилось преодолевать до постановки диагноза и назначения терапии. Исследование проведено в 5 странах: Канаде, США, Бразилии, Франции и России, – в анализ включены 200 женщин из каждой страны после исключения органических причин ОМК [5]. Результаты опроса показали, что примерно 75% женщин с ОМК активно искали информацию об обильных менструациях, главным образом в интернете. Средний промежуток времени от первых симптомов ОМК до обращения за медицинской помощью составил около 3 лет. При этом 40% не обращались к врачу по поводу ОМК, 54% женщин такой диагноз никогда не ставили, или они не получали лечения. Интересно, что 25% российских женщин отметили, что врачи не восприняли всерьез их жалобы на обильные менструации, тогда как среди французских врачей этот показатель был в 2 раза ниже (12%). Из общего числа участниц только 20% прошли надлежащее обследование, и им назначали лечение, которое оказалось успешным у 69% [5].

Таким образом, до 30% женщин репродуктивного возраста испытывают ОМК, которые оказывают существенное негативное влияние на многие аспекты их жизни. Недостаточные осведомленность и понимание женщинами проблемы ОМК приобретает особую важность в свете высокого риска (примерно у 25% пациенток) развития дефицита железа в организме, вплоть до развития ЖДА, которая в последнее время признается распространенным, недооцененным и недостаточно леченным нарушением [6]. При оказании медицинской помощи женщинам с ОМК у врачей могут возникать определенные трудности при оценке ситуации и принятии решения о лечении [3]. Действительно, существует ряд проблем при ведении пациенток с ОМК: достаточно слабая корреляция между оценкой объема МКП и ее фактической величиной; низкий уровень понимания рисков ОМК и тенденции адаптироваться к этому нарушению, что отодвигает поиск медицинской помощи.

Поскольку объективное измерение ежемесячной МКП в обычной клинической практике затруднительно, диагноз базируется на информации, предоставленной пациенткой [3]. Кроме того, долгое время отсутствовала четкая номенклатура АМК, а также стандартизированный подход к обследованию и лечению женщин с этими нарушениями. В этой связи важность выхода клинических рекомендаций (КР) «Аномальные маточные кровотечения», разработан-

ных экспертами Российского общества акушеров-гинекологов и одобренных научно-практическим советом Минздрава России, трудно переоценить [7].

Рекомендации по АМК разработаны и представлены в нашей стране впервые, хотя такие документы выпущены ранее многими ведущими международными организациями и экспертами других стран [3, 8–10]. Это дало возможность российским экспертам при подготовке КР опираться на эти документы, как и на доказательные данные научных исследований высокого качества по проблеме АМК. Новый документ должен стать руководством для российских врачей при ведении женщин с АМК.

Немного истории: классификационная система PALM-COEIN и АМК

Причины АМК могут иметь самую разную биологическую природу, что затрудняет их идентификацию и стандартизацию. В 2011 г. эксперты Международной федерации акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) впервые опубликовали документ, в котором представлена универсальная номенклатурная система, позволяющая клиницистам и ученым использовать единую терминологию при изложении и трактовке результатов своих научных исследований. Наряду с этим также представлена классификация возможных причин АМК – система PALM-COEIN (polyp; adenomyosis; leiomyoma; malignancy and hyperplasia; coagulopathy; ovulatory dysfunction; endometrial; iatrogenic; and not yet classified), согласно которой выделяют 9 причин АМК у небеременных женщин репродуктивного возраста, разделяя их на органические (структурные) категории PALM (полип; аденомиоз; лейомиома – субмукозная или другие формы; малигнизация/гиперплазия) и неорганические категории COEIN (коагулопатия; овуляторные нарушения; дисфункции эндометрия; ятрогенные воздействия; и пока не поддающиеся определению нарушения) [1].

В 2018 г. опубликован обновленный документ Комитета FIGO по нарушениям менструального цикла (FIGO Menstrual Disorders Committee), в который внесены изменения терминологии для определения нормального и аномального кровотечений [11]. Более четко определены FIGO System 1, описывающая 4 параметра менструальных кровотечений (частоту, регулярность, продолжительность и объем кровопотери), и FIGO System 2, характеризующая этиологию АМК в зависимости от наличия органических причин кровотечений или других расстройств. Совершенствование классификационных систем направлено как на оптимизацию проведения научных исследований, так и на улучшение качества оказания медицинской помощи [11].

Ключевые характеристики менструальных кровотечений по терминологии FIGO System 1:

- Нормальным считается менструальный цикл продолжительностью от 24 до 38 дней (частые менструации, наступающие менее чем через 24 дня и редкие – более чем через 38 дней).
- Изменена терминология определения регулярности менструальных кровотечений: различие между самыми длительными и короткими циклами должно составлять 9 дней и меньше, а для женщин в возрасте от 26 до 41 года – 7 дней и меньше.
- Предложено использовать только 2 категории длительности менструации: нормальная – 8 дней и меньше и длительное кровотечение продолжительностью больше 8 дней.
- В связи с объективными трудностями измерения объема МКП в клинической практике эксперты FIGO

подтвердили необходимость полагаться на самочувствие женщин и придерживаться дефиниции Национального института здоровья и клинического совершенствования (объем кровотечения достаточный, чтобы негативно повлиять на качество жизни женщины) [3].

В обновленной версии рекомендаций аменорея включена в категорию «частота» (ранее она относилась к категории «регулярность»). Еще раз подтверждено, что термины «меноррагия», «метроррагия», «менометроррагия», «дисфункциональное маточное кровотечение», «гиперменорея» и «гипоменорея» считаются устаревшими, АМК следует подразделять на ОМК и межменструальные кровотечения, представляющие спонтанные циклические или хаотичные кровотечения, которые происходят между менструациями [11]. Отечественные КР по АМК основаны на общепризнанных международных документах и общепринятых дефинициях ключевых характеристик менструальных кровотечений.

Структура и уровни доказательности российских КР по АМК

Клинические рекомендации «Аномальные маточные кровотечения» имеют классическую структуру, которая включает терминологию, этиологию и патогенез, распространенность, клиническую картину, диагностику и лечение. Они дополнены разделами об АМК у подростков, женщин в перименопаузе, в том числе получающих заместительную гормональную терапию и др. [7].

Обращает на себя внимание высокий уровень доказательности рекомендаций (крайне редко встречаются категории «слабая рекомендация», когда отсутствуют доказательства надлежащего качества или рекомендации основываются только на мнении экспертов). Для всех КР приводятся уровни достоверности доказательств как ключ к пониманию качества данных, на которых построена рекомендация, и оценка уровня убедительности рекомендаций, их «силы» в понимании важности рекомендации для практической деятельности.

Дефиниции АМК

В КР приведены ключевые определения для отдельных типов маточных кровотечений, которые соответствуют общепринятой терминологии на текущий момент [7, 9]:

- АМК – это кровотечение, чрезмерное по длительности, объему кровопотери и/или частоте.
- ОМК – чрезмерная МКП, которая оказывает негативное влияние на физическое, социальное, эмоциональное и/или материальное благополучие женщины.
- Острое АМК – эпизод кровотечения, требующий немедленного вмешательства для предотвращения массивной кровопотери.
- Хроническое АМК – кровотечение чрезмерное по продолжительности, объему и/или частоте, повторяющееся более 3 мес.

Этиология и патогенез АМК

Причины АМК, не связанные со структурными изменениями матки, множественные, отнесены к категории COEIN и включают:

- Коагулопатии, преимущественно связанные с болезнью Виллебранда, которые, как правило, проявляются ОМК с менархе.
- Овуляторную дисфункцию, возникшую вследствие дефицита прогестерона и избыточного влияния эстрогенов. Эта форма АМК может встречаться в подростковом возрасте, перименопаузе, во время лактации, при состояниях, сопровождающихся гиперандрогенией (синдромом по-

ликистозных яичников, врожденной дисфункцией коры надпочечников или андроген-продуцирующими опухольями), при гипоталамической дисфункции, гиперпролактинемии, заболеваниях щитовидной железы, преждевременной недостаточности яичников и др.

- Нарушения функции эндометрия, которые чаще возникают на фоне регулярного ритма менструаций, в результате активации ангиогенеза, повышения образования провоспалительных цитокинов, увеличения локального фибринолиза и дисбаланса простагландинов.
- Ятрогенные расстройства, возникающие при использовании препаратов, которые могут влиять на эндометрий, процессы коагуляции, овуляцию и служить причиной кровотечения.
- Неклассифицированные кровотечения, причиной которых могут быть артериовенозные мальформации, «ниша» после кесарева сечения и некоторые другие патологические состояния, не включенные в основные категории.

Межменструальные кровотечения на фоне регулярного цикла более характерны для полипов эндометрия, хронического эндометрита или овуляторной дисфункции. Нерегулярные, непрогнозируемые длительные и/или обильные кровянистые выделения, чаще возникающие после задержек менструации, более характерны для гиперплазии и рака эндометрия, т.е. относятся к АМК категории PALM по классификации FIGO [1].

Актуальность проблемы железодефицитных состояний при АМК

В последнее время все больше внимания уделяется вопросам дефицита железа у молодых женщин с ОМК, вплоть до развития ЖДА, которую отмечают примерно в 25% случаев. Об этом свидетельствует инициатива Комитета расстройств менструального цикла (Committee on Menstrual Disorders) FIGO, направленная на повышение информированности пациенток, медицинской общественности и СМИ о наличии прямой взаимосвязи между величиной МКП при ОМК и дефицитом железа/развитием ЖДА [12].

АМК являются основной причиной развития железодефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста, они возникают вследствие снижения ресурсов железа в организме при хронической кровопотере. Следует отметить также, что этому способствуют образ жизни и питание современных женщин. Недостаточное поступление железа извне предрасполагает к развитию железодефицитных состояний даже у женщин в экономически развитых странах [13–15]. Коррекция дефицита железа и ЖДА в комплексном лечении АМК приобретает все большую актуальность, поскольку недостаток железа в организме сопровождается повышением риска различных нарушений и заболеваний, что особенно важно при планировании беременности.

Риски ЖДА у женщин репродуктивного возраста

Во время беременности, родов и лактации потребность в железе резко возрастает, поэтому важно диагностировать железодефицитные состояния на прегравидарном этапе с целью своевременного восполнения запасов железа в организме. На фоне гипоксического и сидеропенического синдромов значительно повышается вероятность формирования плацентарной недостаточности, а также ассоциированных с ней гипертензивных нарушений, гестационного диабета, хориоамнионита, преждевременных родов, перинатальных кровотечений и необходимости в переливании крови, низкого, не соответствующего гестационному возрасту веса новорожденных и др. В последнее время возросло внимание к

повышению риска нарушений психомоторного и интеллектуального развития детей, поскольку формирование мозга в антенатальном периоде требует значительного количества кислорода и энергии, а дифференцировка нейронов центральной нервной системы невозможна без участия железосодержащих ферментов [16–18]. При этом дефицит железа необязательно должен достигнуть уровня ЖДА, чтобы оказать пагубное влияние на развитие головного мозга плода.

Клиническая картина

Пациентки могут предъявлять жалобы на ОМК, межменструальные кровотечения, непрогнозируемые длительные и/или обильные кровянистые выделения, которые затрагивают их физическое, социальное, эмоциональное состояние.

Как уже отмечалось, примерно у 1/4 пациенток с ОМК развивается дефицит железа в организме, вплоть до развития ЖДА. Помимо бледности кожи и слизистых на недостаток железа в организме могут указывать и другие симптомы, которые женщины часто не связывают с обильными менструациями: частая головная боль и головокружение, нарушение терморегуляции/повышенная чувствительность к холоду, тревожность, перепады настроения, депрессия, ломкость ногтей, сухость, выпадение волос и др. [13–15]. Постоянное чувство усталости, снижение способности переносить даже незначительную физическую нагрузку и выполнять когнитивные задачи, связанные с дефицитом железа/ЖДА, оказывают крайне негативное воздействие на учебу, работу и качество жизни в целом. Связанное с железодефицитными состояниями снижение иммунитета повышает риск возникновения инфекционных заболеваний.

Диагностика

Диагноз АМК устанавливается на основании жалоб, анамнестических данных и физикального обследования пациенток. Выявление причины маточных кровотечений и их разграничение в зависимости от категории PALM или COEIN имеет ключевое значение, поскольку может помочь врачу назначить адекватное лечение, а пациентке во многих случаях избежать хирургического вмешательства, вплоть до гистерэктомии.

При постановке диагноза сначала следует спросить женщину, не получает ли она лекарственные средства, которые могут провоцировать возникновение АМК:

- препараты половых гормонов: эстрогены, прогестины, в том числе лекарственные средства, влияющие на их синтез или являющиеся аналогами;
- нестероидные противовоспалительные препараты (могут вызывать овulatoryные расстройства);
- препараты, влияющие на метаболизм дофамина, включая фенотиазины и трициклические антидепрессанты;
- прямые оральные антикоагулянты (такие как ривароксабан) и низкомолекулярные гепарины; антикоагулянты непрямого действия (варфарин) и др.

Согласно современной дефиниции, АМК – это избыточное по длительности (больше 8 дней), объему кровопотери (больше 80 мл) и/или наступающее с интервалом меньше 24 дней кровотечение [7]. Хотя на практике точный объем МКП трудно определить, но можно заподозрить нарушения, если правильно провести опрос пациентки. На начальном этапе следует предложить пациентке рассмотреть 7 следующих утверждений, разработанных для диагностики АМК группой независимых экспертов, занимающихся проблемой ОМК [5]:

- «Мои менструации длятся более 7 дней каждый месяц».
- «Мне приходится менять гигиенические прокладки в течение ночи».

- «Я опасаясь неприятных инцидентов, связанных с кровотечением».
- «В более “тяжелые” дни я должна менять средства защиты чаще чем через каждые 2 ч».
- «Я отмечаю выделение больших кровяных сгустков во время менструации».
- «Я ощущаю слабость или одышку во время менструации».
- «Я избегаю социальной активности или вынуждена использовать определенную одежду в менструальные дни».

Предположить чрезмерную МКП и ОМК можно при наличии 3 и более из указанных показателей или совокупности низкого уровня ферритина в сыворотке, наличия сгустков в менструальной крови и частой смены санитарных средств защиты. Как уже отмечалось, субъективная оценка пациенткой избыточной МКП, которая нарушает качество жизни, вполне достаточна для проведения более углубленного обследования, в том числе на наличие дефицита железа или ЖДА, и назначения необходимого лечения.

Лабораторная диагностика

Рекомендации по проведению лабораторной диагностики у пациенток с АМК включают [7]:

- общий анализ крови, исследование уровня ферритина в крови;
- в случае возможной беременности – тест мочи или крови на хорионический гонадотропин человека β ;
- коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза), при подозрении на нарушения системы гемостаза у женщин с ОМК в анамнезе с момента менархе или при наличии неблагоприятного личного или семейного анамнеза показано углубленное исследование системы гемостаза.

Гормональное обследование на выявление нарушений функции щитовидной железы проводят только при наличии характерных клинических проявлений, при признаках гипотиреоза измеряют уровень тиреотропного гормона. Принимая во внимание частый вопрос пациенток о необходимости гормонального обследования, следует объяснить его нецелесообразность. Нет убедительных доказательств, подтверждающих обоснованность определения уровня гонадотропинов и половых гормонов у пациенток с АМК при сохраненном регулярном менструальном цикле и отсутствии иных признаков эндокринных нарушений (синдрома поликистозных яичников, врожденной дисфункции коры надпочечников и др.).

Оценить влияние кровопотери на запасы железа позволяет определение уровня ферритина в сыворотке. Ферритин – высокомолекулярный водорастворимый белок (металлопротеин), в котором содержание железа составляет в среднем 20%. Показатели ферритина не меняются в случае приема препарата железа накануне исследования (в отличие от уровня железа в сыворотке). Согласно классификации ВОЗ латентный дефицит железа характеризуется снижением уровня ферритина ниже 15 мкг/л, при этом показатели гемоглобина в отличие от ЖДА могут быть без изменений. Однако клиницист должен помнить, что при повышении уровня С-реактивного белка или наличии воспалительного процесса в организме уровень ферритина может ложно возрастать [17]. В этих ситуациях уровень ферритина ниже 70 мкг/л может указывать на латентный дефицит железа. Таким образом, уровень ферритина в сыворотке – «золотой стандарт» для выявления железодефицитных состояний, который необходимо определять у всех женщин с АМК согласно критериям оценки качества оказания медицинской помощи [7].

Инструментальная диагностика

Всем пациенткам с АМК рекомендовано ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (по возможности трансвагинальное) для верификации диагноза (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1) [7]. Это исследование проводят для оценки состояния эндометрия, миометрия, шейки матки и яичников. УЗИ позволяет диагностировать полипы эндометрия, аденомиоз, миому матки, диффузное утолщение эндометрия, связанное с гиперплазией или раком эндометрия, т.е. все заболевания, относящиеся к категории PALM по классификации FIGO [1]. УЗИ также позволяет выявить образования в яичниках, нишу после кесарева сечения, артерио-венозные мальформации (в сочетании с доплерометрией), т.е. заболевания и нарушения, которые также могут явиться причиной АМК.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза рекомендуется в качестве дополнительного метода при АМК для дифференциальной диагностики сочетанной патологии эндо- и миометрия (миомы, узловой формы аденомиоза, объемных образований в области придатков матки и др.) [7]. При указании на внутриматочную патологию по данным УЗИ рекомендовано провести гистероскопию и диагностическое выскабливание полости матки (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1) [7, 19]. Пациенткам группы высокого риска развития гипер- и неопластических процессов эндометрия, даже при отсутствии данных о патологии эндометрия по результатам УЗИ, рекомендовано проводить биопсию эндометрия с морфологическим исследованием полученных образцов ткани. При выявлении полипов, гиперплазии эндометрия, аденомиоза или миомы матки, т.е. патологии, составляющей категорию PALM, дальнейшее ведение пациенток должно определяться соответствующими КР.

Лечение: что необходимо учитывать при выборе метода лечения АМК категории COEIN?

Медикаментозные методы лечения АМК, не связанных с органической патологией, включают негормональные препараты (антифибринолитики, нестероидные противовоспалительные средства) и гормональные средства (комбинированные оральные контрацептивы – КОК, прогестины в виде пероральных и внутриматочных форм, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона).

Глобальный опрос, проведенный среди 1032 гинекологов из 10 стран мира, включая Россию, для оценки их отношения к проблеме ОМК, показал, что каждый второй гинеколог при выборе терапии учитывал приверженность избранному методу лечения [20]. Хотя отмечалась значительная разница в дефиниции ОМК между отдельными странами ($p < 0,001$), большинство врачей опирались при назначении лечения в первую очередь на самочувствие женщин в полном соответствии с текущими рекомендациями [3, 7]. При выборе метода лечения ОМК, не связанных с органической патологией, врачи высказались в пользу КОК (58%) или внутриматочной терапевтической системы с левоноргестрелом – ВМС-ЛНГ (52%), о возможности использования хирургического лечения при идиопатическом ОМК упомянули 44% опрошенных врачей.

