

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

CONSILIUM
MEDICUM

№5 | 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

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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: omnidocotr.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocotr.ru

Мария Данилова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

m.danilova@omnidocotr.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocotr.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocotr.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Елена Наумова

Литературный

редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва,

Варшавское ш., д. 28А



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

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 №ФЦ77-63961. 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:
Mariia Manziuk

Design and layout:
Sergey Sirotn

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw,
Moscow, Russia



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Возможности и клиническое значение дооперационной диагностики инфилтративного эндометриоза Н.М. Подзолкова, Р.Э. Кузнецов, О.Л. Глазкова, А.А. Горожанина, В.В. Чураянец, О.А. Романовская, Л.Г. Созаева, Л.А. Чепорев	342
Вирус-ассоциированный хронический эндометрит: возможности терапии Н.И. Тапильская, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, А.М. Савичева, Р.И. Глушаков, Г.А. Садикова, О.В. Будилова, А.А. Крысанова, А.М. Гзгзян, О.Н. Беспалова	348
Клинико-иммунологическое обоснование ультразвуковой кавитации в комплексном лечении бесплодия при хроническом эндометрите Ю.А. Сорокин, О.А. Гизингер, В.Е. Радзинский	355
Подходы к ведению пациенток с атрофическим вариантом течения склеротического лишая вульвы Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, Г.А. Пенжоян, Н.В. Мингалев	362
Сравнительная оценка различных методов профилактики функциональных запоров у беременных Т.Н. Рыбакова, Л.В. Назарова, М.С. Коваленко, И.И. Тузлуков	369
Частота преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузы у носительниц патогенных вариантов BRCA1 С.Д. Рштуни, Г.Е. Чернуха, А.Е. Донников, Г.И. Табеева, О.В. Бурменская, Л.А. Марченко	374
Гормональные и эмбриологические параметры циклов овариальной стимуляции при использовании дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона И.Е. Корнеева, А.И. Ковальчук, Т.А. Назаренко, Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, А.В. Бачурин, Т.Ю. Иванец	380
Саркома матки и диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз в лапароскопической гинекологии, ретроспективный анализ А.А. Серёгин, Я.А. Косова, П.А. Серегина, Ю.Н. Пономарева, А.Б. Надежденская, Э.В. Кирилова, А.В. Асатурова, А.В. Трегубова, А.С. Магнаева, М.П. Ищук, Д.Л. Оводенко	386
Особенности ассоциаций полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы Н.В. Павлова, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков	393
ОБЗОРЫ	
Возможности преодоления неудач имплантации при бесплодии маточного генеза, обусловленных хроническим эндометритом К.В. Краснополянская, Л.М. Михалева, М.Р. Оразов, Е.Д. Долгов	400
Вульвовагинальная атрофия в пери- и постменопаузе: актуальность проблемы и влияние на качество жизни М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, В.Е. Радзинский, Л.М. Михалева, Е.А. Хрипач, Е.Д. Долгов	408
ЛЕКЦИЯ	
Туберкулез женских половых органов. Клиническая лекция Е.В. Кульчавеня	413
В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ	
Новое в лечении беременных с истмико-цервикальной недостаточностью С.П. Синчихин, Л.В. Степанян, А.Х. Кимаева, Е.С. Синчихина	421
Обзор мировых и отечественных клинических рекомендаций по менеджменту пациенток с полипами эндометрия М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, О.Ф. Пойманова, И.А. Муллина	427
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
Полная повторная циторедукция под регионарной анестезией у пациентки с миастенией. Клинический случай С.А. Чухнов	432
Клиническое наблюдение: сниженное сексуальное влечение у пациентки с бесплодием Н.Н. Стеняева, Д.Ф. Хритинин	436