В интернет-опросе женщин с ОМК выяснилось, что 41% из них применяли КОК на различных этапах лечения. Однако

им пришлось поменять примерно 3 препарата, прежде чем они получили достаточный эффект от лечения, что свидетельствует о трудностях правильного выбора КОК. К большому удивлению авторов статьи, всего 2% женщин использовали инъекционные контрацептивы и 1% – ВМС-ЛНГ, хотя эти средства считаются наиболее надежными для снижения МКП [5]. В более раннем опросе пациенток авторы упомянули, что наиболее широко применяющиеся КОК снижают МКП на 35–43% и назначаются в основном без одобрения показаний [4]. При этом существует препарат, представляющий комбинацию эстрогена, идентичного натуральному, – эстрадиола валерат и диеногест (Э2В/ДНГ) в режиме дозирования 26/2 (препарат Клайра®), с показанием для лечения ОМК и быстрым (к концу 1-го месяца приема) снижением МКП, которое достигает 88% после 6 мес лечения.

Эти данные о столь значительном снижении объема МКП получены в ходе объединенного анализа результатов 2 многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований III фазы, в которых сравнивали снижение МКП, измеренной объективным алкалиново-гематиновым методом, на фоне приема Э2В/ДНГ и плацебо у женщин с обильными и/или продолжительными менструальными кровотечениями. На фоне снижения объема МКП на 88% при применении Э2В/ДНГ отмечалось значимое повышение уровня гемоглобина [21]. В ряде исследований отмечено также значимое повышение уровня ферритина уже после 1-го месяца применения данного препарата [22, 23]. Важно, что Э2В/ДНГ может быть назначен по показаниям согласно инструкции по применению не только для пероральной контрацепции, но и для терапии обильных и/или длительных менструальных кровотечений без органических причин у женщин, желающих применять пероральные контрацептивы*.

В КР рекомендовано назначение КОК для снижения объема МКП у пациенток с ОМК, нуждающихся в контрацепции (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2). При этом подчеркивается, что монофазные КОК снижают объем МКП на 40–50%, тогда как КОК в составе Э2В/ДНГ с динамическим режимом дозирования – до 88% [7]. Эти данные можно использовать в ходе консультирования пациентки при выборе препарата для лечения ОМК, однако следует упомянуть, что на фоне применения препарата Клайра®, как и любого другого КОК, в начале лечения могут возникать нерегулярные скудные, «мажущие» кровянистые выделения. Пропуск таблетки – наиболее частая причина таких кровотечений, хотя они могут быть вызваны также периодом адаптации на фоне приема КОК [24]. Оценку любых нерегулярных кровотечений на фоне приема КОК необходимо проводить только после периода адаптации, который составляет приблизительно 3 цикла лечения. Правильное консультирование играет важную роль и помогает повысить приверженность лечению.

Принимая во внимание тот факт, что пациентке может потребоваться длительное лечение АМК, важно подтвердить благоприятный профиль эффективности и безопасности КОК. Комбинацию Э2В/ДНГ тестировали в крупном исследовании ($n=50\ 203$), проведенном в условиях реальной клинической практики в 7 европейских странах и США. Оценивали риски венозных и артериальных тромбозов, влияние Э2В/ДНГ на качество жизни, а также

*Актуальная версия инструкции по медицинскому применению препарата Клайра от 29.11.2019. Регистрационный номер: ЛП-000010.

удовлетворенность молодых женщин избранным методом контрацепции и возможность его длительного использования [25]. При приеме Э2В/ДНГ риск возникновения венозной тромбоэмболии в 2 раза ниже по сравнению с другими КОК.

Согласно зарубежным и отечественным КР в качестве альтернативы КОК могут использоваться прогестагены в пролонгированном циклическом режиме, ожидаемое снижение объема МКП составляет 40–50%. Применение прогестагенов в лютеиновую фазу цикла малоэффективно и не должно использоваться в качестве метода лечения ОМК [7].

При обсуждении лечения АМК категории COEIN нельзя не уделить должного внимания ВМС-ЛНГ (Мирена®), имеющей показания для лечения идиопатической меноррагии. Согласно российским КР «рекомендуется назначение левоноргестрела в форме ВМС-ЛНГ для снижения объема МКП у пациенток с ОМК, не заинтересованных в беременности» (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2) [7]. В рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования по диагностике и лечению ОМК ВМС-ЛНГ является средством 1-го выбора лечения ОМК в отсутствие установленной органической патологии матки [3].

В. Chen и соавт. в многоцентровом исследовании изучали профиль контрацептивной эффективности и безопасности ВМС-ЛНГ у женщин в возрасте от 16 до 45 лет, которые ежедневно заполняли дневники с информацией о наличии кровотечений [26]. Авторы оценивали изменения величины МКП в течение 28-дневных циклов вплоть до 26-го цикла лечения (2 года) у женщин, которые исходно считали свою МКП чрезмерной (n=150) по сравнению с пациентками, не предъявлявшими таких жалоб (n=1513). Подавляющее большинство женщин с ОМК отметили, что больше не испытывают чрезмерной кровопотери уже к концу 1-го (74,7%) и 2-го (83,8%) циклов лечения. К концу 6, 13 и 26-го циклов 92,1, 92,7 и 97,1% женщин соответственно отметили отсутствие ОМК. Таким образом, большинство пациенток, предъявлявших жалобы на ОМК, после введения ВМС-ЛНГ быстро отметили существенное улучшение состояния, частота отказа от лечения была очень низкой [26].

Во многих исследованиях профиль эффективности ВМС-ЛНГ в отношении маточных кровотечений сравнивали с другими лекарственными средствами. Результаты рандомизированных контролируемых исследований по сравнению ВМС-ЛНГ и КОК показали более выраженное снижение МКП и улучшение качества жизни на фоне использования ВМС-ЛНГ [27, 28]. В ряде исследований показано, что при лечении ОМК Мирена® не уступает по эффективности абляции эндометрия, при этом показатели экономической рентабельности выше, и в перспективе сохраняется возможность реализации репродуктивной функции у молодых женщин [29, 30].

Правильное консультирование: что выбрать?

Для лечения ОМК, не связанных со структурными нарушениями матки, наиболее изученными являются 2 препарата, зарегистрированные для лечения ОМК – Клайра® и Мирена®. Значительное снижение МКП способствует восстановлению уровня гемоглобина и ферритина, что доказано в рандомизированных контролируемых исследованиях и подтверждено в условиях реальной клинической практики. Важно подчеркнуть, что оба средства к тому же являются надежными контрацептивами. Выбор препарата будет зависеть от того, планирует ли женщина беременность в бли-

жайшее время. Необходимо проинформировать ее о том, что уменьшение МКП при использовании ВМС-ЛНГ достигает 87–90%, к тому же ее можно применять длительно. В случае отказа от введения ВМС-ЛНГ следует обсудить с пациенткой возможность применения КОК, предоставив ей объективную информацию о снижении МКП, которая при использовании традиционных КОК составляет 40–50%, и этого часто недостаточно для сохранения запасов железа в организме. В то же время на фоне препарата Э2В/ДНГ с динамическим режимом дозирования уменьшение объема МКП может достигать 88%, что способствует нормализации гемоглобина и ферритина при их снижении.

К сожалению, вопрос о наличии и необходимости коррекции дефицита железа при ОМК часто не обсуждается с пациенткой. Вместе с тем до нее обязательно нужно донести информацию о скрытом дефиците железа при ОМК и его неблагоприятном влиянии на здоровье при длительно продолжающихся АМК. Сбалансированное питание не сможет восполнить потери железа у женщин, страдающих ОМК, пока не устранена причина. При уже имеющемся дефиците железа, и тем более при ЖДА, молодым женщинам с ОМК помимо коррекции питания показана терапия препаратами железа (пероральными или инъекционными) до полного восстановления депо этого микроэлемента в организме. Эта позиция изложена в КР по диагностике и лечению ЖДА у лиц разного возраста [31]. Выявление возможного дефицита железа является важной составляющей обследования при АМК, и при его наличии, особенно при обнаружении ЖДА, пациентку следует направить к гематологу для подбора терапии [32, 33].

Заключение

В соответствии с инициативой Комитета по менструальным расстройствам FIGO по необходимости разворачивания мер, направленных на решение комплексной проблемы ОМК и дефицита железа, предложен трехступенчатый подход к ее решению [12]:

- повышение осведомленности не только пациенток, но и представителей семьи, школы, работодателей и медицинских работников («обильное менструальное кровотечение не является нормой, и его не следует терпеть»);
- расширение использования диагностических методов и тестов, разработанных для выявления железодефицитных состояний, а также выяснение причины ОМК на основе классификационной системы FIGO PALM-COEIN;
- внедрение надежной комплексной медикаментозной терапии ОМК и дефицита железа.

Важное значение имеет повышение информированности пациенток, медицинской общественности и СМИ о наличии прямой взаимосвязи между симптомами тяжелого ОМК и дефицитом железа/ЖДА. Роль гинекологов в оказании адекватной лечебной помощи молодым женщинам с АМК также возрастает. Необходимо своевременно выявлять пациенток с признаками ОМК, осуществлять диагностику и назначать надежное лечение для сохранения их здоровья, в том числе репродуктивного, и улучшения качества жизни. Теперь у российских врачей появилась возможность оказывать медицинскую помощь в соответствии с положениями КР «Аномальные маточные кровотечения», разработанных экспертами на основе доказательных данных высокого качества последних лет и одобренных для клинического применения в 2021 г. Новый документ должен стать основой тактики ведения пациенток с АМК, во многом облегчить их консультирование и выбор оптимального метода лечения.

Источник финансирования. Статья опубликована при поддержке компании «Байер».

Source of funding. This article is published with the support of Bayer.

Конфликт интересов. Статья опубликована при спонсорской поддержке компании «Байер». Компания «Байер» и ее сотрудники не принимали участие в формировании концепции и проведении поисково-аналитической работы, сборе и обработке проанализированных данных, не влияли на анализ и интерпретацию первоисточников, не принимали участие в написании и редактировании текста статьи. Автор декларирует отсутствие иных явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The article is published with the sponsorship of Bayer. The Bayer company and its employees did not participate in the article's concept formalisation and conduct of search and analytical work, did not influence on collection and processing of primary data, its analysis and interpretation, did not take part in writing and editing the manuscript. The author declares the absence of other obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

MA-M_QLA-RU-0046-1

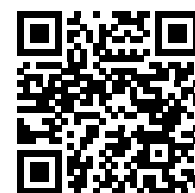
Литература/References

- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2204-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.03.079
- Fraser IS, Mansour D, Breyman C, et al. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;128(3):196-200. DOI:10.1016/j.ijgo.2014.09.027
- National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline (NG88). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG88/> Accessed: 29.04.2022.
- Bitzer J, Serrani M, Lahav A. Women's attitudes towards heavy menstrual bleeding, and their impact on quality of life. *Open Access J Contracept*. 2013;4:21-8. DOI:10.2147/OAJC.S38993
- da Silva Filho AL, Caetano C, Lahav A, et al. The difficult journey to treatment for women suffering from heavy menstrual bleeding: a multinational survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(5):390-8. DOI:10.1080/13625187.2021.1925881
- Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther*. 2021;38(1):201-25. DOI:10.1007/s12325-020-01564-y
- Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации. Аномальные маточные кровотечения. 2021. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr645.pdf>/ Ссылка активна на 29.04.2022 [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Klinicheskie rekomendatsii. Anomal'nye matochnye krvotecheniia. 2021. Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr645.pdf>/ Accessed: 29.04.2022 (in Russian)].
- Singh S, Best C, Dunn S, et al. No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):e391-415. DOI:10.1016/j.jogc.2018.03.007
- Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:3-22. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011
- Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):176-85. DOI:10.1097/01.AOG.0000431815.52679.bb
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(3):393-408. DOI:10.1002/ijgo.12666
- Munro MG. Abnormal uterine bleeding: A well-travelled path to iron deficiency and anemia. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;150:275-77. DOI:10.1002/ijgo.13180
- Percy L, Mansour D, Fraser I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:55-67. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.007
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387(10021):907-16. DOI:10.1016/S0140-6736(15)60865-0
- Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breyman C, et al. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Exp Rev Hematol*. 2018;11(9):727-36. DOI:10.1080/17474086.2018.1502081
- Ших Е.В., Бриль Ю.А. Железодефицит: катастрофа для нейрогенеза. *StatusPraesens: гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2018;5(51):82-8 [Shikh EV, Bril' YuA. Zhelezodefitsit: katastrofa dlia neirogeneza. *StatusPraesens: ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2018;5(51):82-8 (in Russian)].
- Виноградова М.А. Анемия у женщин репродуктивного возраста: диагностика и коррекция железодефицита. *Акушерство и гинекология*. 2019;6:140-5 [Vinogradova MA. Anemiia u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: diagnostika i korrektsiia zhelezodefitsita. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;6:140-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.6.140-145
- Moos T, Skjorringe T, Thomsen LL. Iron deficiency and iron treatment in the fetal developing brain – a pilot study introducing an experimental rat model. *Reprod Health*. 2018;15(Suppl. 1):93. DOI:10.1186/s12978-018-0537-0
- Kaveh M, Sadegi K, Salarzai M, Parooei F. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in evaluating the endometrial polyps in women with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2020;15(3):403-15. DOI:10.5114/witm.2020.93791
- Lunardi Rocha AL, Cristina França Ferreira M, Mara Lamaita R, et al. Heavy menstrual bleeding: a global survey of health care practitioners' perceptions. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018;23(4):288-94. DOI:10.1080/13625187.2018.1483018
- Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(4):258-69. DOI:10.3109/13625187.2011.591456
- Yu Q, Zhou Y, Suturina L, et al. Efficacy and Safety of Estradiol Valerate/Dienogest for the Management of Heavy Menstrual Bleeding: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Clinical Trial. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(10):1225-32. DOI:10.1089/jwh.2017.6522
- Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Гришин И.И. Меноррагия: есть ли пути решения? *Медицинский совет*. 2016;12:12-3 [Dobrokhotova YE, Ibragimova DM, Grishin II. Menorrhagia: are there any solutions? *Meditinskii sovet*. 2016;12:12-3 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-12-12-13
- Hickey M, Agarwal S. Unscheduled bleeding in combined oral contraceptive users: focus on extended-cycle and continuous-use regimens. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2009;35(4):245-8. DOI:10.1783/147118909789587411
- 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;5:1-8. DOI:10.15761/FWH.1000178
- Chen BA, Eisenberg DL, Schreiber CA, et al. Bleeding changes after levonorgestrel 52-mg intrauterine system insertion for

- contraception in women with self-reported heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(4S):S888.e1-6. DOI:10.1016/j.ajog.2019.11.1288
27. Gupta J, Kai J, Middleton L, et al. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. *N Engl J Med.* 2013;368:128-37. DOI:10.1056/NEJMoa1204724
28. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD002126. DOI:10.1002/14651858.CD002126.pub3
29. Beelen P, van den Brink MJ, Herman MC, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):187.e1-10. DOI:10.1016/j.ajog.2020.08.016
30. van den Brink MJ, Beelen P, Herman MC, et al. The levonorgestrel intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: a cost-effectiveness analysis. *BJOG.* 2021;128(12):2003-11. DOI:10.1111/1471-0528.16836
31. Драпкина О.М., Мартынов А.И., Байда А.П., и др. Резолюция экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2700 [Drapkina OM, Martynov AI, Baida AP. Resolution of the expert council "Relevant issues of iron deficiency in the Russian Federation". *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(5):2700 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2700
32. Friedman AJ, Shander A, Martin SR, et al. Iron deficiency anemia in women: a practical guide to detection, diagnosis, and treatment. *Obstet Gynecol Surv.* 2015;70:342-53. DOI:10.1097/OGX.0000000000000172
33. DeLoughery TG. Iron deficiency anemia. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):319-32. DOI:10.1016/j.mcna.2016.09.004

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

COVID-19 у беременных в свете актуальных данных

С.П. Синчихин^{✉1}, Г.С. Брагина², О.В. Паршина², Л.В. Степанян¹, О. Насри¹, Е.С. Синчихина¹,
А.Р. Беркалиева¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время сохраняется опасность распространения новой волны коронавирусной инфекции как в целом в популяции, так и среди беременных. Учитывая возможное неблагоприятное влияние COVID-19 на гестационный процесс, необходимо актуализировать информацию о течении, мерах профилактики и лечения заболевания у данной группы пациентов. В материал включены данные зарубежных и отечественных научных статей, опубликованных за последнее время по теме Coronavirus disease 2019, описывающие появление новых штаммов вируса, гестационные изменения, повышающие риск инфицирования возбудителем и развития тяжелых осложнений, продемонстрирована важность профилактических мероприятий. Представленная информация будет способствовать повышению образовательного уровня практических врачей, в том числе и акушеров-гинекологов, по вопросам COVID-19.

Ключевые слова: новые штаммы SARS-CoV-2, COVID-19, вакцинация, специфическая медикаментозная профилактика, беременность

Для цитирования: Синчихин С.П., Брагина Г.С., Паршина О.В., Степанян Л.В., Насри О., Синчихина Е.С., Беркалиева А.Р. COVID-19 у беременных в свете актуальных данных. Гинекология. 2022;24(3):206–211. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201671

BEST PRACTICE

Current state of COVID-19 in pregnancy

Sergey P. Sinchikhin^{✉1}, Galina S. Bragina², Olga V. Parshina², Lusine V. Stepanyan¹, Onsi Nasri¹, Ekaterina S. Sinchikhina¹,
Asemgul R. Berkalieva¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

²Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Abstract

There is still a risk of a new wave of coronavirus infection in the general population and among pregnant women. Considering the possible adverse impact of COVID-19 on gestation, it is necessary to update information on the course, prevention, and treatment of the disease in this group of patients. The article includes data from foreign and domestic studies published recently on COVID-19, describing the emergence of new strains of the virus and gestational changes that increase the risk of infection and severe complications, demonstrating the importance of preventive measures. The information provided will contribute to the physicians' awareness, including obstetricians and gynecologists, of COVID-19.