ORIGINAL ARTICLES

Opportunities and clinical significance of preoperative diagnosis of infiltrative endometriosis Natalia M. Podzolkova, Roman E. Kuznetsov, Olga L. Glazkova, Anastasiya A. Gorozhanina, Vladimir V. Churayants, Olga A. Romanovskaya, Larisa G. Sozaeva, Leonid A. Cheporev	342
Virus-associated chronic endometritis: treatment options Natalia I. Tapilskaya, Gulrukhsor Kh. Tolibova, Tatiana G. Tral, Alevtina M. Savicheva, Ruslan I. Glushakov, Gavkar A. Sadikova, Olga V. Budilovskaya, Anna A. Krysanova, Alexander M. Gzgzzyan, Olesya N. Bespalova	348
A clinical and immunological rationale for ultrasonic cavitation use in the complex treatment of infertility in chronic endometritis Yury A. Sorokin, Oksana A. Gizinger, Viktor E. Radzinsky	355
Management of patients with the atrophic variant of vulvar lichen sclerosis Ekaterina V. Kolesnikova, Alexandr V. Zharov, Grigory A. Penzhoyan, Natalia V. Mingaleva	362
Comparative evaluation of functional constipation prevention methods in pregnant women Tatiana N. Rybakova, Lyudmila V. Nazarova, Maxim S. Kovalenko, Igor I. Tuzlukov	369
Incidence of premature ovarian failure and early menopause in carriers of BRCA1 pathogenic variants Sandra D. Rштуни, Galina E. Chernukha, Andrew E. Donnikov, Gyuzyal I. Tabeeva, Olga V. Burmenskaya, Larisa A. Marchenko	374
Hormonal parameters and embryological outcomes of in vitro fertilisation /intra cytoplasmic sperm injection cycles in women using dydrogesterone for the prevention of premature luteinizing hormone surge during ovarian stimulation Irina E. Korneeveva, Alla I. Kovalchuk, Tatiana A. Nazarenko, Elena V. Mityurina, Svetlana G. Perminova, Aleksei V. Bachurin, Tatiana Yu. Ivanets	380
Uterine leiomyosarcoma and disseminated peritoneal leiomyomatosis in the surgical treatment of uterine myoma: a retrospective analysis Alexander A. Seregin, Yana A. Kosova, Polina A. Seregina, Yulia N. Ponomareva, Anastasiya B. Nadezhdenskaia, Eleonora V. Kirilova, Aleksandra V. Asaturova, Anna V. Tregubova, Alina S. Magnaeva, Maria P. Ishchuk, Dmitry L. Ovodenko	386
Association of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with different biological subtypes of breast cancer Nadezhda V. Pavlova, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov	393
REVIEWS	
Options for overcoming implantation failures in infertility of uterine genesis due to chronic endometritis. A review Kseniya V. Krasnopolskaya, Liudmila M. Mikhaleva, Mekan R. Orazov, Evgeny D. Dolgov	400
Vulvovaginal atrophy in the peri- and post-menopause: relevance and impact on quality of life Mekan R. Orazov, Elena S. Silantyeva, Viktor E. Radzinsky, Liudmila M. Mikhaleva, Elizaveta A. Khripach, Evgeny D. Dolgov	408
LECTURE	
Female genital tuberculosis: a clinical lecture Ekaterina V. Kulchavenya	413
BEST PRACTICE	
Novel prospects in cervical incompetence treatment Sergey P. Sinchikhin, Lusine V. Stepanyan, Aminat Kh. Kimaeva, Ekaterina S. Sinchikhina	421
A review of international and national clinical guidelines for the management of patients with endometrial polyps Mekan R. Orazov, Liudmila M. Mikhaleva, Olga F. Poymanova, Irina A. Mullina	427
CASE REPORTS	
Complete repeat cytoreduction under regional anesthesia in a patient with myasthenia gravis: a clinical case Sergey A. Chukhnov	432
Decreased sexual desire in a patient with infertility: a clinical case Natalia N. Stenyayeva, Dmitrii F. Chritinin	436

Возможности и клиническое значение дооперационной диагностики инфильтративного эндометриоза

Н.М. Подзолкова^{✉1,2}, Р.Э. Кузнецов^{1,2}, О.Л. Глазкова^{1,2}, А.А. Горожанина^{1,2}, В.В. Чураянц²,
О.А. Романовская², Л.Г. Созаева¹, Л.А. Чепорев²

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

²ГБУЗ «Государственная клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оптимизировать дооперационную диагностику инфильтративных форм генитального эндометриоза.

Материалы и методы. Проанализированы результаты дооперационного обследования и хирургического лечения 667 пациенток от 22 до 49 лет (31,4 [27,3; 34,2]) с наружным эндометриозом, с жалобами на тазовые боли, дисменореею, диспареунию (n=580), первичное или вторичное бесплодие (n=215). Длительность заболевания составила от 1 года до 16 лет. У 78 (11,69%) ранее были оперативные вмешательства различного объема по поводу наружного эндометриоза. Определяли концентрацию в сыворотке крови онкомаркера СА-125 методом иммунохемилюминесцентного анализа. В 655 случаях выполнили колоноскопию, в 66 – цистоскопию. Эхографию органов малого таза провели всем пациенткам. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза выполняли с болюсным внутривенным введением контрастного вещества.

Результаты. Преобладали пациентки с эндометриодными кистами яичников (n=564), «малыми» формами эндометриоза (n=44). Эндометриодные инфильтраты имели место у 59 женщин, что составило 8,84%. В группе пациенток с инфильтратами 18,64% ранее уже оперированы в связи с различными формами эндометриоза, среди пациенток, не имевших инфильтратов, с рецидивом были 5,7%. Среди женщин с инфильтративными формами преобладали пациентки с ретроцервикальным эндометриозом и эндометриозом крестцово-маточных связок. Статистически значимых различий в концентрации СА-125 между пациентками с наличием инфильтрата и без такового не отмечено. Эхографическое исследование позволило обнаружить инфильтрат и описать его топографию в 49 (83,05%), МРТ – в 56 (94,81%) случаях. Сочетанное применение ультразвукового исследования, МРТ, колоноскопии и цистоскопии при наличии дисурических явлений – 100% случаев.

Заключение. Сочетанное применение эхографии органов малого таза и МРТ позволяет с высокой точностью осуществлять диагностику инфильтративного эндометриоза.

Ключевые слова: наружный эндометриоз, инфильтративный эндометриоз, эндометриодный инфильтрат, эхография органов малого таза, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Кузнецов Р.Э., Глазкова О.Л., Горожанина А.А., Чураянц В.В., Романовская О.А., Созаева Л.Г., Чепорев Л.А. Возможности и клиническое значение дооперационной диагностики инфильтративного эндометриоза. Гинекология. 2022;24(5):342–347. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201820

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Opportunities and clinical significance of preoperative diagnosis of infiltrative endometriosis

Natalia M. Podzolkova^{✉1,2}, Roman E. Kuznetsov^{1,2}, Olga L. Glazkova^{1,2}, Anastasiya A. Gorozhanina^{1,2},
Vladimir V. Churayants², Olga A. Romanovskaya², Larisa G. Sozaeva¹, Leonid A. Cheporev²

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

²Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To optimize preoperative diagnosis of infiltrative forms of genital endometriosis.

Materials and methods. We analyzed the results of the preoperative examination and surgical treatment of 667 patients from 22 to 49 years old (31.4 [27.3; 34.2]) with external endometriosis presented with pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia (n=580), and primary or secondary infertility (n=215). The duration of the disease ranged from 1 to 16 years. Seventy-eight (11.69%) patients had a history of surgery for external endometriosis. The serum concentration of the CA-125 tumor marker was measured by immunochemiluminescence assay. Colonoscopy was performed in 655 cases, and cystoscopy in 66 cases. In addition, pelvic ultrasound was performed for all patients. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) was performed with an intravenous bolus injection of a contrast agent.