Keywords: novel strains of SARS-CoV-2, COVID-19, vaccination, specific drug prophylaxis, pregnancy

For citation: Sinchikhin SP, Bragina GS, Parshina OV, Stepanyan LV, Nasri O, Sinchikhina ES, Berkalieva AR. Current state of COVID-19 in pregnancy. Gynecology. 2022;24(3):206–211. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201671

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 «Астраханский ГМУ». E-mail: doc_sinchihin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

Брагина Галина Сергеевна – науч. сотр. лаб. онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи». E-mail: bragina56@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4216-5631

Паршина Ольга Васильевна – науч. сотр. лаб. онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи». E-mail: oparcae@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0959-3239

Степанян Лусине Вардановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: lus-s84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8285-3722

Насри Онси – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: nasri.onsi@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0030-2389

Синчихина Екатерина Сергеевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: es.sinchikhina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3949-4349

Беркалиева Асемгуль Равильевна – студентка педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: astra27br@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7501-8884

[✉]**Sergey P. Sinchikhin** – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University. E-mail: doc_sinchihin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

Galina S. Bragina – Res. Officer, Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology. E-mail: bragina56@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4216-5631

Olga V. Parshina – Res. Officer, Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology. E-mail: oparcae@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0959-3239

Lusine V. Stepanyan – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: lus-s84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8285-3722

Onsi Nasri – Graduate Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: nasri.onsi@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0030-2389

Ekaterina S. Sinchikhina – Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: es.sinchikhina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3949-4349

Asemgul R. Berkalieva – Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: astra27br@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7501-8884

В истории развития человечества в разные годы наблюдались массовые вспышки разных заболеваний, в том числе и из группы респираторно-вирусных инфекций. Одной из наиболее известных является пандемия гриппа «испанка», при которой за 1 год (1918–1919 гг.), по разным данным, во всем мире умерло от 50 до 100 млн человек, несмотря на общую летальность от данного заболевания, составившую 2,5% [1, 2]. Необходимо отметить, что при «сезонном» гриппе летальность составляет менее 0,1% [3]. Как правило, за развитие эпидемий респираторно-вирусных заболеваний ответственными являются определенные виды вирусов, с особенностями своего микроскопического и генотипического строения, жизненного цикла, вирулентности и др. [1].

Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения Тедрос Адханом Гебрейесус заявил 11 марта 2020 г., что мировое сообщество столкнулось с новой пандемией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. За месяц до этого сообщения, 11 февраля 2020 г., ВОЗ присвоила официальное название этому заболеванию – Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [4]. В связи с сохраняющейся актуальностью проблемы COVID-19 повысилась потребность со стороны медицинских работников в получении новых и достоверных данных об этом заболевании.

Цель обзора – повысить теоретические знания врачей – акушеров-гинекологов о новой коронавирусной инфекции, основываясь на современных данных.

COVID-19 – это сокращение от слов coronavirus disease, что значит «болезнь, вызываемая коронавирусом», а цифра 19 в названии указывает на год появления вируса [4]. Аббревиатура SARS-CoV-2 означает «Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2», что переводится как «коронавирус два, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром». Цифра 2 указывается потому, что первым был вирус SARS, вызвавший вспышку атипичной пневмонии в 2002 г. [4].

В настоящее время известно, что геном SARS-CoV-2 содержит около 30 тыс. нуклеотидов, идущих друг за другом в строгом порядке [5]. При сборке каждой новой копии вируса может произойти ошибка с заменой одного нуклеотида на другой, в результате чего изменится код всей цепочки и появится новый штамм вируса [6]. Скорость, с которой происходят генетические изменения, у разных вирусов различна, при этом следует отметить, что SARS-CoV-2 мутирует относительно медленно [7]. Вместе с тем впервые обнаруженный в китайском городе Ухань L-штамм коронавируса в настоящее время практически уже не встречается [8].

До мая 2021 г. новые штаммы SARS-CoV-2 называли по географическому месту их появления: «английский», «индийский», «бразильский» и т.д. [9]. В дальнейшем Всемирная организация здравоохранения приняла решение обозначать штаммы указанного вируса буквами греческого алфавита, при этом подчеркивалось, что «при обозначении болезней и вирусов всегда следует избегать оскорбительных обозначений для любой этнической, культурной, национальной, социальной и профессиональной группы» [9].

Вместе с тем нужно признать, что существуют определенные региональные особенности распространения штаммов новой коронавирусной инфекции. В России в настоящее время (на февраль 2022 г.) в основном диагностируются штаммы дельта и омикрон [10]. Первый был обнаружен в июне 2021 г. в Индии и отличался наличием в спайковом белке мутации K417N, которая способна снижать активность антител у переболевших и вакцинированных людей [11]. Тремя главными отличительными признаками

дельта-штамма являются повышенная контагиозность, усиленная способность связываться с рецепторами клеток легких и потенциальная устойчивость к терапии моноклональными антителами [12].

Омикрон-штамм был обнаружен в ноябре 2021 г. в Ботсване и Южно-Африканской Республике. Этот вариант имеет шиповидный белок, который значительно отличается от того, на котором были созданы противоковидные вакцины [13]. Этот факт вызывает настороженность международного медицинского сообщества относительно дальнейшей их эффективности [10, 12]. Существуют мнения о том, что дельта-штамм сформировался у инфицированных коронавирусной инфекцией пациентов с длительно протекающей хронической соматической патологией, а омикрон появился у человека, предварительно инфицированного вирусом иммунодефицита [10, 12, 13].

Точкой для входа SARS-CoV-2 в клетку и ее поражения является мембранный белок – ангиотензинпревращающий фермент II, который катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II [4]. В основном указанный белок находится на мембранах пневмоцитов легких, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клеток артерий и вен, что и определяет клиническую картину при прогрессивном развитии патологического процесса [14].

Вместе с тем наличие ангиотензинпревращающего фермента II на нейронах головного мозга и глии делает эти клетки чувствительными к инфицированию SARS-CoV-2 и может приводить к аносмии, а также развитию неврологических нарушений у некоторых больных [14]. Кроме того, сообщается, что в некоторых случаях при тяжелом течении заболевания вирус SARS-CoV-2 может быть диагностирован в органах половой системы как у женщин, так и у мужчин [15].

Следует особо подчеркнуть, что гестационный период делает женский организм более уязвимым для тяжелого течения коронавирусного заболевания. С одной стороны, во время беременности необходимы иммунологические изменения в виде абсолютного снижения Т-клеток для создания благоприятного фона имплантации эмбриона, роста и созревания плаценты [16]. С другой стороны, SARS-CoV-2 в первую очередь поражает органы дыхательной и сердечно-сосудистой системы, т.е. те органы, которые в конце гестационного периода испытывают дополнительную нагрузку [1, 17].

По данным американских ученых, в США беременных с COVID-19 в 2 раза чаще переводят для дальнейшего лечения в отделения интенсивной терапии, чем небеременных пациенток аналогичного возраста [18]. Шведские врачи также указывают на то, что рожавшие женщины с COVID-19 почти в 6 раз чаще попадают в отделения интенсивной терапии, чем их небеременные сверстницы [18]. Отечественные ученые отмечают, что железодефицитная анемия может рассматриваться как фактор риска заболеваемости и летальности беременных при COVID-19 [19, 20].

В настоящее время принято считать, что COVID-19 – это острое инфекционно-опосредованное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, которое протекает в различных вариантах (от бессимптомного носительства вируса до терминальных состояний), характеризуется развитием клинической картины не только острой респираторной инфекции, но и специфическими тромбогенными реакциями иммунной природы (диссеминированное внутрисосудистое свертывание подострого течения с преимущественно внутренним механизмом активации) с поражением легких (легочный тромбоваскулит),

нервной системы (острый ковидный энцефаломиелит, затрагивающий структуры головного мозга и проводящих путей; острая энцефалопатия; артериальные и венозные инфаркты мозга; кровоизлияния в мозг; периферическая невропатия, в том числе обонятельного нерва), в некоторых случаях – желудочно-кишечного тракта, печени, почек, эндокринных органов, органов репродуктивной системы, кожи; сопровождается интоксикацией и полиорганной недостаточностью [1, 4, 14, 15, 17].

Указывается, что при новой коронавирусной инфекции имеет место определенная стадийность развития заболевания [14]. На I стадии, которая длится до 3–7 дней, наблюдается активная репликация вируса и появляются (или могут отсутствовать) клинические признаки инфицирования.

В период II стадии заболевания (7–14-й дни развития болезни) с некоторой задержкой наблюдается активация иммунной системы. При физиологически умеренном иммунном ответе происходит выздоровление, тогда как при патологически измененном иммунном ответе развивается цитокиновый шторм и диффузное тромбообразование.

На III стадии при благоприятном течении (через 14 дней от начала) происходит выздоровление; при неблагоприятном развиваются такие осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром, тромбоэмболические состояния, полиорганная дисфункция и др.

Наряду с вышеуказанным в настоящее время принято различать следующие клинические формы COVID-19 [21]:

- бессимптомное носительство вируса – встречается у 20% пациентов и выявляется при эпидемиологическом обследовании больного с COVID-19;
- легкое и среднетяжелое течение – встречается у 60% пациентов и может протекать как без развития пневмонии, так и с развитием пневмонии средней степени тяжести;
- тяжелое течение – встречается у 15% пациентов и сопровождается острой дыхательной недостаточностью, а также диффузно-инфильтративными изменениями в легочной ткани более чем у 1/2 из них;
- крайне тяжелое течение – встречается у 5% пациентов и сопровождается нарушением газообмена, септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности.

Согласно нашим наблюдениям и данным других коллег противовирусные препараты могут быть эффективны, особенно в самом начале болезни, поэтому важно их назначать при появлении предвестников или начальных симптомов заболевания [1, 2]. При этом препараты, содержащие рекомбинантный интерферон альфа-2b (ИФН-α2b), показывают очень высокую противовирусную эффективность, в том числе и у беременных пациенток с высоким профилем безопасности для внутриутробного развития плода [22].

Начальные исследования по применению вакцин показывали, что наиболее эффективными по ответной реакции иммунной системы с выработкой специфических антител (более чем 90%) являлись российская вакцина «Спутник V» и американская вакцина компании Pfizer [23, 24]. Затем стали появляться публикации о снижении эффективности первоначально разработанных противокоронавирусных вакцин в отношении профилактики инфицирования новыми штаммами SARS-CoV-2, но с сохранением высокой степени предупреждения развития тяжелых осложнений при COVID-19. В июле 2021 г. Минздрав Израиля сообщил о том, что вакцина Pfizer эффективна только на 39% в профилактике инфицирования штаммом дельта, однако продолжает защищать на 88% от госпитализации и на 91,4% – от развития тяжелого

течения заболевания, вызванного SARS-CoV-2 [23]. Немецкие ученые из Тюбингенского университета считают, что против новой коронавирусной инфекции для сохранения долгосрочного положительного профилактического эффекта необходимо разрабатывать не такие вакцины, которые активизируют гуморальный иммунитет с выработкой антител, а которые способствуют формированию специфического Т-клеточного иммунитета [25].

Следует согласиться с мнением, что SARS-CoV-2 закрепится в человеческой популяции и будет проявляться сезонно, как грипп и другие виды респираторно-вирусных заболеваний [25]. Эпидемиологические волны будут затрагивать в первую очередь людей с ослабленным иммунитетом: пожилых, с хроническими соматическими заболеваниями, а также беременных женщин [1, 4, 14, 15, 17, 22].

Являясь безусловными сторонниками всеобщей популяционной противоковидной вакцинации как меры специфической профилактики, авторы настоящей публикации считают крайне важным в период активного эпидемиологического распространения респираторно-вирусных заболеваний соблюдать меры как немедикаментозной, так и медикаментозной неспецифической профилактики. К последнему будет относиться интраназальное применение интерферон-содержащих препаратов, в частности отечественного препарата Виферон®. Следует отметить, что указанный препарат является комбинированным и содержит рекомбинантный ИФН-α2b, а также антиоксидантный комплекс (альфа-токоферола ацетат, лимонную и бензойную кислоту). Необходимо подчеркнуть, что рекомбинантный интерферон (ИФН) получают генно-инженерным путем, а не из донорской крови. Этот факт полностью исключает риск инфицирования пациента биопатогенными вирусами и микроорганизмами человеческого происхождения [26]. При этом в многочисленных исследованиях была доказана одинаковая терапевтическая эффективность рекомбинантного и натурального ИФН [27, 28].

Противовирусное действие экзогенно введенного ИФН обусловлено его взаимодействием со специфическими мембранными рецепторами, вследствие которого происходит индукция клетками организма фермента протеинкиназы, которая подавляет транскрипцию и трансляцию вирусов, обуславливая прекращение их репликации, а также выход из клетки [29]. Важно отметить, что резистентные к ИФН формы вирусов не формируются [29, 30].

В присутствии вспомогательных антиоксидантных веществ, входящих в состав российского препарата Виферон®, возрастает специфическая противовирусная активность ИФН и усиливается его иммуномодулирующее действие [28, 29].

Учитывая, что основным местом проникновения в организм SARS-CoV-2 и других вирусов, вызывающих респираторные заболевания, является слизистая носовой полости, очевидна необходимость первоочередной защиты клеток указанной области [1, 4]. Форма выпуска препарата Виферон® в виде мази и геля делает удобным его местное применение для профилактики респираторных вирусных инфекционных заболеваний. Мазевая основа является гидрофобной, что обеспечивает высокую степень биодоступности ИФН с сухих поверхностей. Гелевая основа обеспечивает пролонгацию действия препарата и долгое его сохранение на влажной поверхности оболочки. Следует отметить, что Виферон® относится к немногим препаратам, которые разрешены к применению в гестационном периоде и во время грудного вскармливания.

Недавно проведенные исследования показали, что применение рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантным комплексом у беременных, находящихся в семейном очаге новой коронавирусной инфекции, является не только патогенетически обоснованным, но и клинически целесообразным [31]. Интраназальное введение ИФН-содержащего препарата позволяет предупреждать проникновение вируса SARS-CoV-2, а также ограничивать возможность его репликации в верхних дыхательных путях. Число пациенток, инфицированных SARS-CoV-2, которые местно использовали Виферон® мазь/гель с профилактической целью, было в 5 раз меньше, чем пациенток, не использовавших данный препарат. При этом было также отмечено, что местное применение данного средства пациентками, которым не удалось избежать инфицирования, способствовало значительному уменьшению длительности течения нового коронавирусного заболевания [31].

Заключение

Новые теоретические знания очень важны для практической работы. Они позволяют врачу лучше ориентироваться в особенностях меняющейся клинической картины заболевания, обдуманно подходить к вопросам выбора профилактики и лечения. Авторы выражают надежду, что представленный материал будет полезен акушеру-гинекологу с позиции лучшего понимания известных на сегодняшний день вопросов патогенеза, клинического течения заболевания и лечебно-профилактических мер предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

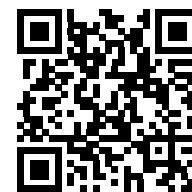
1. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. М: МИА, 2019;1:395-419. [Brico NI, Onishchenko GG, Pokrovsky VI. Guide to the epidemiology of infectious diseases. M: MIA, 2019;1:395-419. (in Russian)].
2. Гендон Ю.З. Возможность предсказаний пандемии гриппа. *Журнал микробиологии*. 2016;3:113-20 [Ghendon YZ. The Possibility of Influenza pandemic prediction. *Journal of Microbiology*. 2016;3:113-20 (in Russian)].
3. Брико Н.И. 100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(4):68-83 [Brico NI. 100 Years after the Spanish Flu Pandemic.

- A New Stage of Vaccinal Prevention. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(4):68-83 (in Russian)].
4. Синчихин С.П., Степанян Л.В., Мамиев О.Б. Новая коронавирусная инфекция и другие респираторные вирусные заболевания у беременных: клиническая лекция. *Гинекология*. 2020;22(2):6-16 [Sinchikhin SP, Stepanyan LV, Mamiev OB. New coronavirus infection and other respiratory-viral diseases in pregnant women: clinical lecture. *Gynecology*. 2020;22(2):6-16 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.2.200129
 5. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020;1:7-21 [Belyakov NA, Rassokhin VV, Yastrebova EB. Coronavirus infectious disease COVID-19. Nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations, report 1. *HIV infection and immunosuppression*. 2020;1:7-21 (in Russian)].
 6. Becerra-Flores M., Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. *Int J Clin Pract*. 2020;74(8):e13525. DOI:10.1111/ijcp.13525
 7. Pachetti M, Marini B, Benedetti F, et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNAdependent-RNA polymerase variant. *J Transl Med*. 2020;18(1):179. DOI:10.1186/s12967-020-02344-6
 8. Jiang S, Du L, Shi Z. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):275-7. DOI:10.1080/22221751.2020.1723441
 9. Zhang YP. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol*. 2020;41:145-51.
 10. Luo CH, Morris CP, Sachithanandham J, et al. Infection with the SARS-CoV-2 delta variant is associated with higher infectious virus loads compared to the alpha variant in both unvaccinated and vaccinated individuals. *medRxiv* 2021;2021.08.15.21262077. DOI:10.1101/2021.08.15.21262077
 11. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583(7816):e459-68.
 12. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:409-24.
 13. Department of Health, Government of South Africa. COVID-19. Dec 2, 2021. Available at: <https://sacoronavirus.co.za/> Accessed: 2.12.2021.
 14. Синчихин С.П., Степанян Л.В., Атуева Л.М., и др. Связь между COVID-19 и железодефицитной анемией у беременных. *Гинекология*. 2021;23(6):592-6 [Sinchikhin SP, Stepanyan LV, Atueva LM, et al. Relationship between COVID-19 and iron deficiency anemia in pregnant women. *Gynecology*. 2021;23(6):592-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.6.201340
 15. Ding Y, He L, Zhang Q. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203:622-30.
 16. Паллагова Е.В., Прилепская В.Н. Ожирение и здоровье женщины: от менархе до менопаузы. *Гинекология*. 2019;21(5):7-11 [Tsallagova EV, Prilepskaya VN. Obesity and women's health: from menarche to menopause. *Gynecology*. 2019;21(5):7-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.5.190732
 17. Dolan ME, Hill DP, Mukherjee G, et al. Investigation of COVID-19 comorbidities reveals genes and pathways coincident with the SARS-CoV-2 viral disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):20848. DOI:10.1038/s41598-020-77632-8
 18. Collin J, Byström E, Carnahan AS, Ahrnecorresponding M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):819-22. DOI:10.1111/aogs.13901
 19. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Шаповалов К.Г., и др. COVID-19 у беременных и небеременных пациенток раннего репродуктивного возраста. *Гинекология*. 2021;23(3):255-9 [Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Shapovalov KG, et al. COVID-19 in pregnant and non-pregnant women of early reproductive age. *Gynecology*. 2021;23(3):255-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.3.200882
 20. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., и др. Материнская смертность и «near miss» при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Проблемы репродукции*. 2021;27(2):130-6 [Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, et al. Maternal mortality and "near miss" with a new coronavirus infection COVID-19 in pregnant women in Siberia and the Far East. *Reproduction problems*. 2021;27(2):130-6 (in Russian)].
 21. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 5 (28.12.2021)» (утв. Минздравом России). Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/metodicheskie-rekomendatsii-organizatsiya-okazaniya-meditsinskoi-pomoshchi-beremennym-rozhenitsam-rodilnitsam/> Ссылка активна на 10.02.2022 [Metodicheskie rekomendatsii "Organizatsiya okazaniya meditsinskoi pomoshchi beremennym, rozhenitsam, rodil'nitsam i novorozhdennym pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Versiya 5 (28.12.2021)" (utv. Minzdravom Rossii). Available at: <https://legalacts.ru/doc/metodicheskie-rekomendatsii-organizatsiya-okazaniya-meditsinskoi-pomoshchi-beremennym-rozhenitsam-rodilnitsam/> Accessed: 10.02.2022 (in Russian)].
 22. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:355.
 23. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
 24. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021;397(10277):881-91.
 25. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции. Инфекция и иммунитет. 2020;10(3):446-58 [Smirnov VS, Totolian AA. Some opportunities for immunotherapy in coronavirus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(3):446-58 (in Russian)]. DOI:10.15789/2220-7619-SPO-1470
 26. Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон. Новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. М.: Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, 1998 [Delenian NV, Arinenko RU, Meshkova EN. Viferon. Novyi protivovirusnyi i immunomoduliruyushchii preparat dlia detei i vzoslykh. Moscow: Nauchno-issledovatel'skii institut epidemiologii i mikrobiologii im. N.F. Gamalei, 1998 (in Russian)].
 27. Селькова Е.П., Калюжин О.В. ОРВИ и грипп: в помощь практикующему врачу. М.: Медицинское информационное агентство, 2015 [Sel'kova EP, Kaliuzhin OV. ORVI i gripp: v pomoshch' praktikiushchemu vrachu. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2015 (in Russian)].
 28. Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Понежева Л.О., и др. Клинико-иммунологическая эффективность комбинации ректальной и интраназальной форм рекомбинантного интерферона альфа-2b в терапии острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(8(II)):62-6 [Ponezheva JB, Kupchenko AN, Ponezheva LO. Clinical and immunological efficacy of rectal and intranasal forms combination of recombinant interferon alpha-2b in the treatment of acute respiratory viral infections. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(8(II)):62-6 (in Russian)].
 29. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Маннанова И.В., и др. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b в условиях пандемии COVID-19. *Лечащий Врач*. 2020;(12):56-60 [Ponezheva ZB, Grishaeva AA, Mannanova IV, et al. Preventive efficacy