Results. Patients with endometrioid ovarian cysts (n=564) and "minor" forms of endometriosis (n=44) predominated. Endometrioid infiltrates occurred in 59 (8.84%) patients. In the group of patients with infiltrates, 18.64% had a history of surgery for endometriosis; 5.7% had a recurrence. Patients with retrocervical endometriosis and endometriosis of uterosacral ligaments predominated among females with infiltrative forms. No statistically significant differences in CA-125 concentration between patients with and without infiltrates were observed. The infiltrate was revealed, and its topography was described in 49 (83.05%) patients using ultrasound and 56 (94.81%) patients using MRI. All patients with dysuria had ultrasound, MRI, colonoscopy and cystoscopy.

Conclusion. The combined use of pelvic ultrasound and MRI provides high accuracy in diagnosing infiltrative endometriosis.

Keywords: external endometriosis, infiltrative endometriosis, endometrioid infiltrate, pelvic ultrasound, magnetic resonance imaging

For citation: Podzolkova NM, Kuznetsov RE, Glazkova OL, Gorozhanina AA, Churayants VV, Romanovskaya OA, Sozaeva LG, Cheporev LA. Opportunities and clinical significance of preoperative diagnosis of infiltrative endometriosis. Gynecology. 2022;24(5):342–347. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201820

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вед. науч. сотр. ГБУЗ «ГКБ им С.П. Боткина». E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8991-1369

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

Инфильтративный эндометриоз диагностируют при распространении ткани эндометриоидной гетеротопии на 5 мм и более в подбрюшинное пространство [1, 2]. Вопрос о допустимости диагностики инфильтративной формы заболевания вне зависимости от глубины инвазии обсуждается [3]. Среди всех наблюдений наружного эндометриоза инфильтративные формы составляют более 20% [4]. Ведение пациенток с такой формой заболевания представляет актуальную и сложную проблему современной гинекологии. Достоверная диагностика наружного эндометриоза возможна после исследования биоптатов, полученных интраоперационно («золотой стандарт») [5], однако при отсутствии морфологического подтверждения диагноз не исключается [4], акцент в настоящее время несколько смещается к дооперационной диагностике, основанной на симптоматике, осмотре, ответе на терапию и методиках визуализации [6, 7].

Операции, выполняемые этому контингенту пациенток, являются технически сложными в связи с возможным вовлечением в патологический процесс кишки, мочевыводящих путей, а также нервных стволов. В настоящее время стандартом при наружном эндометриозе является лапароскопический доступ, который в том числе обеспечивает качественный осмотр с увеличением [6]. И тем не менее важно на дооперационном этапе понимать, в каких случаях с большой вероятностью имеет место именно инфильтративная форма заболевания. В некоторых наблюдениях это со значительной достоверностью можно предположить уже на этапе осмотра, как, например, при позадишеечном эндометриозе, узел которого определяется пальпаторно. Однако у большинства больных результаты гинекологического осмотра неспецифичны.

При лапароскопической ревизии эндометриоидный инфильтрат с поверхности может выглядеть как обычная гетеротопия на брюшине, когда оценить глубину распространения эндометриоидной ткани при визуальном осмотре не представляется возможным или брюшина над инфильтратом обычного вида. Кроме этого, обнаружить поражение бывает затруднительно из-за спаечного процесса и фиброобразования окружающей ткани, и тогда только полученные

на дооперационном этапе данные мотивируют к прицельному поиску инфильтрата [7]. Поскольку при выполнении лапароскопической ревизии есть вероятность ложноотрицательного заключения о наличии инфильтративного наружного эндометриоза, это делает актуальной дооперационную диагностику.

Цель исследования – оптимизация дооперационной диагностики инфильтративных форм генитального эндометриоза.

Материалы и методы

Мы проанализировали результаты дооперационного обследования и хирургического лечения 667 пациенток с наружным эндометриозом в возрасте от 22 до 49 лет (31,4 [27,3; 34,2]) с жалобами на тазовые боли, дисменорею, диспареунию (n=580), первичное или вторичное бесплодие (n=215). У 11 (1,6%) пациенток имели место дизурические расстройства и/или эпизоды гематурии, в 2 наблюдениях – эпизодическое появление примеси крови в кале и тенезмы. Пациентки считали себя больными на протяжении от 1 года до 16 лет. У 78 (11,69%) ранее проведены оперативные вмешательства различного объема по поводу наружного эндометриоза (коагуляция гетеротопий – 36, резекция яичников при кистах – 41, удаление эндометриоидного инфильтрата в области свода влагалища – 1).

В комплекс лабораторного обследования во всех наблюдениях входило определение концентрации онкомаркера СА-125 в сыворотке крови методом иммунохемилюминесцентного анализа. Колоноскопию выполняли при жалобах, характерных для вовлечения кишки, на основании данных гинекологического осмотра, позволяющих заподозрить наличие инфильтративной формы наружного эндометриоза, при наличии эндометриоидных кист, а также во всех случаях, когда ранее уже выполнялись вмешательства различного объема по поводу наружного эндометриоза (всего 655 исследований). При подозрении на основании клинических данных на поражение мочевыводящих путей 66 пациенткам выполнена цистоскопия.

Эхографию органов малого таза выполняли всем пациенткам на аппарате Voluson E8 Expert в соответствии с

Кузнецов Роман Эдуардович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: r.e.kuznetsov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1061-4271

Глазкова Ольга Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – акушер-гинеколог клин. диагностического отд-ния ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: glazkova-ol-le@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9324-2866

Горожанина Анастасия Александровна – очный аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – акушер-гинеколог гинекологического отд-ния ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: agorozhanina@list.ru; ORCID: 0000-0003-4543-2088

Чураянн Владимир Владимирович – канд. мед. наук, врач-рентгенолог ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: churaiants@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5291-8559

Романовская Ольга Анатольевна – врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: olromanovs@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-9429-6102

Созаева Лариса Габиповна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sozaewa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1793-5684

Чепорев Леонид Александрович – врач – акушер-гинеколог гинекологического отд-ния ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: cheporev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9150-0200

Roman E. Kuznetsov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. E-mail: r.e.kuznetsov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1061-4271

Olga L. Glazkova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. E-mail: glazkova-ol-le@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9324-2866

Anastasiya A. Gorozhanina – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. E-mail: agorozhanina@list.ru; ORCID: 0000-0003-4543-2088

Vladimir V. Churayants – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital. E-mail: churaiants@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5291-8559

Olga A. Romanovskaya – Ultrasound Doctor, Botkin City Clinical Hospital. E-mail: olromanovs@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-9429-6102

Larisa G. Sozaeva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sozaewa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1793-5684

Leonid A. Cheporev – Obstetrician-Gynecologist, Botkin City Clinical Hospital. E-mail: cheporev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9150-0200

консенсусом International Deep Endometriosis Analysis group [8]. Учитывая данные литературы о частом сочетании инфильтративного эндометриоза с аденомиозом и эндометриоидными кистами, пристальное внимание уделяли состоянию миометрия и яичников. В литературе обсуждается, что инфильтративный эндометриоз по многим характеристикам близок к аденомиозу [8, 9]. Детально осматривали стенки влагалища и своды, ректовагинальную перегородку, области крестцово-маточных связок, широких связок матки и стенку прямой кишки.

Особое внимание во время исследования уделяли зонам наибольшей чувствительности и дискомфорта, причиняемого движениями датчика, который, если менять его положение, позволяет получить множественные плоскости сканирования. Пристальное внимание уделяли изучению подвижности органов. При аккуратном надавливании свободной рукой исследователя на переднюю брюшную стенку пациентки в сочетании с движениями интравагинального датчика оценивали смещения матки относительно стенки мочевого пузыря, прямой кишки, а также подвижность яичников относительно матки и стенок таза.

К находкам при таком исследовании можно отнести как непосредственное обнаружение инфильтрата, так и, значительно реже, – визуализацию фиброзных сращений. В обязательном порядке выполняли исследование почек и органов мочевыводящей системы [3, 6, 8, 9]. Эхография органов малого таза обладает высокой чувствительностью и специфичностью (от 71 до 98%). Данный метод имеет диагностическую значимость в выявлении инфильтративных форм [3, 10].