- of interferon α -2b in the COVID-19 pandemic. *Lechaschi Vrach*. 2020;(12):56-60 (in Russian)]. DOI:10.26295/OS.2020.29.66.011
30. Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Гендлер А.А., и др. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b при интраназальном применении для экстренной профилактики COVID-19 у медицинских работников. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1): 26-32 [Feldblyum IV, Devyatkov MYu, Gendler AA, et al. Efficiency of recombinant interferon alfa-2b when administered intranasally for emergency prevention of COVID-19 in healthcare workers. *Infectious diseases*. 2021;19(1):26-32 (in Russian)].
31. Синчихин С.П., Степанян Л.В., Проскурина Е.В., и др. Профилактическая эффективность применения рекомбинантного интерферона альфа-2b у беременных в период их нахождения в семейном очаге новой коронавирусной инфекции. *Гинекология*. 2022;24(2):114-9 [Sinchikhin SP, Stepanyan LV, Proskurina EV, et al. Prophylactic efficacy of recombinant interferon alfa-2b in pregnant women during their stay in the family focus of new coronavirus infection. *Gynecology*. 2022;24(2):114-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.2.201448

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Склероатрофический лихен: современные представления и гипотезы

А.А. Хрянин^{✉1,2}, А.В. Соколовская¹, В.К. Бочарова³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Склероатрофический лихен (СЛ) – хроническое воспалительно-рубцовое заболевание кожи неизвестной этиологии. Наиболее частой локализацией этого дерматоза является аногенитальная область. У женщин наиболее распространенными аногенитальными симптомами являются боль, зуд, дизурия и диспареуния. Пациенты мужского пола часто обращаются с жалобами на высыпания в виде белых очагов на коже полового члена, испытывая зуд, болезненные эрекции и мочеиспускание, а также кровоточивость или изъязвление при половом акте. Хотя клинические описания СЛ относятся к середине XX в., патофизиологический механизм развития этого заболевания в настоящее время остается неясным. Среди основных гипотез патофизиологии СЛ можно выделить следующие: инфекционную, аутоиммунную и теорию хронической ирритации (окклюзионное воздействие различных раздражающих веществ, например мочи, приводит к хронической травме кожи, которая вызывает заболевание). Предполагается, что СЛ достаточно часто не диагностируется в течение длительного времени. Однако иногда такие дерматозы, как экзема в аногенитальной области, ошибочно диагностируются специалистами как СЛ. В статье авторы подробно обсуждают существующие гипотезы развития СЛ, его клинические проявления, а также современные методы диагностики и терапии данного заболевания.

Ключевые слова: склероатрофический лихен, плоскоклеточный рак, аутоиммунное заболевание, диагностика, лечение, активированная глицирризиновая кислота
Для цитирования: Хрянин А.А., Соколовская А.В., Бочарова В.К. Склероатрофический лихен: современные представления и гипотезы. Гинекология. 2022;24(3):212–218. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201694

BEST PRACTICE

Scleroatrophic lichen: current view and hypotheses

Alexey A. Khryanin^{✉1,2}, Asia V. Sokolovskaia¹, Valentina K. Bocharova³

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²Association of Obstetrician-Gynecologists and Dermatologists, Novosibirsk, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Scleroatrophic lichen (SL) is a chronic inflammatory skin disease of unknown etiology characterized by scar formation. The most frequent localization of SL is the anogenital area. In females, the most common anogenital symptoms are pain, itching, dysuria and dyspareunia. Male patients often present with complaints of a white rash on the penile skin, itching, painful erections and urination, and bleeding or ulceration during intercourse. Although clinical descriptions of SL date back to the mid-20th century, the pathophysiological mechanism remains unclear to this day. The main hypotheses of the pathophysiology of SL are infectious, autoimmune, and chronic irritation theories (occlusive exposure to various irritants, such as urine, leads to chronic skin injury that causes the disease). It is assumed that SL quite often goes undiagnosed for a long time. However, sometimes dermatoses such as eczema in the anogenital area are misdiagnosed by specialists as SL. In this article, the authors discuss in detail the existing hypotheses of SL development, its clinical manifestations, and current methods of diagnostics and therapy.

Keywords: scleroatrophic lichen, squamous cell carcinoma, autoimmune disease, diagnosis, treatment, activated glycyrrhizic acid

For citation: Khryanin AA, Sokolovskaia AV, Bocharova VK. Scleroatrophic lichen: current view and hypotheses. Gynecology. 2022;24(3):212–218.

DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201694

Введение

Склероатрофический лихен (СЛ) представляет собой воспалительно-рубцовый дерматоз, характеризующийся лимфоцитарной реакцией и атрофическими изменениями,

который преимущественно поражает кожу гениталий у лиц обоих полов [1–3].

Ранее используемые термины, такие как «облитерирующий ксеротический баланит» и «крауроз вульвы», являются

Информация об авторах / Information about the authors

✉Хрянин Алексей Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ, президент ООО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов». E-mail: khryanin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9248-8303

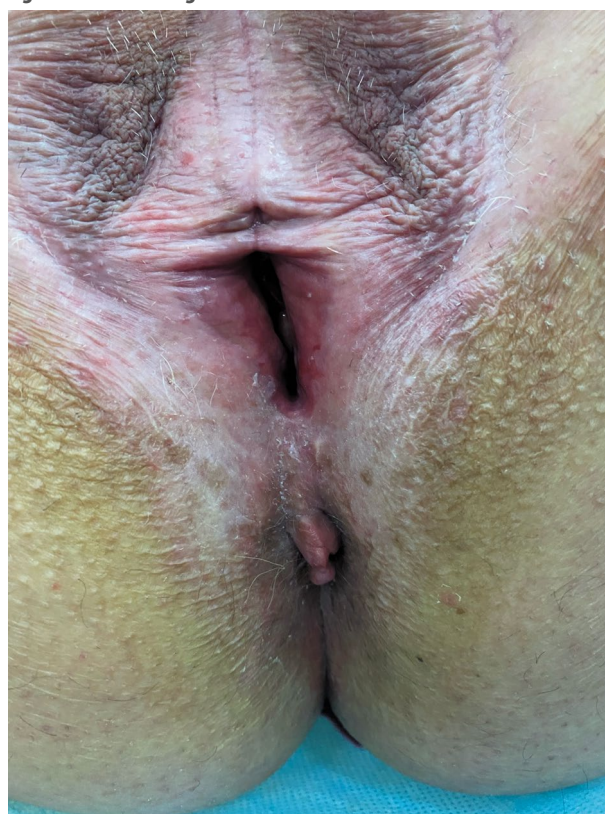
Соколовская Ася Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: reversal@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3131-7874

Бочарова Валентина Константиновна – врач-ординатор каф. дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: valuha-95@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4671-7288

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

Asia V. Sokolovskaia – Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. E-mail: reversal@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3131-7874

Valentina K. Bocharova – Medical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: valuha-95@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4671-7288

Рис. 1. СЛ кожи полового члена.**Fig. 1. SL of the penile skin.****Рис. 2. СЛ кожи аногенитальной области.****Fig. 2. SL of the anogenital area skin.**

синонимами СЛ и не должны использоваться в качестве современного диагноза. Точная распространенность СЛ неизвестна и, как правило, является заниженной из-за недостаточной настороженности врачей и отсутствия жалоб у самого пациента [4]. Основываясь на обращениях пациентов к врачам-дерматовенерологам, предполагают, что заболеваемость СЛ составляет от 1:300 до 1:1000 случаев [5].

СЛ поражает как женщин, так и мужчин, хотя их соотношение составляет приблизительно от 3:1 до 10:1 [5]. Возраст появления симптомов СЛ является классически бимодальным: у женщин пик заболеваемости СЛ приходится на препубертатный и постменопаузальный период, у пациентов мужского пола возрастные пики наблюдаются у маленьких мальчиков и взрослых мужчин [6].

В настоящее время причина СЛ неизвестна. СЛ может быть связан с факторами окружающей среды и неаутоиммунными сопутствующими заболеваниями. Наиболее часто упоминаемым риском развития СЛ для мужчин является отсутствие обрезания [6]. Повреждения кожи половых органов (такие как трение, пирсинг, хирургическое вмешательство или солнечный ожог) могут увеличить риск развития СЛ [7–9]. Исследование взаимосвязи СЛ и сопутствующих заболеваний продемонстрировало связь между СЛ и более высоким индексом массы тела, сахарным диабетом и более слабую корреляцию с ишемической болезнью сердца [10]. Пациенты с микроудержанием мочи после мочеиспускания могут иметь повышенный риск развития СЛ, особенно это касается необрезанных мужчин, о чем свидетельствуют результаты исследования [11].

Генетические ассоциации и ассоциации с человеческими лейкоцитарными антигенами класса II наблюдаются у пациентов обоих полов [12, 13]. Примерно у 12% больных с СЛ есть родственники с таким же заболеванием [14]. СЛ вульвы связан

с эпигенетическими изменениями в экспрессии фермента изоцитратдегидрогеназы и гидроксиметилирования [15].

Таким образом, существует 3 конкурирующие теории относительно возможной причины возникновения СЛ: инфекционная, аутоиммунная и теория хронической ирритации.

Ранее считалось, что причиной возникновения СЛ может быть инфицирование *Borrelia burgdorferi*, вирусами Эпштейна–Барр, гепатита С и папилломы человека. В настоящее время недостаточно доказательств, чтобы утверждать, что указанные инфекции являются причиной возникновения и развития СЛ [16].

При обследовании женщин, страдающих СЛ, установлено, что 10,5% из них имели витилиго и 2,6% имели очаговую алопецию [16]. Эти результаты свидетельствуют, что распространенность аутоиммунных заболеваний выше среди женщин с СЛ, чем в общей популяции.

Гипотеза аутоиммунного заболевания предполагает, что локализованная потеря иммунной толерантности способствует гуморальному или клеточно-опосредованному ответу на СЛ-специфические антигены. Наличие антител к белковым мишеням поддерживает идею аутоиммунного фенотипа заболевания, классическим примером такой мишени является белок внеклеточного матрикса 1 (ECM1) [17]. Аутоантитела к ECM1 обнаружены у 74% женщин с клиническими проявлениями СЛ [17]. Другие потенциальные маркеры включают клоны Т-клеток, которые обнаруживаются в избыточном количестве в тканях пациентов с СЛ [17]. Пациенты с СЛ также имеют избыточный ответ Th1-лимфоцитов с большей экспрессией провоспалительных цитокинов, участвующих в аутоиммунном воспалении. Выявлено, что у пациентов с СЛ повышен уровень микроРНК-155, что, возможно, снижает регуляторную Т-клеточную супрессию CD4+ Т-клеток и способствует пролиферации фибробластных клеток. Цитокины,

Рис. 3. СЛ кожи аногенитальной области.**Fig. 3. SL of the anogenital area skin.****Рис. 4. СЛ кожи перианальной области.****Fig. 4. SL of the perianal area skin.**

главным образом интерлейкин-1, а также 12, 2, 5, 10, интерферон γ и интерферон I типа, потенциально активируются при СЛ [18]. Роль фактора некроза опухоли α имеет важное значение в патогенезе СЛ, и некоторые исследования демонстрируют многообещающие результаты лечения мужского СЛ адалимумабом [19].

Наконец, окклюзионное воздействие мочи на чувствительный эпителий может занимать центральное место в патогенезе СЛ [20]. Моча, фекалии и другие неспецифические жидкие раздражители могут играть важную роль в этиологии СЛ – как у женщин, так и у мужчин [20]. СЛ в большинстве случаев возникает на коже аногенитальной области. Редкость заболевания у обрезанных мужчин, отсутствие перианальной локализации у мужчин, преобладание перианальной локализации у женщин, локализация заболевания на эпителии, подтвержденном окклюзии, – все это подтверждает данную гипотезу [6–8, 21]. Изотравматическая реакция из-за окклюзии мочи также потенциально объясняет связь между СЛ и более высоким индексом массы тела, так как избыточная жировая ткань и кожа могут действовать как «псевдокрайняя плоть» у пациентов с ожирением независимо от статуса обрезания [9].

Типичным пациентом с СЛ является женщина примерно 50 лет с зудом наружных половых органов [22, 23]. Зуд может быть очень выраженным [24]. При подробном расспросе пациента часто описывается боль во время полового акта. Мужчины намного реже страдают от СЛ. При наличии у них СЛ они меньше жалуются на зуд, но чаще возникает эректильная дисфункция из-за усиливающегося фимоза и болезненности при половом акте [25]. Значительно реже встречается СЛ у детей. Мальчики обычно жалуются на сужение крайней плоти, возможно сопровождающееся склерозом. Это явление следует отличать от физиологического фимоза, который обычно регрессирует к половому созрева-

нию [26, 27]. Девочки обычно страдают от аногенитального зуда и, возможно, от запоров и болезненной дефекации [28].

В начальной стадии при СЛ в аногенитальной области у пациентов возникает легкое покраснение. Белый гиперкератоз, атрофия и травматизация кожи, экхимозы обычно формируются на более поздних стадиях заболевания (рис. 1–4).

Позднее у женщин формируются рубцы в области клитора и малых половых губ, которые могут привести к полному скрытию клитора, узкому входу во влагалище, что приводит к диспареунии (боли во время полового акта), перианальному стенозу и болезненной дефекации. У мужчин при этом заболевании возможно развитие склероза и сужение крайней плоти, что приводит к эректильной дисфункции. Иногда СЛ ограничен головкой полового члена и крайней плотью или поражает ствол полового члена и мошонку. При осложнении возможно вовлечение уретры с последующим ее стенозированием. У детей СЛ на ранних стадиях проявляется легким покраснением кожи с последующей депигментацией. Иногда эту клиническую особенность трудно отличить от таких дерматозов, как витилиго или экзема. Сопутствующие трещины, зуд и запор в случаях перианального поражения являются ключевыми диагностическими признаками [29].

СЛ у детей может протекать бессимптомно. Поздняя диагностика отмечена у 80% пациентов с СЛ, что подчеркивает недостаточную осведомленность родителей и клиницистов об этом заболевании [30].

СЛ после беременности может возникать в акушерских рубцах. Имеется несколько сообщений о влиянии беременности на СЛ, но клинический опыт показывает, что течение СЛ действительно улучшается во время беременности и заболевание не требует лечения [4, 31]. Предпочтительный способ родоразрешения акушеру-гинекологу следует заранее обсудить с пациенткой.

Таблица 1. Дифференциальный диагноз СЛ [29]**Table 1. Differential diagnosis of SL [29]**

Дифференциальный диагноз	Клинические характеристики	Основные симптомы	Методы диагностики
Красный плоский лишай (эрозивная форма, поражение слизистых)	Эрозии входа во влагалище, сетчатый гиперкератоз по краю поражения (сетка Уикхема)	Боль > зуда	Биопсия. Признаки красного плоского лишая на других участках тела (слизистая полости рта, волосистая часть головы, влагалище) и ногтевых пластинках
Витилиго	Четко выраженная депигментация. Без изменения текстуры кожи	Нет симптомов	Исследование в лучах лампы Вуда. Признаки витилиго на других участках кожи. Биопсия
Экзема	Эритема ± шелушение. Лихенификация	Зуд	Медицинский анамнез. Биопсия
Псориаз	Эритема ± шелушение. Трещины	Умеренный зуд	Признаки псориаза на других участках кожного покрова. Поражение ногтевых пластинок, суставов. Семейный анамнез. Биопсия
Буллезные дерматозы	Эрозии или пузыри	Боль	Биопсия/иммунофлуоресценция. Признаки наличия пузырей на других участках кожи
Кандидоз	Покраснение	Зуд	Микологическое исследование

Таблица 2. Сопутствующие заболевания при СЛ [29]**Table 2. Co-morbidities in SL [29]**

У женщин	У мужчин	У детей
Заболевания щитовидной железы	Сахарный диабет	Очаговая алопеция
Витилиго	Первичный билиарный цирроз	Атопический дерматит
Воспалительные заболевания кишечника	Злокачественная анемия	Витилиго
Очаговая алопеция	Ревматоидный артрит	Язвенный колит и ювенильный идиопатический артрит
Ревматоидный артрит		Тиреоидит Хашимото
Злокачественная анемия		
Морфея или локализованная склеродермия		
Псориаз		

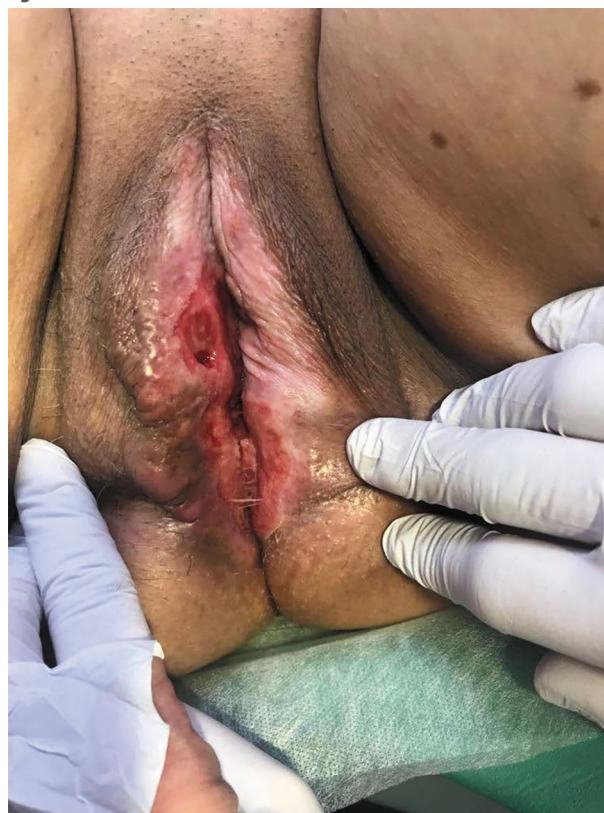
Для опытного клинициста описанная выше клиническая картина часто является диагностической, а гистологические данные не обязательны. Белесоватые изменения кожи в аногенитальной области в сочетании с зудом указывают на СЛ. В сомнительных случаях или при подозрении на злокачественную трансформацию необходимо проведение биопсии. Исключение составляют дети, у них биопсию обычно не проводят, так как в аногенитальной области это может быть очень травмирующим опытом. В случае сомнений следует проконсультироваться со смежными специалистами (акушером-гинекологом, урологом, детским хирургом).