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) выполняли на томографах Ingenia 1,5T и Signa EXCITE HD 1,5T, получали T1-, T2-взвешенные изображения, один из режимов МРТ для мягких тканей – PDFS (proton density fat-suppressed), диффузионно-взвешенные изображения и T1ВИ с болюсным внутривенным введением контрастного вещества. Изучали срезы высокого разрешения (4 мм) в сагитальной, аксиальной и корональной плоскостях.

Подготовка к исследованию заключалась в постановке очистительной клизмы за 2 ч до исследования и приеме лоперамида для исключения перистальтики кишки. Исследование выполняли при умеренно наполненном мочевом пузыре.

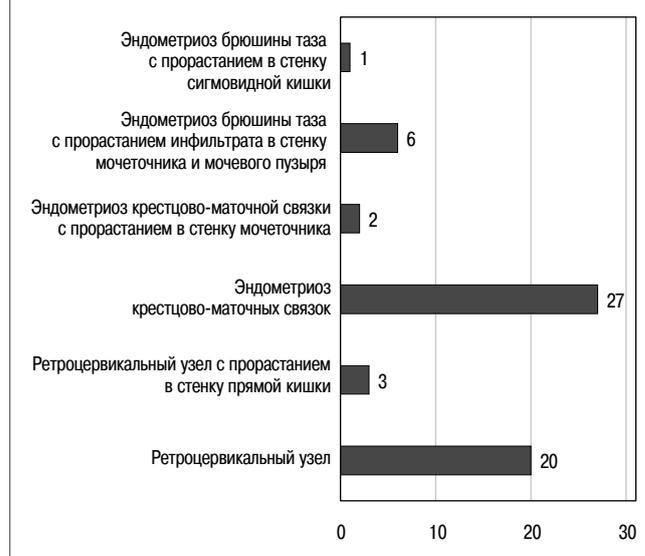
Узлы инфильтративного эндометриоза выглядели на T2ВИ как участки ткани пониженной интенсивности МР-сигнала с небольшими гиперинтенсивными очагами, соответствовавшими железистым структурам. Очаги, содержавшие кровь на T1ВИ, имели высокую интенсивность МР-сигнала (этот признак можно считать более достоверным).

Диагноз инфильтративного эндометриоза мы расценивали как еще более вероятный, если вблизи очага имелось искажение анатомии малого таза, высоковероятно связанное с рубцеванием и спайками. Очаг низкого МР-сигнала в гипоинтенсивной стенке кишки трудноразличим, диагноз инфильтрата становится более вероятным при наличии гиперинтенсивного очага, содержащего кровь. Диагноз эндометриоидного инфильтрата кишки мы предполагали также при наличии узелкового или бляшкообразного утолщения ее стенки при отсутствии визуализации жировой ткани между петлей кишечника и маткой или другими прилегающими органами.

При постановке диагноза инфильтративного эндометриоза кишки мы учитывали такой вспомогательный признак, как «шляпка гриба», когда в одной из плоскостей сечения определяется узелок эндометриоза, растущий в стенке кишки и покрытый ободком сигнала высокой интенсивности,

Рис. 1. Локализация эндометриоидного инфильтрата.

Fig. 1. Endometrioid infiltrate localization.



который представляет нормальную слизистую оболочку и подслизистый слой. При обнаружении узелков вблизи мочеточника или мочевого пузыря обследование завершали постконтрастной МР-урографией [3, 11–15]. Диагностическая ценность этого метода составляет от 79 до 98% [3, 10].