Дифференциальный диагноз СЛ представлен в табл. 1. В настоящее время изучены заболевания, которые чаще возникают у больных с СЛ [32–36]. Сообщается, что от 20 до 30% женщин с СЛ имеют сопутствующие аутоиммунные заболевания. Наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология представлена в табл. 2.

Рекомендуемое начальное лечение СЛ представляет собой 3-месячное применение сильнодействующих топических кортикостероидов (ТКС) [31]. Рандомизированные исследования свидетельствуют, что применение ТКС (например, крема мометазона фураат или клобетазола пропионат) значительно улучшает течение СЛ у 75–90% пациентов по сравнению с улучшением у 10% пациентов из группы плацебо [31, 37].

Если начальное 3-месячное лечение ТКС не приводит к желаемой полной ремиссии у мужчин с генитальным СЛ, следует рекомендовать полное обрезание, особенно в неосложненных случаях на ранних стадиях (без вовлечения меатуса и уретры) [23]. Сообщается, что эта процедура приводит к пожизненной ремиссии в 90–100% случаев [23].

Для многих больных, особенно для женщин и девочек, целесообразно (часто необходимо) длительное лечение, продолжающееся годами и десятилетиями, даже при небольшом

Рис. 5. Базально-клеточная карцинома, развившаяся на фоне СЛ.**Fig 5. Basal cell carcinoma associated with SL.**

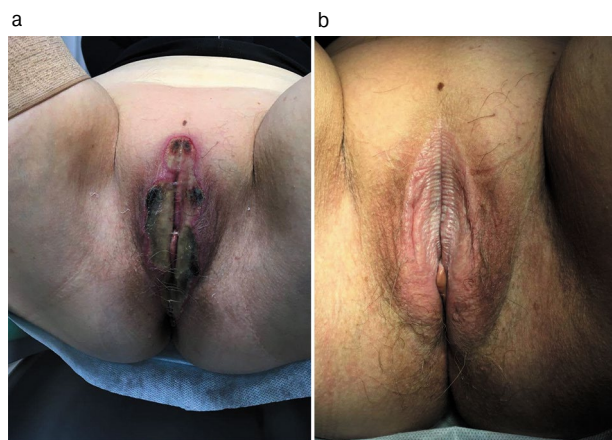
количестве жалоб. Было установлено, что индивидуально адаптированное длительное лечение ТКС 2 раза в неделю приводило к подавлению симптомов у 93,3% пациентов, соблюдавших режим лечения, по сравнению с 58% пациентов с частичным соблюдением режима лечения [38, 39].

Возникшие рубцовые изменения, как известно, необратимы. Однако проведенное когортное исследование среди пациенток с клиническими проявлениями СЛ вульвы свидетельствует, что раннее и последовательное длительное лечение уменьшает риск развития рубцов на 36,6% и риск развития карциномы на 4,7% после периода наблюдения 4,7 года (диапазон от 2,0 до 6,8 года) [38].

Как правило, у мужчин лечение ТКС проходит более успешно [27, 30]. После первоначального лечения ТКС в течение 3 мес или полного обрезания крайней плоти можно ожидать стойкой ремиссии или излечения, особенно при неосложненных формах на ранних стадиях, у 90–100% больных мужчин [31].

Рис. 6: а – СЛ гениталий (пациентка Д.), проведена фотодинамическая терапия; б – пациентка Д. через 2 мес после фотодинамической терапии.

Fig. 6. а – genital SL (patient D.), photodynamic therapy was performed; б – patient D. 2 months after photodynamic therapy.



Ингибиторы кальциневрина (такролимус и пимекролимус) являются препаратами второго выбора. Эффективность их ниже, чем у ТКС [31]. Хотя оценки экспертов различаются, риск прогрессирования СЛ в плоскоклеточный рак составляет примерно 3–6% у женщин и 2–8% у мужчин [40, 41]. Также встречаются сообщения о случаях, когда у пациентов с СЛ развилась веррукозная карцинома, базально-клеточная карцинома (рис. 5) и злокачественная меланома [42, 43]. Поэтому, независимо от жалоб, последующее наблюдение должно проводиться в течение многих лет каждые 6–12 мес. В случае каких-либо изменений или признаков злокачественной трансформации последующие наблюдения необходимо проводить через более короткие промежутки времени [38].

Системное лечение иногда показано в рефрактерных случаях. Для системной терапии СЛ успешно используются препараты из группы ретиноидов, такие как ацитретин (30 мг/сут) в течение 3–8 нед, в некоторых случаях – циклоспорин 3–4 мг/кг в течение 3 мес или метотрексат 10–15 мг/нед в течение 6–8 мес [28, 44].

В случае неэффективности наружной терапии ТКС и топическими ингибиторами кальциневрина в лечении СЛ также может применяться фототерапия – УФА-1-терапия с длиной волны 340–400 нм (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1). Помимо этого в проекте российских клинических рекомендаций указаны методы лечения СЛ, основанные на излучении, такие как фотодинамическая терапия, фототермическое лазерное воздействие, но эти методы требуют дальнейшего изучения (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 3) [44]. На рис. 6 представлена пациентка после проведения фотодинамической терапии. Кроме этого в проекте клинических рекомендаций по лечению СЛ имеются сведения о внутриочаговом введении аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 2), но количество плацебо-контролируемых исследований по данному методу ограничено, поэтому не рекомендуется использовать данный метод в качестве монотерапии [44].

Помощь в купировании зуда в аногенитальной области могут оказывать средства с активированной глицирризиновой кислотой, так как она обладает выраженным противозудным действием и прерывает цикл «зуд–расчесы–зуд». Активи-

рованная глицирризиновая кислота обладает противозудным и регенерирующим эффектами, способствует уменьшению дискомфорта и зуда в аногенитальной области [24]. Лекарственным препаратом на основе активированной глицирризиновой кислоты является спрей «Эпиген Интим», который применяется наружно на пораженную область 2 раза в день.

Гель для интимной гигиены «Эпиген Интим» может использоваться в качестве ежедневного ухода пациентами с зудом в аногенитальной области наряду с назначенной лекарственной терапией. Молочная кислота поддерживает физиологический pH и естественную микрофлору слизистых оболочек половых органов. Важно отметить, что гель «Эпиген Интим» имеет слабощелочной уровень pH (6,0), близкий к нейтральному. В связи с этим гель для интимной гигиены не будет вызывать жжения и дополнительного зуда травмированной расчесами и трещинами кожи и слизистых по сравнению с другими средствами для интимной гигиены, которые часто используются у женщин для поддержания кислой среды pH влагалища.

В дополнение к терапии лекарственными препаратами необходимо применение смягчающих средств несколько раз в день (до/после контакта с водой или мочой), следует рекомендовать средства без ароматизаторов, например такие, как парафин и вазелин в равных частях [39, 45, 46].

При очищении области гениталий важно использовать небольшое количество средства для интимной гигиены, не повреждая кожу чрезмерным мытьем или использованием жестких мочалок и полотенец. Также не рекомендуется использовать влажную туалетную бумагу.

Следует отметить, что пусковым механизмом развития СЛ могут служить тесная одежда и занятия спортом, связанные с трением аногенитальной области (например, верховая езда или велосипедный спорт). Рекомендуется использовать мягкие велосипедные седла при катании на велосипеде. Важно помнить, что одежда у пациентов с СЛ должна быть подобрана соответствующим образом (она не должна быть слишком узкой). Некоторые виды спорта (верховая езда, езда на велосипеде) возможны только в ограниченной степени, потому что они могут приводить к травмированию области половых органов и промежности.

СЛ оказывает решающее влияние на качество жизни [47]. Больные испытывают смущение, когда хотят рассказать о болезни и прекратить испытывать интенсивный зуд. Социальная активность таких пациентов будет значительно снижена или ограничена.

Боль во время полового акта может существенно повлиять на сексуальную жизнь пациентов, приводя к резкому ограничению или полному воздержанию от секса (апареуния) [47].

Часто у пациентов с СЛ возникает страх развития карциномы. Помощь в преодолении этого страха может оказать консультирование пациентов, а также надлежащее лечение и последующее наблюдение у специалиста. Поскольку частота карцином снижается при последовательном лечении СЛ, следует проводить регулярные наблюдения для достижения максимально возможной приверженности терапии [38].

Заключение

Хотя этиология СЛ остается неизвестной, некоторые инфекции, аутоиммунные заболевания и хроническая ирритация, вероятно, играют важную роль в патогенезе этого заболевания. Будущие исследования должны изучить взаимосвязь инфекций, микротравм кожи и нарушений регуляции иммунного ответа, ведущих к этому болезненному состоянию. Клинически СЛ может прогрессировать в тече-

ние многих лет, вплоть до развития злокачественного новообразования. ТКС в настоящее время являются базовой терапией СЛ. Необходимо раннее выявление СЛ с последующим быстрым и длительным лечением, а также поддержка пациента и своевременное вмешательство при подозрении на карциному.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Благодарности. Авторы выражают признательность врачу акушеру-гинекологу Л.Н. Аминовой за предоставленные клинические случаи (МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва).

Gratitudes. The authors express their gratitude to obstetrician-gynecologist Aminova LN for providing clinical cases (Lomonosov Moscow State University, Moscow).

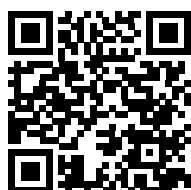
Литература/References

1. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosis: pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:105-25.
2. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosis: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol.* 2007;178(6):2268-76.
3. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:27-47.
4. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol.* 2010;163(4):672-82. DOI:10.1111/j.1365-2133.2010.09997.x
5. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(2):128-33. DOI:10.1046/j.1365-2230.2003.01211.x
6. Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D, et al. Clinical parameters in male genital lichen sclerosis: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:730-7.
7. Pass CJ. An unusual variant of lichen sclerosis et atrophicus: delayed appearance in a surgical scar. *Cutis.* 1984;33:405-8.
8. Milligan A, Graham-Brown RA, Burns DA. Lichen sclerosis et atrophicus following sunburn. *Clin Exp Dermatol.* 1988;13:36-7.

9. Kirk PS, Yi Y, Hadj-Moussa M, et al. Diversity of patient profile, urethral stricture, and other disease manifestations in a cohort of adult men with lichen sclerosis. *Investig Clin Urol*. 2016;57:202-7.
10. Hofer MD, Meeks JJ, Mehdiratta N, et al. Lichen sclerosis in men is associated with elevated body mass index, diabetes mellitus, coronary artery disease and smoking. *World J Urol*. 2014;32:105-8.
11. Uemura S, Hutson JM, Woodward AA, et al. Balanitis xerotica obliterans with urethral stricture after hypospadias repair. *Pediatr Surg Int*. 2000;16:144-5.
12. Edmonds E, Barton G, Buisson S, et al. Gene expression profiling in male genital lichen sclerosis. *Int J Exp Pathol*. 2011;92:320-5.
13. Powell J, Wojnarowska F, Winsey S, et al. Lichen sclerosis premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol*. 2000;142:481-4.
14. Sherman V, McPherson T, Baldo M, et al. The high rate of familial lichen sclerosis suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1031-4.
15. Gambichler T, Terras S, Kreuter A, et al. Altered global methylation and hydroxymethylation status in vulvar lichen sclerosis: further support for epigenetic mechanisms. *Br J Dermatol*. 2014;170:687-93.
16. Fergus KB, Lee AW, Baradaran N, et al. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Treatment of Lichen Sclerosis: A Systematic Review. *Urology*. 2020;135:11-9. DOI:10.1016/j.urol.2019.09.034
17. Gambichler T, Skrygan M, Czempel V, et al. Differential expression of connective tissue growth factor and extracellular matrix proteins in lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(2):207-12. DOI:10.1111/j.1468-3083.2011.04037.x
18. Feig JL, Gribetz ME, Lebwohl MG. Chronic lichen sclerosis successfully treated with intralesional adalimumab. *Br J Dermatol*. 2016;174:687-9.
19. Lowenstein EB, Zeichner JA. Intralesional adalimumab for the treatment of refractory balanitis xerotica obliterans. *JAMA Dermatol*. 2013;149:23-4.
20. Al-Niaimi F, Lyon C. Peristomal lichen sclerosis: the role of occlusion and urine exposure? *Br J Dermatol*. 2013;168:643-6.
21. Doiron PR, Bunker CB. Obesity-related male genital lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):876-9. DOI:10.1111/jdv.14035
22. Welsh B, Howard A, Cook K. Vulval itch. *Aust Fam Physician*. 2004;33(7):505-10.
23. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? *Arch Dermatol*. 2004;140:702-6.
24. Хрянин А.А., Маркарян Д.Р., Гарманова Т.Н., Бочарова В.К. Периаанальный зуд: возможные причины и тактика ведения пациентов. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(6):891-8 [Khryanin AA, Markaryan DR, Garmanova TN, Bocharova VK. Perianal pruritus: possible causes and management of patients. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2020;19(6):891-8 (in Russian). DOI:10.17116/klinderma202019061891]
25. Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D, et al. Clinical parameters in male genital lichen sclerosis: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:730-7.
26. Becker K. Lichen sclerosis in boys. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(4):53-8.
27. Kostner S. EBM Service. Phimose mit Talgretentionszyste. *Z Allg Med*. 2014;90:339-41.
28. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosis. The course after puberty. *J Reprod Med*. 2002;47:706-9.
29. Kirtschig G. Lichen Sclerosis-Presentation, Diagnosis and Management. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(19):337-43. DOI:10.3238/arztebl.2016.0337
30. Yalici-Armagan B, Bostan E, Akdogan N, Ersoy-Evans S. Paediatric lichen sclerosis et atrophicus: A retrospective analysis of 38 paediatric patients. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14661. DOI:10.1111/ijcp.14661
31. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis, 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):839-53. DOI:10.1111/bjd.16241
32. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) Lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;10:e1-43.
34. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2008;144:1432-5.
34. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, et al. Coexistence of lichen sclerosis and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1157-62.
35. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:238-41.
36. Simpkin S, Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulvar lichen sclerosis: A possible association with psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2007;48:28-31.
37. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, et al. Topical interventions for genital lichen sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:CD008240.
38. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term management of adult vulvar lichen sclerosis. A prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1061-7. DOI:10.1001/jamadermatol.2015.0643
39. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosis: preliminary results of a randomized study. *Br J Dermatol*. 2013;168:1316-24.
40. Bunker CB, Porter WM. Dermatoses of the male genitalia: squamous carcinoma and other malignant neoplasms. In: Rook's Textbook of Dermatology. Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, eds. 9th ed., vol. 3. Chichester: John Wiley&Sons, 2016;111:29-31.
41. Lewis F. Dermatoses of the female genitalia: inflammatory dermatoses of the vulva: lichen sclerosis. In: Rook's Textbook of Dermatology. Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, eds. 9th ed., vol. 3. Chichester: John Wiley&Sons, 2016;112:6-9.
42. Turnbull N, Shim T, Patel N, et al. Primary melanoma of the penis in 3 patients with lichen sclerosis. *JAMA Dermatol*. 2016;152:226-7.
43. Хрянин А.А., Соколовская Е.В., Маркарян Д.Р., и др. Заболевания кожи промежности и периаанальной области. Под ред. А.А. Хрянина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022 [Khryanin AA, Sokolovskaya EV, Markaryan DR, et al. Pod red. AA Khryanina. Zabolevaniia kozhi promezhnosti i perianal'noi oblasti Moscow: GEOTAR-Media, 2022 (in Russian)].
44. Лишай склеротический и атрофический. Проект клинических рекомендаций 2020. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Российское общество акушеров-гинекологов [Lishai skleroticheskii i atroficheskii. Proekt klinicheskikh rekomendatsii 2020. Obshcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia "Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov", Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov (in Russian)].
45. Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosis: the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient. *Eur J Dermatol*. 2013;23:189-94.
46. Simonart T, Lahaye M, Simonart JM. Vulvar lichen sclerosis: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. *Menopause*. 2008;15:74-7.
47. Dalziel KL. Effect of lichen sclerosis on sexual function and parturition. *J Reprod Med*. 1995;40:351-4.

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022



OMNIDOCOR.RU

Диагностическая эффективность трансперинеальной сонографии в верификации мышечно-фасциальных дефектов тазового дна. Клинический случай

М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Д.А. Геворгян✉

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Несостоятельность тазового дна (НТД) – одно из распространенных и малоизученных заболеваний гинекологии. НТД является основной проблемой общественного здравоохранения, которая будет неуклонно расти из-за старения населения. Вопросы ранней диагностики в современных реалиях остаются нерешенными. Физикальное обследование – основной метод оценки НТД, но одного мануального обследования недостаточно для диагностики скрытых дефектов тазового дна (ТД). Для маршрутизации пациенток на консервативное или хирургическое лечение необходима топическая верификация мышечно-фасциальных дефектов ТД. Трансперинеальная сонография в режиме 2/3Д является неинвазивным, простым и наиболее распространенным методом визуализации структур ТД.

Ключевые слова: несостоятельность тазового дна, дефекты тазового дна, трансперинеальная сонография

Для цитирования: Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Геворгян Д.А. Диагностическая эффективность трансперинеальной сонографии в верификации мышечно-фасциальных дефектов тазового дна. Клинический случай. Гинекология. 2022;24(3):219–222. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201673

CASE REPORT

Diagnostic efficacy of transperineal sonography in the verification of pelvic floor muscular and fascial defects. Case report

Mekan R. Orazov, Marina B. Khamoshina, Dianna A. Gevorgian✉

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Pelvic floor insufficiency (PFI) is one of the most common and understudied gynecological diseases. PFI is a major public health problem that will steadily increase due to population aging. The issues of early diagnosis remain unresolved. Physical examination remains the primary method of evaluating PFI, but manual examination alone is not enough to diagnose hidden pelvic floor (PF) defects. Topical verification of muscular and fascial PF defects is necessary to route patients for non-surgical or surgical treatment. 2D/3D transperineal sonography is a non-invasive, simple, and the most common method of imaging PF structures.

Keywords: pelvic floor insufficiency; pelvic prolapse; transperineal sonography

For citation: Orazov MR, Khamoshina MB, Gevorgian DA. Diagnostic efficacy of transperineal sonography in the verification of pelvic floor muscular and fascial defects. Case report. Gynecology. 2022;24(3):219–222. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201673

Введение

Несостоятельность тазового дна (НТД) – распространенное гинекологическое заболевание, которое охватывает множество клинических состояний, включая пролапс тазовых органов (ПТО), недержание мочи и кала, затрудненную дефекацию и сексуальную дисфункцию [1, 2].