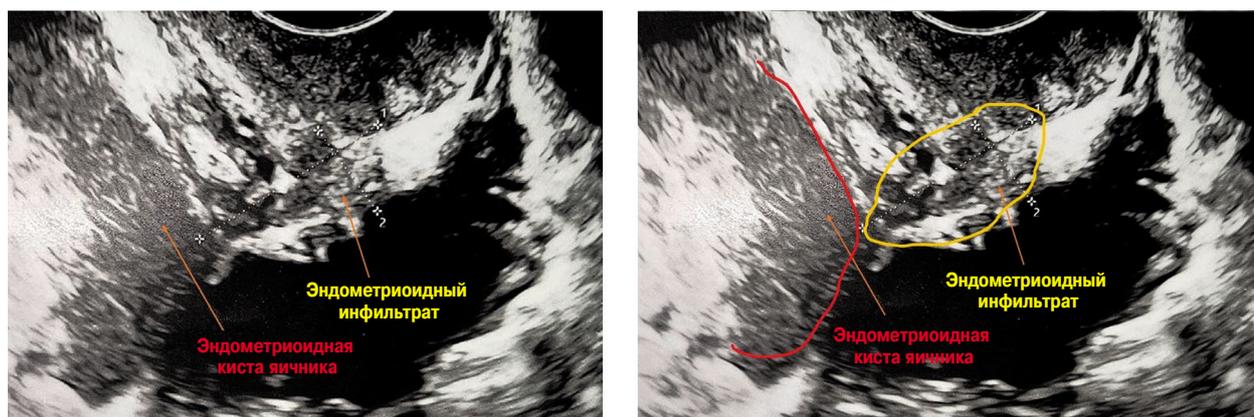
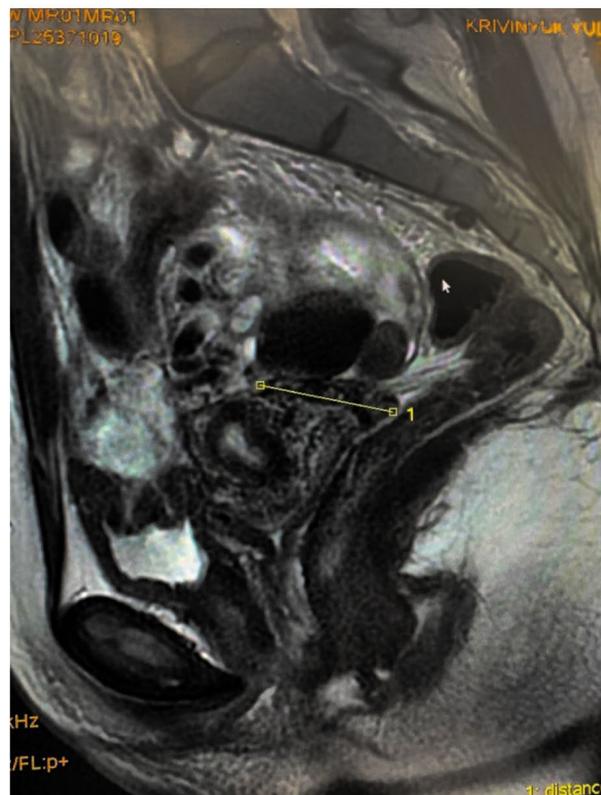
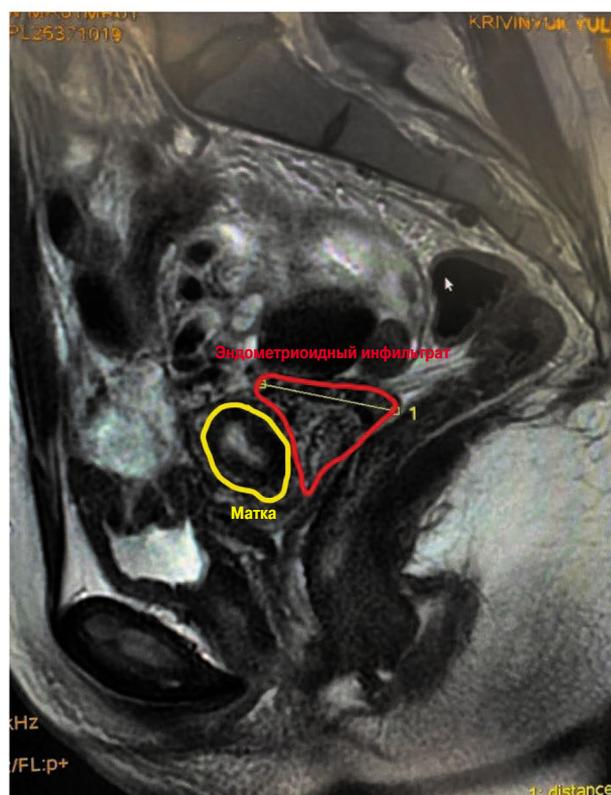
Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Описательная статистика количественных переменных представлена медианой и межквартильным размахом, где Q1 – 25-й квартиль, Q3 – 75-й квартиль. Для диагностических методов рассчитывались чувствительность, специфичность, распространенность, прогностическая ценность положительного результата (Positive Predictive Value – +PV), прогностическая ценность отрицательного результата (Negative Predictive Value – -PV), отношение правдоподобия положительного результата (Positive Likelihood Ratio – LR+), отношение правдоподобия отрицательного результата (Negative Likelihood Ratio – LR-).