Распространенность ПТО у женщин чрезвычайно высока без тенденции к снижению. Так, по прогнозам J. Wu и соавт. (2009 г.), число женщин, страдающих симптомным ПТО, увеличится как минимум с 28,1 млн в 2010 г. до 43,8 млн к 2050 г. Причем число женщин с недержанием мочи увеличится на 55%, с недержанием кала – на 59%, а число женщин,

страдающих от симптомов генитального пролапса, возрастет на 46% [3]. В структуре гинекологических вмешательств операции, выполненные по поводу ПТО у женщин репродуктивного возраста, занимают 3-е место, а в постменопаузе – 1-е [4]. НТД принято считать скрытой эпидемией XXI в. Рост заболеваемости обусловлен, с одной стороны, старением населения, а с другой – омоложением заболевания.

НТД – мультифакторное заболевание. Репродуктивная «нагрузка», акушерский травматизм, наследственность, ожирение, возраст, хроническое повышение внутрибрюшного давления рассматриваются в качестве основных факторов риска НТД [5–7]. Более того, травма тазового дна (ТД)

Информация об авторах / Information about the authors

✉Геворгян Дианна Арменовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 9260687668@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6566-3417

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: i@mbax999.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

✉Dianna A. Gevorgian – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 9260687668@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6566-3417

Marina B. Khamoshina – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: i@mbax999.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

при влажных родах считается важным инициирующим фактором развития НТД согласно интегрированной модели продолжительности жизни, представленной J. DeLancey и соавт. (2008 г.) [8].

Наиболее распространенной классификацией призна на Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q) с использованием системы количественного определения пролапса органов малого таза, которая рекомендована Международным обществом по удержанию мочи с 1996 г. (International Continence Society, ICS) [9]. Необходимо подчеркнуть, что данная система имеет свои ограничения в применении: классификация основана на мнении экспертов, а не на данных исследований; нет четких критериев нормы; стадия пролапса не дает информации врачу о том, какой орган пролабирал. Не вызывает сомнения тот факт, что такой подход приведет к ошибкам в диагностике, а в дальнейшем – к неправильному лечению пациенток с ПТО.

Вопросы ранней диагностики НТД до сих пор остаются нерешенными. В современной литературе не представлены единые методы и критерии оценки состояния ТД.

Сложность выбора врачебной тактики лечения осложняется отсутствием единой классификации, стандартизированных алгоритмов обследования, персонализированных лечебных стратегий.

Основным методом лечения ПТО остается хирургический. В мире насчитывается более 100 видов различных пластических операций, что говорит об отсутствии единого мнения на проблему НТД [10, 11]. Неутешительной остается и частота рецидивов после оперативного лечения. Так, по данным разных авторов, рецидивный пролапс достигает 40% [12, 13].

Стоит отметить, что, независимо от формы пролапса, первичное нарушение касается ТД, а не органа, который выпал. В связи с этим становится очевидным тот факт, что хирургическое лечение должно быть направлено на устранение дефектов ТД. В литературе предложено множество клинических и инструментальных методов оценки состояния ТД [14–17]. На сегодняшний день недостаточная эффективность физических методов обследования в верификации мышечно-фасциальных ТД диктует необходимость использования неинвазивных инструментальных методов обследования.

Клинический случай

В консультативно-диагностический центр ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана» обратилась пациентка N., 47 лет, с жалобами на ощущение инородного тела во влагалище.

Анамнез заболевания: упомянутые жалобы беспокоят в течение 4 лет. Наблюдалась у гинеколога, рекомендовано консервативное лечение (упражнения Кегеля), но улучшения пациентка не отмечала.

Анамнез жизни: соматический и аллергологический анамнез не отягощен.

Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, установились сразу, по 4–5 дней, через 28 дней, умеренные, регулярные, безболезненные.

Половая жизнь с 16 лет, беременности – 2, родов – 2, своевременные, *per vias naturales*. Первые роды – крупным плодом, осложнились разрывом промежности (2011 г.); во время вторых родов выполнена эпизиотомия (2013 г.).

Контрацепция: барьерная (презервативы).

Гинекологические заболевания: аденомиоз.

Наследственный онкологический анамнез не отягощен.

Объективно: наружные половые органы сформированы правильно, отмечаются признаки перинеального птоза, половая щель зияет (D=1,5 см), тело промежности асим-

метрично, высота сухожильного центра менее 1 см, тонус мышц ТД – по гипокINETическому типу (61 мм рт. ст.).

Комплексное перинеологическое исследование по методике 5 STEPS по Г.Б. Дикке (2018 г.): визуализируется нормальный рубец после эпизиотомии длиной 3,0 см; ножки *m. levator ani* стоят широко (тупой угол); отмечается зияние половой щели в покое и при натуживании, передняя стенка мочевого пузыря ниже *introitus vagina*; подтекания мочи и анальной инконтиненции в покое и при напряжении нет; отрицательная кашлевая проба; отмечается слабое сокращение мышц ТД (слабые сокращения, ощущаемые как небольшое давление на палец).

Слизистая оболочка вульвы бледно-розовой окраски, шейка матки цилиндрической формы, наружный зев щелевидный, опущение передней стенки влагалища.

Оценка стадирования ПТО по системе POP-Q: Aa: 2,0 см; Ba: 3,0 см; C: -6 см; gh: 2,5 см; pb: 1 см; tvl: 6 см; Ap: -3 см; Bp: -3 см; D: -7 см (стадия III).

Тело матки и придатки без особенностей. Выделения слизистые, умеренные.

Данные лабораторных исследований: жидкостная цитология: NILM (6 мес назад).

Диагноз: недостаточность мышц ТД (N81.8); цистоцеле, POP-Q III стадия (N 81.1); аденомиоз (N 80.0).

Для топической верификации дефектов ТД и последующей персонализированной тактики ведения состояния ТД исследовано с помощью 2/3D сонографии.

По данным трансперинеального ультразвукового исследования высота сухожильного центра промежности – 0,52 см; ширина мышечных пучков «ножек леватора» (*m. bulbocavernosus*) – 0,56 см; диастаз *m. bulbocavernosus* в области сухожильного центра – 1,49 см; толщина *m. puborectalis* – 0,51 см. Пролабирание передней стенки прямой кишки – нет. Энтероцеле – нет. Пролабирание шейки матки – нет. Пролабирание задней стенки мочевого пузыря – есть, ниже лонного сочленения и имеет форму остроугольного треугольника.

Внутренний и наружный сфинктер прямой кишки – изменений не выявлено. Угол отклонения оси уретры α – 21°. Вращение угла α при пробе Вальсальвы – 15,5°. Величина заднего везикоуретрального угла – 95°.

Для определения фасциальных и мышечных дефектов использован режим томографической ультразвуковой визуализации (Tomographic Ultrasound Imaging).

Отмечается асимметричное пролабирание задней стенки мочевого пузыря в трех последовательных томографических срезах. Паравагинальный дефект фасции асимметричный, наиболее выражен справа, также отмечен центральный дефект.

Леваторо-уретральный интервал (ЛУИ) – 27 мм.

Вывод: сонографические признаки недостаточности мышц ТД (рис. 1), цистоцеле с правосторонним паравагинальным и центральным дефектом фасции (рис. 2), полный правосторонний отрыв *m. levator ani* (рис. 3).

После комплексного сонографического исследования ТД пациентке выполнены передняя кольпорафия с пликацией лобково-шеечной фасции, леваторопластика. Через 7, 14 и 90 дней после лечения при осмотре отмечена положительная динамика: половая щель сомкнута, при натуживании пролабирания передней стенки влагалища не отмечается, выделения умеренные светлые.

Заключение

Изложенное позволяет сделать вывод, что всем пациенткам, страдающим НТД, необходим комплексный подход в

Рис. 1. Несостоятельность мышц ТД: а – уменьшение высоты сухожильного центра (D=0,52 см); б – диастаз и истончение m. bulbocavernosus (D=1,49 см и D=0,56 см); с – истончение m. puborectalis (D=0,51 см).

Fig. 1. Pelvic floor muscles insufficiency. a – decrease in centrum tendineum perinei height (D=0.52 cm). b – diastasis and thinning of m. bulbocavernosus (D=1.49 cm and D=0.56 cm). c – thinning of m. puborectalis (D=0.51 cm).



Рис. 2. Трансвагинальное томографическое исследование в аксиальной плоскости. Паравагинальный дефект фасции асимметричный, наиболее выражен справа (желтая стрелка), центральный дефект (белая стрелка).

Fig. 2. Transvaginal tomography imaging, axial plane. Asymmetrical paravaginal fascia defect, most pronounced on the right side (yellow arrow); the central defect (white arrow).

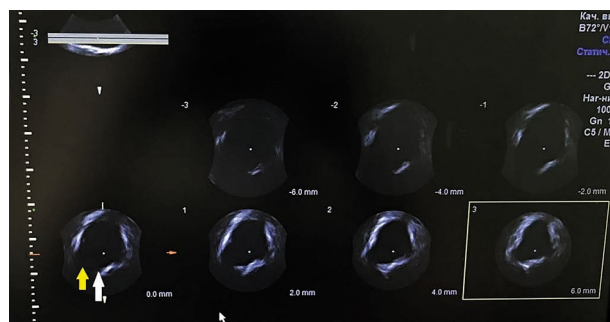
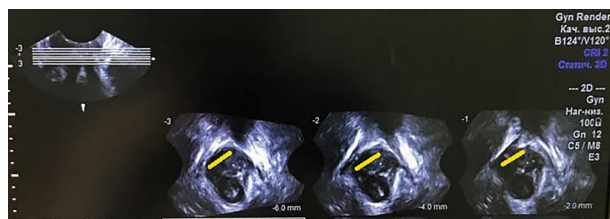


Рис. 3. Трансперинеальное томографическое исследование в аксиальной плоскости леваторного комплекса. Полный правосторонний отрыв m. levator ani (ЛУИ 2,7 см; желтые линии).

Fig. 3. Transperineal tomographic imaging of the levator complex, axial plane. Complete right-sided detachment of m. levator ani (levator-urethral interval=2.7 cm; yellow lines).



верификации дефектов ТД, включающий как физикальные методы обследования, так и сонографические. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентки вовремя не верифицированы мышечно-фасциальные дефекты ТД, что привело к неправильной маршрутизации. Вместо оперативного лечения рекомендовано консервативное. Стоит отметить, что при наличии мышечно-фасциальных дефектов ТД тренировка мышц ТД противопоказана и может привести только к быстрой манифестации и усугублению тяжести заболевания.

Соотнесение физикальных данных с четкими критериями визуализационных методик должно стать основой современного протокола, регламентирующего порядок диагностики и выбор оптимального метода лечения НТД и его осложнений.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (Комитет по Этике Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, протокол №27). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of (Ethics Committee of the Medical Institute of People's Friendship University of Russia (RUDN University), Protocol №27). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

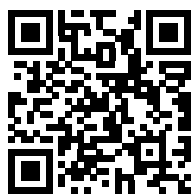
Литература/References

1. Сейкина В.А., Жаркин Н.А., Бурова Н.А., Прохвятилов С.А. Пропалс тазовых органов у женщин. Современные методы коррекции. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;4(64):8-12 [Seikina VA, Zharkin NA, Burova NA, Prohvatilov SA. Pelvic organs prolapse in women. modern methods of correction. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2017;4(64):8-12 (in Russian)].
2. Pelvic Organ Prolapse: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 214. *Obstet Gynecol*. 2019;134(5):1124-7.
3. Wu JM, Hundley AF, Fulton RG, Myers ER. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in US Women: 2010 to 2050. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1278-83.
4. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., и др. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Saveleva GM, Sukhikh GT, Serov VN, et al. *Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
5. Зиганшин А.М., Насибуллин И.М., Халиков Р.А., и др. Клинико-анамнестические факторы риска развития пролапса гениталий у женщин. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(4):23-6 [Ziganshin AM, Nasibullin IM, Khalikov RA, et al. Clinical and

- anamnestic risk factors for development of genital prolapse in women. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2017;10(4):23-6 (in Russian)].
6. Friedman T, Eslick GD, Dietz HP. Risk factors for prolapse recurrence: systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2018;29(1):13-21.
 7. Yan W, Li X, Sun S, et al. Risk factors for female pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Journal of Central South University. Medical Sciences*. 2018;43(12):1345-50.
 8. DeLancey JOL, Low LK, Miller JM, et al. Graphic integration of causal factors of pelvic floor disorders: an integrated life span model. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):610.
 9. Bump RC, Mattiasson A, Bø K, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(1):10-7.
 10. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. и др. Перинеология. Опушение и выпадение половых органов. Учебное пособие. Под ред. В.Е. Радзинского. М. 2008 [Radziskii VE, Orazov MR, Toktar LR, et al. Perineologia. Opushenie i vipadenie polovich organov. Uchebnoe posobie. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow. 2008 (in Russian)].
 11. Geoffrion R, Larouche M. Guideline No. 413: surgical management of apical pelvic organ prolapse in women. *J Obstet Gynecol Can*. 2021;43(4):511-23.
 12. Jelovsek JE, Gantz MG, Lukacz E, et al. Success and failure are dynamic, recurrent event states after surgical treatment for pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(4):362.
 13. Pedersen KD, Storkholm MH, Bek KM, et al. Recurrent apical prolapse after high uterosacral ligament suspension—in a heterogenous cohort characterised by a high prevalence of previous pelvic operations. *BMC Women's Health*. 2019;19(1):1-7.
 14. Barber MD, Walters RC, Bump RC. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(1):103-13.
 15. Чечнева М.А., Буянова С.Н., Попов А.А., Краснополянская И.В. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2016 [Chechneva MA, Buianova CN, Popov AA, Krasnopol'skaia IV. Ultrazvukovaya diagnostika prolapsa genitalii i nederjania mochi u jenchin. Moscow: Medpress-inform, 2016 (in Russian)].
 16. Dietz HP, Haylen BT, Broome J. Ultrasound in the quantification of female pelvic organ prolapse. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(5):511-4.
 17. El Sayed RF, Alt CD, Maccioni F, et al. Magnetic resonance imaging of pelvic floor dysfunction—joint recommendations of the ESUR and ESGAR Pelvic Floor Working Group. *Eur Radiol*. 2017;27(5):2067-85.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Редкий случай исхода эндометрита после кесарева сечения. Клинический случай

С.П. Синчихин^{✉1}, Р.В. Павлов^{1,2}, И.В. Телегина¹, О.И. Ашихмина², А.Р. Беркалиева¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия;

²ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3 им. С.М. Кирова», Астрахань, Россия

Аннотация

В статье приводится необычный случай развития эндометрита после абдоминального родоразрешения. Обращено внимание на риск развития ишемии и некроза ткани матки при использовании шва по Ревердену, а также развитие выраженного местного воспаления ввиду индивидуальной реакции на используемый шовный материал. Представлен нехирургический комплексный подход к лечению эндометрита с локальным отторжением ткани. Показан положительный исход органосохраняющей терапии эндометрита, возникшего на фоне ишемическо-некротических изменений в области послеоперационного шва на матке. Консервативная терапия включала применение бета-лактамоного карбапенемового антибиотика и комплекса противомикробных пептидов.

Ключевые слова: шов по Ревердену, некроз ткани матки после кесарева сечения, эндометрит, лечение

Для цитирования: Синчихин С.П., Павлов Р.В., Телегина И.В., Ашихмина О.И., Беркалиева А.Р. Редкий случай исхода эндометрита после кесарева сечения. Клинический случай. Гинекология. 2022;24(3):223–228. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201698

CASE REPORT

A rare case of endometritis after caesarean section. Case report

Sergey P. Sinchikhin^{✉1}, Roman V. Pavlov^{1,2}, Irina V. Telegina¹, Olga I. Ashikhmina², Asemgul R. Berkalieva¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

²Kirov City Clinical Hospital №3, Astrakhan, Russia

Abstract

The article describes a rare case of endometritis after abdominal delivery. Attention is drawn to the possibility of developing ischemia and necrosis of the uterine tissue when using the Reverden suture, as well as the development of a significant local inflammatory response due to the individual reaction to the suture material used. A case of non-surgical integrated approach to the treatment of endometritis with local tissue rejection is presented. A positive outcome of organ-preserving therapy of endometritis in terms of ischemic and necrotic changes in the area of the postoperative suture on the uterus was shown. Conservative therapy included the use of a beta-lactam class carbapenem and an antimicrobial peptide complex.

Keywords: Reverden suture, uterine tissue necrosis after caesarean section, endometritis, treatment

For citation: Sinchikhin SP, Pavlov RV, Telegina IV, Ashikhmina OI, Berkalieva AR. A rare case of endometritis after caesarean section. Case report. Gynecology. 2022;24(3):223–228. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201698

За последние два десятилетия значительно выросло общее количество абдоминального родоразрешения, что во многом связано с перинатальной ориентированностью современного акушерства. В нашей стране, по данным разных авторов, частота кесарева сечения составляет 24–67% и зависит от уровня и профиля оказания ме-

дицинской помощи [1, 2]. По нашему мнению, цифрами, свидетельствующими об оптимальной организации работы, положительно влияющей на снижение как перинатальных, так и акушерских осложнений, являются следующие показатели оперативного способа родоразрешения: для 1-го уровня оказания акушерской помощи – 5–10%, для

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 «Астраханский ГМУ». E-mail: doc_sinchihin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

Павлов Роман Владимирович – д-р мед. наук, зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ АО «ГКБ №3 им. С.М. Кирова», доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: rwpavlov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5284-2419

Телегина Ирина Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: ivtelegina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8064-8939

Ашихмина Ольга Игоревна – врач – акушер-гинеколог гинекологического отд-ния ГБУЗ АО «ГКБ №3 им. С.М. Кирова». E-mail: 79064551986@list.ru; ORCID: 0000-0002-7190-8644

Беркалиева Асемгуль Равильевна – студентка педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: astra27br@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7501-8884

[✉]Sergey P. Sinchikhin – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University. E-mail: doc_sinchihin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

Roman V. Pavlov – D. Sci. (Med.), Kirov City Clinical Hospital №3, Astrakhan State Medical University. E-mail: rwpavlov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5284-2419

Irina V. Telegina – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: ivtelegina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8064-8939

Olga I. Ashikhmina – obstetrician-gynecologist, Kirov City Clinical Hospital №3. E-mail: 79064551986@list.ru; ORCID: 0000-0002-7190-8644

Asemgul R. Berkalieva – Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: astra27br@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7501-8884

2-го уровня – 20–25%, для 3-го – 25–35%, а в специализированных научных центрах частота операции кесарева сечения может достигать и 50% [3].

В настоящее время предложены разные методы выполнения операции кесарева сечения. В многочисленных исследованиях показаны преимущества той или иной методики. Однако, по нашему мнению, авторы уделяют недостаточное внимание особенностям изучения репарации ткани на матке после операции и течению послеоперационного периода в зависимости от способа ушивания интраоперационного разреза, а также индивидуальной реакции организма пациентки на шовный материал. В связи с этим считаем необходимым представить следующий клинический случай.

Пациентка Н. 24 лет в экстренном порядке поступила в гинекологическое отделение многопрофильной больницы. При поступлении больная предъявляла жалобы на гнойные выделения из половых путей, болевые ощущения в нижних отделах живота и повышение температуры тела до 38°C в течение 2 дней.

По данным выписки из акушерского стационара было известно, что за 3 нед до обращения за медицинской помощью у пациентки прошли первые срочные роды, которые завершились операцией кесарева сечения в связи с возникновением признаков клинически узкого таза. Гестационный период протекал без осложнений.

В медицинских документах также указано, что абдоминальное родоразрешение проведено на 41-й неделе гестации с интраоперационной кровопотерей 650 мл. Во время операции пациентке проводили антибиотикопрофилактику – после пересечения пуповины внутривенно вводили комбинированный препарат, содержащий амоксициллин (1,2 г) и клавулановую кислоту (0,6 г). Путем операции кесарева сечения извлечен живой доношенный плод мужского пола весом 3360 г, ростом 51 см. Оценка по шкале Апгар 8 баллов на 1 и 5-й минутах.

Разрез на матке ушит однорядным швом по Ревердену, при этом в качестве шовного материала использовали полигликолид. Как известно, шов по Ревердену – это непрерывный обвивной шов, при котором прошивают противоположно расположенные стенки полого органа (матки), а затем выводят иглу через петлю нити. В результате указанных действий при натяжении нити образуется захлест, сдавливающий ткани. Данный шов обеспечивает надежный хирургический гемостаз и хорошее сопоставление тканей. Однако некоторые авторы указывают, что при ширине стежка менее 0,6 см может наблюдаться ишемия тканей с последующим их некрозом [4–7].

Полигликолид – это синтетический абсорбируемый моноволокнистый сополимер гликолида и триметиленакарбоната. Принято считать, что синтетические нити имеют высокие антимикробные свойства и длительный период рассасывания (60–90 дней). Однако, как и любое инородное тело, полигликолид может индуцировать в организме местную и/или общую воспалительную реакцию разной интенсивности [8].

По данным результатов клинко-лабораторного и инструментального обследований, представленным в выписном эпикризе, патологических изменений в течение послеродового периода выявлено не было. На 5-е сутки послеоперационного периода роженица в удовлетворительном состоянии вместе с новорожденным ребенком выписана из акушерского стационара.

Наличие экстрагенитальных заболеваний пациентка отрицала, гинекологический и репродуктивный анамнез не был отягощен, контакта с больными, инфицированными

Рис. 1. Фрагмент ткани матки вместе с шовным материалом и гнойно-некротическим отделяемым.

Fig. 1. Fragment of uterine tissue with suture material and purulent discharge.



новой коронавирусной инфекцией за последние 14 дней не было.

На момент осмотра при поступлении в гинекологическое отделение состояние пациентки оценивалось как стабильное. Пульс 80 уд/мин, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. на обеих руках. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Температура тела 37°C, сатурация 99%.

Пациентка самостоятельно приняла решение об отказе от грудного кормления. Молочные железы были мягкими и безболезненными.

Послеоперационный шов на передней брюшной стенке не имел признаков воспаления, заживление прошло первичным натяжением. При пальпации передней стенки живота болезненности отмечено не было.

Проведено специальное гинекологическое исследование. При осмотре с помощью влагалищных зеркал обнаружено, что во влагалище свободно располагался фрагмент ткани с фибрином, детритом и шовным материалом, который после извлечения отправили на морфологическое исследование (рис. 1). Выделения из цервикального канала гнойные, обильные, с ихорозным запахом. Отделяемое из влагалища и цервикального канала направлено на микроскопическое и микробиологическое исследования.

При бимануальном влагалищном исследовании отмечено, что тело матки увеличено до 8-й недели беременности, мягкой консистенции, ограничено подвижное, умеренно болезненное во всех отделах, в том числе и в проекции послеоперационного шва. Придатки с обеих сторон не увеличены, область их безболезненна. Определялась умеренная инфильтрация боковых сводов влагалища.

При поступлении и в период, когда пациентка находилась под наблюдением, в гинекологическом стационаре ей провели комплекс лабораторных (табл. 1) и инструментальных исследований.

Все показатели общего, биохимического анализа крови и коагулограммы, а также общего анализа мочи – в пределах нормальных значений. С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин несколько повышены при поступлении и в первые дни лечения. Экспресс-тест на SARS-CoV-2 отрицательный. При микроскопии мазков-отпечатков влагалищных выделений обнаружено большое скопление лейкоцитов без признаков гонококковой и трихомонадной

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентки в динамике наблюдения**Table 1. Laboratory parameters of the patient in the follow-up monitoring**

Показатель (физиологические значения)	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Эритроциты крови, л ($3,8-5,1 \times 10^{12}$)	$4,66 \times 10^{12}$	$4,58 \times 10^{12}$	$4,47 \times 10^{12}$	$5,02 \times 10^{12}$
Гемоглобин, г/л (120–160)	135	134	130	146
Лейкоциты крови, л ($4-9 \times 10^9$)	$5,01 \times 10^9$	$4,2 \times 10^9$	$4,35 \times 10^9$	$4,98 \times 10^9$
Тромбоциты, л ($180-320 \times 10^9$)	181×10^9	163×10^9	159×10^9	186×10^9
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (0–12)	15	12	2	10
СРБ, мг/л (0–6)	25,3	18,4	9,6	4,0
Прокальцитонин, нг/мл (0,02–0,046)	0,066	0,042	0,02	–
Общий белок, г/л (65–85)	68	62,9	61	65,1
Мочевина, ммоль/л (1,7–7,5)	2,0	1,2	1,4	2,1
Креатинин, мкмоль/л (40–80)	42	49	56	61
Общий билирубин, мкмоль/л (до 17,5)	5,0	11,5	6,4	4,8
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л (до 31)	20	18	22	29
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л (до 31)	27	17	27	30
Глюкоза крови, ммоль/л (3,9–5,8)	4,9	4,2	5,0	5,0
Фибриноген, г/л (2–4)	4,1	4,0	4,0	4,0
Активированное частичное тромбопластиновое время, с (21–36)	27	30	25	33
Протромбиновый индекс, % (80–110)	103	98	110	104

Рис. 2. Ультразвуковое исследование органов малого таза (жидкостные включения в области послеоперационного шва на матке).**Fig. 2. Ultrasound examination of the pelvic organs (liquid inclusions in the area of the postoperative suture on the uterus).**

инфекций. По результатам полимеразной цепной реакции не обнаружены и другие абсолютно патогенные для влагалищного биотопа микроорганизмы.

По данным ультразвукового исследования органов малого таза матка имела размеры, соответствующие 8 нед беременности, с ровными наружными контурами. В несколько расширенной полости матки и цервикального канала диагностированы гиперэхогенные включения с акустической тенью. В области послеоперационного шва обнаружены жидкостные включения до 16 мм в диаметре (рис. 2). Уровень жидкости за маткой составлял 4 мм.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства патологических изменений не выявлено. Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза (рис. 3) показала, что матка незначительно увеличена в размере, по латеральному краю справа от тела матки отмечалось небольшое скопление свободной жидкости.

Учитывая визуально обнаруженный отторгнутый участок области послеоперационной раны (шва) на матке

Рис. 3. Компьютерная томография органов малого таза (небольшое скопление свободной жидкости справа от матки).**Fig. 3. Computed tomography of the pelvic organs (a small accumulation of free fluid to the right of the uterus).**

(рис. 1), чтобы предупредить расширение зоны повреждения и травматизацию формирующей грануляционной ткани, решено отказаться от гистероскопии, которая подразумевает механическое расширение полости матки физиологическим раствором.

Консультативный осмотр смежных специалистов не выявил у пациентки хирургической и терапевтической патологий. По результатам проведенного комплексного обследования выставлен диагноз послеродового эндометрита с некротически измененной тканью в области послеоперационного рубца на матке.

Учитывая отсутствие признаков перитонита и выраженной системной воспалительной реакции, принято решение начать консервативную терапию с оценкой ее эффективности в течение первых суток. При появлении клинических признаков развития перитонита или лабораторно-инструментальных данных, которые бы указывали на развитие синдрома системного воспалительного ответа,

предусматривалось выполнение хирургического лечения с удалением матки как первичного очага инфекции.

В качестве основного противомикробного средства использовали меропенем, относящийся к группе новых бета-лактамовых карбапенемовых антибиотиков. Известно, что данный препарат обладает широким спектром антибактериального действия, которое влияет как на аэробные (грам-положительные и грамотрицательные), так и на анаэробные микроорганизмы. Меропенем назначали внутривенно струйно по 1 г 3 раза в сутки. В ряде работ показано положительное влияние данного антибиотика на купирование и предупреждение прогрессирования инфекционно-воспалительных процессов [9–11].

Однако, учитывая нестандартность клинической ситуации, для повышения эффективности проводимой терапии мы решили дополнительно использовать комплексный препарат Суперлимф® 25 ЕД (1 суппозиторий в день вагинально 10 дней), состоящий из природных пептидов и цитокинов. Достоверно установлено, что указанный российский препарат оказывает иммуномодулирующее, противовоспалительное, репаративное, противомикробное и противовирусное действия [12–17].

Иммуномодулирующее действие препарата Суперлимф® обусловлено стимуляцией функциональной активности клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов), что выражается в усилении активности фагоцитоза и синтеза цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли), а также увеличении функциональной активности естественных киллеров [12].

Снижение развития воспалительных реакций на фоне применения данного препарата связано с нормализацией баланса про- и противовоспалительных цитокинов [13].

Регенерирующее действие препарата Суперлимф® вызвано активацией фагоцитоза и повышением выработки интерлейкина-1, что выражается увеличением скорости процессов раневой контракции (уменьшение раневой поверхности), а также быстрым развитием грануляций и краевой эпителизации [14].

Суперлимф® содержит семейство сильных противомикробных пептидов – протегринов, которые оказывают более сильное антибактериальное действие, чем антибиотики пенициллинового ряда [15]. Кроме того, доказаны не только прямое бактерицидное воздействие препарата Суперлимф® на *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, но и его выраженная антикандидозная активность в отношении музейных штаммов и клинических изолятов *Candida albicans* [16].

Противовирусное действие природных цитокинов, входящих в состав препарата Суперлимф®, вызвано их воздействием на усиление эндогенной экспрессии фермента тимидинкиназы, что в целом оказывает положительное влияние на комплексную терапию [17].

Во время динамического наблюдения за клиническим состоянием больной оценивали болевой симптом, температуру тела, пульс, артериальное давление и диурез. На фоне терапии в течение 3 сут купировался болевой синдром, нормализовалась температура тела, уменьшились выделения из половых путей, улучшилось общее состояние. Положительная динамика состояния внутренних половых органов наблюдалась и по данным сонографии. Однако описанное лечение не прекращалось и продолжалось до 7 дней.

Согласно результатам микробиологического исследования отделяемого из цервикального канала выявлен обильный рост *E. coli*. При бактериологическом исследовании периферической крови рост микроорганизмов не обнаружен.

Биоматериал, подвергнутый гистологическому исследованию, представлял собой некротическую ткань с фрагментами шовного материала и множественными колониями микроорганизмов.

После завершения терапии и нормализации всех лабораторных показателей, пациентку выписали из гинекологического отделения в удовлетворительном состоянии. При выписке рекомендован прием таблетированных контрацептивов, содержащих эстроген и гестаген, для контрацепции и предупреждения нарушений менструального цикла, а также благоприятного завершения репарации ткани матки и формирования последовательной циклической трансформации эндометрия. Кроме того, для улучшения микробиотического статуса влагалища после антибиотикотерапии рекомендовано интравагинальное использование дозированного в суппозиториях крема Ацилакт Duo (Acilact Duo) по 1 свече 1 раз в день в течение 10 дней.

Состав указанного дозированного крема включает ацидофильные бактерии *Lactobacillus acidophilus* и витаминно-минеральный белково-пептидный комплекс. В ранее проведенных исследованиях доказали, что за счет комбинации составляющих, которые входят в указанный дозированный крем, одновременно достигаются эффекты Ацилакт Duo (Acilact Duo) в виде нормализации микробиотического статуса и улучшения состояния ткани влагалища [18].

Наблюдение за пациенткой продолжается в течение 6 мес амбулаторно. Согласно данным электронной информационной системы «Промед» показаний для повторной госпитализации и оказания специализированной помощи не было.

Обсуждение

Шов по Ревердену с захлестом, блокирующий распускание нити, может приводить к ишемии и некрозу ткани, что важно учитывать при ушивании любой послеоперационной раны. При использовании данного варианта ушивания разреза на матке во время операции кесарева сечения важно следить не только за оптимальным для гемостаза натяжением нити, но и за расстоянием между вколами хирургической иглы, от которого будет зависеть длина стежков. Наш опыт работы показывает, что для хорошего сопоставления ткани, достижения надежного гемостаза и предупреждения ишемических нарушений в стенке матки расстояние между каждыми двумя соседними вколами иглой при использовании шва по Ревердену должно быть в пределах 1,5 см.

Ввиду индивидуальных особенностей организма необходимо также учитывать риск отторжения любого шовного материала и развитие воспалительной реакции разной интенсивности. Физиологически активное сокращение матки в послеродовом периоде, высокий уровень защитной реакции организма молодой женщины без сопутствующей соматической патологии, безусловно, оказали положительное влияние на предупреждение развития перитонита.

Заключение

Консервативное лечение необычного варианта послеродового эндометрита с помощью современного антибиотика и комплексного препарата Суперлимф® было обоснованным и эффективным. Целесообразность топической цитокинотерапии препаратом Суперлимф® для профилактики гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения логично вытекает из его возможности нормализовать развитие иммунологических реакций в стрессорной для иммунитета ситуации и напрямую участвовать в антибактериальной защите и регулировать репарацию тканей [19].

В целом проведенное лечение позволило быстро снизить активность воспалительной реакции, предупредить прогрессирование инфекционного процесса, улучшить репаративные процессы в области послеоперационной раны на матке, а в конечном итоге способствовало сохранению детородной функции у молодой женщины. Безусловно, прием гормональных контрацептивов надежно предупреждал не только нежелательную беременность в дальнейшем, но и оказывал положительное влияние на благоприятное течение реабилитационного периода.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Вученович Ю.Д., Оленев А.С., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Кесарево сечение: границы рисков и безопасности. *Акушерство и гинекология*. 2019;7(3):93-101 [Vuchenovich YuD, Olenov AS, Novikova VA, Radzinsky VE. Cesarean section: the boundaries of risks and safety. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;7(3):93-101 (in Russian)].
- Жаркин Н.А., Логутова Л.С., Семикова Т.Г. Кесарево сечение: медицинские, социальные и морально-этические проблемы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(4):5-10 [Zharkin NA, Logutova LS, Semikhova TG. Cesarean section: medical, social, moral and ethical problems. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(4):5-10 (in Russian)].
- Синчихин С.П., Сарбасова А.Е., Степанян Л.В., Мамиев О.Б. Предупреждение повышенной кровопотери и коагулопатического кровотечения при абдоминальном родоразрешении. *Гинекология*. 2017;19(1):46-50 [Sinchikhin SP, Sarbasova AE, Stepanyan LV, Mamiev OB. Prevention high blood loss and coagulopathic bleeding at abdominal delivery. *Gynecology*. 2017;19(1):46-50 (in Russian)].
- Кесарево сечение. Проблемы абдоминального акушерства: руководство для врачей. Под ред. В.И. Краснопольского М: СИМК, 2018 [Kesarevo secheniye. Problemy abdominalnogo akusherstva: rukovodstvo dlya vrachev. Pod red. VI Krasnopol'skogo. Moscow: SIMK, 2018 (in Russian)].
- Abalos E, Addo V, Brocklehurst P, et al. Caesarean section surgical techniques: 3-year follow-up of the CORONIS fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10039):62-72.
- Chen Y, Han P, Wang YJ, Li YX. Risk factors for incomplete healing of the uterine incision after cesarean section. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(2):355-61.
- Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Rouse DJ, et al. Evidence-based surgery for cesarean delivery: an updated systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(4):294-306.
- Ким Э.В., Петронюк Ю.С., Гусейнов Н.А., и др. Биосовместимость и скорость резорбции тканевых мембран из полилактида и полигликолида, изготовленных методом 3D-печати. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;170(9):352-6 [Kim EV, Petronyuk YuS, Guseinov NA, et al. Biocompatibility and resorption rate of 3D-printed tissue membranes from polylactide and polyglycolide. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;170(9):352-6 (in Russian)].
- Коробков Н.А., Барина Т.С. Этиология эндометрита после кесарева сечения и оценка эффективности антибактериальных препаратов in vitro. *Фарматека*. 2018;6:55-9 [Korobkov NA, Barinova TS. Etiology of endometritis after caesarean section and evaluation of the effectiveness of antibacterial drugs in vitro. *Farmateka*. 2018;6:55-9 (in Russian)].
- Андреева М.В., Попов А.С., Шевцова Е.П., и др. Междисциплинарный подход в лечении и родоразрешении беременной с острым панкреатитом, осложненным панкреонекрозом. *Акушерство и гинекология*. 2020;12:218-22 [Andreeva MV, Popov AS, Shevtsova EP, et al. Interdisciplinary approach in the treatment and delivery of a pregnant woman with acute pancreatitis complicated by pancreatic necrosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;12:218-22 (in Russian)].
- Martin EK, Beckmann MM, Barnsbee LN, et al. Best practice perioperative strategies and surgical techniques for preventing caesarean section surgical site infections: a systematic review of reviews and meta-analyses. *BJOG*. 2018;125(8):956-64.
- Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., и др. Колонизационная резистентность и напряженность факторов врожденного иммунитета слизистых влагалища у пациенток с хроническим эндометритом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(2):48-56 [Dobrokhotova YuE, Gankovskaya LV, Borovkova EI, et al. Colonization resistance and intensity of factors of innate immunity of the vaginal mucosa in patients with chronic endometritis. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2019;18(2):48-56 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2019-2-48-56
- Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Иммуноопосредованные механизмы воспалительного ответа при сочетанных инфекциях нижнего отдела половой тракта у женщин. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(3):245-57 [Dikke GB, Sukhanov AA, Kukarskaya II, Ostromensky VV. Immune-mediated mechanisms of the inflammatory response in women with combined infections of the lower genital tract. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(3):245-57 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.209
- Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб: Фолиан, 2018 [Simbirtsev AS. Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka. Saint Petersburg: Folian, 2018 (in Russian)].
- Аведова Т.А. Мультифункциональность иммуномодулятора суперлимф (комплекс природных цитокинов): прямые противобактериальные эффекты in vitro. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2005 [Avedova TA. Multifunktsionalnost immunomodulyatora superlimf (kompleks pri-rodnykh tsitokinov): pryamyye protivobakterialnyye efekty in vitro. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2005 (in Russian)].
- Ильина О.В. Иммунопатогенетическая и клиническая характеристика эффективности топической иммунокоррекции в

- комплексном лечении кандидозных вульвовагинитов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2010 [Pina OV. Immunopatogeneticheskaya i klinicheskaya kharakteristika effektivnosti topicheskoy immunokorreksii v kompleksnom lechenii kandidoznykh vulvovaginitov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2010 (in Russian)].
17. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., и др. Совершенствование тактики ведения беременных с дисплазией шейки матки путем коррекции показателей врожденного иммунитета. *Акушерство и гинекология*. 2018;12:42-9 [Dobrokhotova YuE, Gankovskaya LV, Borovkova EI, et al. Improving the tactics of managing pregnant women with cervical dysplasia by correcting indicators of innate immunity. *Obstetrics and gynecology*. 2018;12:42-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.12.42-49
18. Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., и др. Эффективность и приемлемость двухэтапной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2021;11:202-12 [Uruymagova AT, Prilepskaya VN, Mezhevitinova EA, et al. Efficacy and acceptability of two-stage therapy for recurrent bacterial vaginosis. *Obstetrics and gynecology*. 2021;11:202-12 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.11.202-212
19. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Ярыгин Н.В., и др. «Суперлимф» в комплексном лечении осложненного раневого процесса. М.: Центр иммунотерапии «Иммунохелп», 2006 [Koval'chuk LV, Gankovskaya LV, Yarygin NV, et al. «Superlimf» v kompleksnom lechenii oslozhnennogo ranevogo protsessa. Moscow: Tsentr immunnoterapii «Immunokhelp», 2006 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022



Беспротезная сакрокольпопексия комбинированным доступом с применением васкуляризированного вагинального лоскута при постгистерэктомическом пролапсе. Клинический случай. Видеоостатья*

Н.Д. Кубин, Д.Д. Шкарупа, А.С. Басос, А.С. Шульгин, И.А. Лабетов, Р.А. Шахалиев[✉], Д.А. Сучков

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

Аннотация

Атрофия тканей влагалища и отсутствие надежной точки апикальной фиксации делают постгистерэктомический пролапс настоящим вызовом для хирурга. «Золотым стандартом» коррекции данной патологии является сакрокольпопексия. Вместе с тем этот метод не всегда позволяет выполнить надежную реконструкцию переднего и заднего отделов тазового дна при сохраняющемся риске формирования экстрезий лигатур или протеза. Цель статьи – показать возможность замены сетчатого импланта влагалищным лоскутом при лапароскопической сакрокольпопексии. Пациентке с постгистерэктомическим пролапсом 3-й степени проведена беспротезная комбинированная лапароскопическая сакрокольпопексия. Продолжительность операции – 105 мин, кровопотеря – 55 мл. По данным ультразвукового исследования в послеоперационном периоде объем остаточной мочи 35 мл, гематомы в зоне операции не визуализировались. При осмотре через 12 мес после операции признаков пролапса тазовых органов не выявлено (Aa -2 Ba -3 C -8 Ap -3 Bp -3 tvl 9 gh 4 pb 3). Результаты анкетирования: PFDI-20 – 22,92, PISQ-12 – 31 и ICIQ-SF – 1. Представленный метод демонстрирует возможность замены сетчатого импланта на влагалищный лоскут при лапароскопической сакрокольпопексии, что позволяет полностью исключить риск экстрезии и создать единую естественную поддерживающую конструкцию из влагалища и васкуляризированного лоскута.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, васкуляризированный вагинальный лоскут, беспротезная сакрокольпопексия, постгистерэктомический пролапс, видеоостатья

Для цитирования: Кубин Н.Д., Шкарупа Д.Д., Басос А.С., Шульгин А.С., Лабетов И.А., Шахалиев Р.А., Сучков Д.А. Беспротезная сакрокольпопексия комбинированным доступом с применением васкуляризированного вагинального лоскута при постгистерэктомическом пролапсе. Клинический случай. Видеоостатья. Гинекология. 2022;24(3):229–232. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201707

Видеоматериалы к статье доступны по адресу <https://clck.ru/qBkW4>

CASE REPORT

Meshless sacrocolpopexy for post-hysterectomy vaginal vault prolapse: vascularized flap technique. Case report. Video case**

Nikita D. Kubin, Dmitry D. Shkarupa, Alexander S. Basos, Andrei S. Shulgin, Ivan A. Labetov, Rustam A. Shakhaliyev[✉], Denis A. Suchkov

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The absence of rigid fixation point, tissue atrophy and multi-compartment defects make post-hysterectomy vaginal vault prolapse a real challenge for the surgeon. The gold standard for treatment of post-hysterectomy vaginal vault prolapse is sacrocolpopexy. Unfortunately, this approach does not allow to perform reliable long-term meshless reconstruction in the anterior and posterior compartments. Moreover, the use of a mesh is associated with the risk of erosion. Aim – to show the possibility of replacing a standard mesh with a vaginal flap during laparoscopic sacrocolpopexy. A 60-year-old patient with post-hysterectomy prolapse stage III underwent meshless laparoscopic vaginal-assisted sacrocolpopexy. The duration of the surgery was 105 min (35 min vaginal part and 70 min LS part). Intraoperative blood loss was 55 ml. No intraoperative and early postoperative complications were recorded. According to the ultrasound postvoiding residual was 35 ml, hematomas in the operation area were not visualized. During the exam in 12 months after the surgery, no signs of POP (Aa -2 Ba -3 C -8 Ap -3 Bp -3 tvl 9 gh 4 pb 3), erosion and any pain were detected. The results of the questionnaires were as follows: PFDI-20 – 22,92, PISQ-12 – 31 and ICIQ-SF – 1. According to ultrasound the volume of residual urine was 0 ml. This approach allows to eliminate completely the risk of erosion and create a unified plastic natural construction from the vaginal cuff and tailored flap.

Keywords: pelvic organ prolapse, vascularized vaginal flap, meshless sacrocolpopexy, post-hysterectomy vaginal vault prolapse, video tutorial

For citation: Kubin ND, Shkarupa DD, Basos AS, Shulgin AS, Labetov IA, Shakhaliyev RA, Suchkov DA. Meshless sacrocolpopexy for post-hysterectomy vaginal vault prolapse: vascularized flap technique. Case report. Video case. Gynecology. 2022;24(3):229–232. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201707

Video materials are available on <https://clck.ru/qBTVb>

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шахалиев Рустам Алигиметович – врач – акушер-гинеколог урологического отделения Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: rustam.shahaliyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2450-7044

[✉]Rustam A. Shakhaliyev – obstetrician-gynecologist, Saint Petersburg State University. E-mail: rustam.shahaliyev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2450-7044

*Видеоматериалы к статье доступны по адресу <https://clck.ru/qBkzN>

**Video materials are available on <https://clck.ru/qBSpq>

Введение

Ежегодно в США проводится более 433 тыс. гистерэктомий [1]. Согласно литературным данным частота встречаемости опущения свода влагалища после гистерэктомии доходит до 43% [2]. Лечение таких пациенток представляет сложность для хирурга из-за атрофических рубцовых изменений и отсутствия шейки матки как надежной структуры для фиксации. Другая проблема заключается в том, что постгистерэктомический пролапс часто представлен сочетанием опущения нескольких компартментов тазового дна. «Золотым стандартом» лечения данной патологии является сакрокольпопексия. Эффективность различных модификаций метода колеблется от 62 до 91% [3]. Этот метод в первую очередь направлен на коррекцию опущения апикального отдела. В то же время реконструкция переднего и заднего отделов является наиболее сложным и трудоемким этапом лапароскопической сакрокольпопексии. Все это приводит к довольно высокой частоте рецидивов в переднем и заднем отделах тазового дна [4–6]. Для решения этой проблемы разработана Vaginally assisted laparoscopic sacrocolporrhaphy (VALS) – лапароскопическая сакрокольпопексия с вагинальной ассистенцией. По данным S. Athanasiou и соавт., долгосрочная эффективность этого метода во всех отделах тазового дна составляет 95,7% [7]. Несмотря на высокую эффективность, проблема экстружии сетчатых имплантатов и шовного материала остается нерешенной. По данным различных авторов, экстружия после сакрокольпопексии, или VALS, встречается в 0–10% случаев [3,6,7]. Таким образом, основная сложность как для абдоминального, так и для вагинального методов апикальной фиксации состоит в изоляции синтетических материалов от тканей влагалища. Попытки заменить полипропиленовый сетчатый имплант лоскутом из широкой фасции бедра оказались неэффективными. По данным S. Tate и соавт., анатомическая эффективность данного метода составила всего 62%, тогда как при использовании сетчатого импланта – 93% [8].

Цель работы – представленное видео демонстрирует оригинальную технику, позволяющую добиться надежной реконструкции всех отделов тазового дна и полностью отказаться от использования сетки при сакрокольпопексии или минимизировать ее количество и надежно изолировать от полости влагалища.

Рис. 1. Дезэпителизированный васкуляризированный лоскут задней стенки влагалища.

Fig. 1. Deepithelialized vascularized flap of the posterior vaginal wall.



Материалы и методы

Пациентка 60 лет обратилась в клинику ФГБОУ ВО СПбГУ с жалобами на опущение свода влагалища, частое мочеиспускание, urgency и сексуальную дисфункцию. При осмотре на кресле проведена оценка пролапса тазовых органов (ПТО) с помощью системы Pelvic Organ Prolapse Quantifications – POP-Q (Aa-1 Ba 0 C 0 Ap+2 Bp +6 tvl 9 gh 5 pb 3). Для оценки качества жизни пациентки заполнены валидированные опросники: PFDI-20 – 106,8, PISQ-12 – 21 и ICIQ-SF – 8. После получения информированного согласия пациентка прооперирована по описанной ниже методике. За 60 мин до операции проводилась антибиотикопрофилактика. Использована комбинированная анестезия. Пациентка помещена на операционный стол в положении литотомии. В мочевой пузырь вводился катетер Фолея Ch 18.

1. Выполнена субфасциальная гидродиссекция (NaCl 0,9%) свода влагалища и тканей наиболее пролабирующей (задней) стенки.
2. Выкраивался U-образный лоскут, захватывающий все слои стенки влагалища; питающее основание лоскута располагали в оптимальной апикальной точке сформированного влагалища. Ширина основания составляла

Кубин Никита Дмитриевич – д-р мед. наук, врач-уролог урологического отд-ния Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: nikitakubin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5189-4639

Шкарупа Дмитрий Дмитриевич – д-р мед. наук, зам. дир. по организации медицинской помощи, врач-уролог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0489-3451

Басос Александр Сергеевич – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог гинекологического отд-ния Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: a.s.basos@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5020-9759

Шульгин Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, врач-уролог урологического отд-ния Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: shulginandrey74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8655-7234

Лабетов Иван Александрович – врач-уролог урологического отд-ния Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: ivanlabetov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9813-7483

Сучков Денис Александрович – врач-уролог урологического отд-ния Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: denis.urolg@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0649-9434

Nikita D. Kubin – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. E-mail: nikitakubin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5189-4639

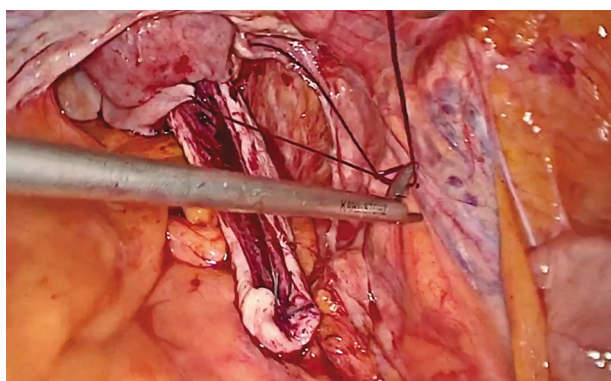
Dmitry D. Shkarupa – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. E-mail: shkarupa.dmitry@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0489-3451

Alexander S. Basos – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. E-mail: a.s.basos@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5020-9759

Andrei S. Shulgin – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. E-mail: shulginandrey74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8655-7234

Ivan A. Labetov – urologist, Saint Petersburg State University. E-mail: ivanlabetov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9813-7483

Denis A. Suchkov – urologist, Saint Petersburg State University. E-mail: denis.urolg@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0649-9434

Рис. 2. Окончание влагалищного этапа операции.**Fig. 2. End of the vaginal stage of surgery.****Рис. 3. Влагалищный лоскут фиксирован к передней продольной связке позвоночника на уровне мыса крестца.****Fig. 3. The vaginal flap is fixed to the anterior longitudinal ligament of the spine at the level of the sacral promontory.**

3,5 см, ширина свободного края лоскута – 2 см, длина – 10 см (рис. 1).

3. Лоскут дезэпителизован с помощью скальпеля, а затем обработан 10% раствором Бетадина.
4. Проводилась диссекция паравагинальных тканей в направлении брюшной полости, брюшина вскрывалась на ширину основания лоскута.
5. На свободный конец лоскута накладывалась лигатура (ПГА 2) для лучшей визуализации в брюшной полости. Лоскут погружен в брюшную полость через сформированное отверстие в брюшине.
6. Ректовагинальная фасция ушита непрерывным и П-образными швами (ПГА 2). Слизистую оболочку задней стенки влагалища ушивали непрерывным швом (ПГА 0).
7. Далее выполнена перинеопластика, завершавшая вагинальный этап операции (рис. 2).
8. Лапароскопия выполнялась стандартным образом. Определялся мыс крестца, и проводилась диссекция до достижения передней продольной связки позвоночника. Брюшина рассекалась каудально по направлению к лоскуту влагалища.
9. Влагалищный лоскут подводился к мысу крестца со средним натяжением и прикреплялся к передней продольной связке двумя нерассасывающимися полиэфирными швами (Фторекс 1); рис. 3.

10. Лоскут перетонизировался с помощью рассасывающегося непрерывного шва (ПГА 0).

Результаты

Продолжительность операции составила 105 мин (35 мин – вагинальный этап и 70 мин – лапароскопический этап). Интраоперационная кровопотеря составила 55 мл. Влагалищный тампон и уретральный катетер установлены и удалены в течение 20 ч после операции. Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений не зарегистрировано. По данным ультразвукового исследования объем остаточной мочи составил 35 мл, гематомы в зоне операции не визуализировались. При осмотре через 12 мес после операции признаков ПТО (Аа -2 Ва -3 С -8 Ар -3 Вр -3 tvl 9 gh 4 pb 3 по POP-Q), экстрезий и каких-либо болей не выявлено. Результаты анкетирования следующие: PFDI-20 – 22,92, PISQ-12 – 31 и ICIQ-SF – 1. По данным ультразвукового исследования объем остаточной мочи составил 0 мл.

Обсуждение

Основной целью сакрокольпопексии является восстановление 1-го уровня поддержки по DeLancey. Несмотря на высокую эффективность в апикальном отделе тазового дна, трансабдоминальный доступ не позволяет выполнить надежную реконструкцию переднего и заднего отделов тазового дна. Неудивительно, что у 5–28% пациенток после лапароскопических методов коррекции диагностируется ПТО в переднем или заднем отделах [4, 5, 7]. Более того, среднее время лапароскопической коррекции ПТО составляет около 2 ч. В связи с этим VALS является более оптимальным методом благодаря высокой эффективности для всех отделов тазового дна и более короткому времени операции [7]. В то же время использование сетчатого импланта неизбежно повышает риск экстрезий, частота возникновения которых достигает 10% [3, 6, 7]. Поиск альтернативных материалов для коррекции ПТО особенно актуален в эпоху ограничения использования сетчатых имплантов. Замена сетчатого импланта васкуляризированным лоскутом в представленной методике позволяет решить несколько проблем. Во-первых, техника подготовки лоскута выводит пластический материал из зоны реконструкции при сохранении его кровоснабжения. Благодаря этому свод влагалища с выкроенным лоскутом представляет собой единую естественную структуру. С другой стороны, это исключает риски развития экстрезий и отторжения различных имплантатов, а также сохраняет естественную пластичность влагалища и иногда позволяет увеличить его длину за счет перераспределения тканей. Все это минимизирует риски болевого синдрома и диспареунии. Представленный метод, как и в случае с VALS, позволяет оптимизировать время операции и выполнить надежную реконструкцию всех трех отделов тазового дна. Единственным ограничением описанного подхода является малая длина стенок влагалища, что не позволяет выкроить лоскут, достаточный для фиксации. Однако недостающая длина лоскута может быть компенсирована с помощью лигатур или мини-импланта. В то же время довольно короткий период наблюдения (1 год) не позволяет в полной мере оценить результаты предложенной методики в лечении постгистерэктомического пролапса.

Заключение

Представленное видео демонстрирует возможность замены стандартного сетчатого импланта на влагалищный лоскут при лапароскопической сакрокольпопексии.

Данный подход позволяет полностью исключить риск эрозии и создать единую естественную опорную конструкцию из влагалища и васкуляризованного лоскута. Более того, описанный метод практически полностью исключает риск развития болевого синдрома и диспареунии. Дальнейшее наблюдение позволит полностью оценить эффективность и безопасность описанной методики.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации, видеоматериала и всех сопутствующих изображений.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ (№01/20-4 от 28 июня 2020 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

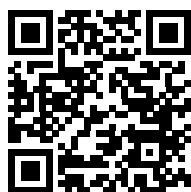
Ethics approval. The study was approved by the Saint-Petersburg State University Hospital Ethics Review Committee (№01/20-4, 28th June 2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):233-41. DOI:10.1097/AOG.0b013e318299a6cf
2. Dällenbach P, Kaelin-Gambirasio I, Jacob S, et al. Incidence rate and risk factors for vaginal vault prolapse repair after hysterectomy. *Int Urogynecol J.* 2008;19(12):1623-9. DOI:10.1007/s00192-008-0718-4
3. Coolen AWM, Bui BN, Dietz V, et al. The treatment of post-hysterectomy vaginal vault prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2017;28(12):1767-83. DOI:10.1007/s00192-017-3493-2
4. Pacquée S, Nawapun K, Claerhout F, et al. Long-Term Assessment of a Prospective Cohort of Patients Undergoing Laparoscopic Sacrocolpopexy. *Obstet Gynecol.* 2019;134(2):323-32. DOI:10.1097/AOG.0000000000003380
5. Nygaard I, Brubaker L, Zyczynski HM, et al. Long-term outcomes following abdominal sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse. *JAMA.* 2013;309(19):2016-24. DOI:10.1001/jama.2013.4919
6. Takacs EB, Kreder KJ. Sacrocolpopexy: Surgical Technique, Outcomes, and Complications. *Curr Urol Rep.* 2016;17(12):90. DOI:10.1007/s11934-016-0643-x
7. Athanasiou S, Zacharakis D, Protopapas A, et al. Severe pelvic organ prolapse. Is there a long-term cure? *Int Urogynecol J.* 2019;30(10):1697-703. DOI:10.1007/s00192-018-3775-3
8. Tate SB, Blackwell L, Lorenz DJ, et al. Randomized trial of fascia lata and polypropylene mesh for abdominal sacrocolpopexy: 5-year follow-up. *Int Urogynecol J.* 2011;22(2):137-43. DOI:10.1007/s00192-010-1249-3

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2022



OMNIDOCOR.RU