Результаты

В группе пациенток с эндометриозом преобладали эндометриоидные кисты яичников (n=564), «малые» формы эндометриоза (n=44). Эндометриоидные инфильтраты имели место у 59 женщин, что составило 8,84%.

По нашим данным, инфильтративный эндометриоз чаще всего встречался до 35 лет (32 наблюдения), в более старших группах частота его выявления снижалась (24 наблюдения среди пациенток 35–45 лет и 3 – 45–49 лет). У всех пациенток с инфильтративным эндометриозом имела место болевая симптоматика – тазовые боли и/или дисменорея, и/или диспареуния различной степени выраженности, тогда как в группе с наружным эндометриозом различной локализации и без формирования инфильтратов болевой синдром имел место в 78,11% наблюдений. В группе пациенток с инфильтратами в 18,64% случаев ранее уже имели место операции в связи с различными формами эндометриоза, тогда как среди женщин без инфильтратов рецидив отмечен у 5,7%.

У пациенток с впервые выявленным неинфильтративным эндометриозом длительность анамнеза заболевания по анамнестическим данным составила от 7 мес до 4 лет, при рецидиве эндометриоза без формирования инфильтрата –

Рис. 2. Эхография. Эндометриодная киста яичника и позадишеечный эндометриоз с формированием инфильтрата.**Fig. 2. Ultrasound examination. Endometrioid ovarian cyst and retrocervical endometriosis with infiltrate formation.****Рис. 3. МРТ пациентки с эндометриодным инфильтратом в клетчатке маточно-прямокишечного углубления. На уровне маточно-прямокишечного углубления в клетчатке, имеющей слабо повышенный МР-сигнал на Т2ВИ, определяются извитые участки линейной формы, с четкими контурами, имеющие повышенный МР-сигнал на Т1ВИ за счет наличия крови. Образования справа до 22×24×27 и 16×18×26 мм, слева до 53×53×59 и 14×23×24 мм в виде кист с неравномерно утолщенными стенками и четкими границами, интимно прилежащие снаружи к задней стенке шейки матки и имеющие такие же тканевые характеристики, определяются на уровне придатков.****Fig. 3. MRI of a patient with an endometrioid infiltrate in the rectouterine pouch. In the rectouterine pouch, tortuous areas of a linear shape, with sharp contours, with increased MR signal on T2WI due to the presence of blood, are detected in the tissue with slightly increased MR signal on T1WI. At the appendages level, cyst-like masses up to 22×24×27 mm and 16×18×26 mm on the right and up to 53×53×59 mm and 14×23×24 mm on the left with irregularly thickened walls and sharp contours, intimately adjacent to the posterior cervical wall and having the same tissue characteristics, are observed.**

от 5 мес до 6 лет и при инфильтративном эндометриозе – от 2 до 12 лет, что в целом не противоречит данным литературы о том, что диагноз инфильтративного эндометриоза обычно ставится со значительным опозданием.

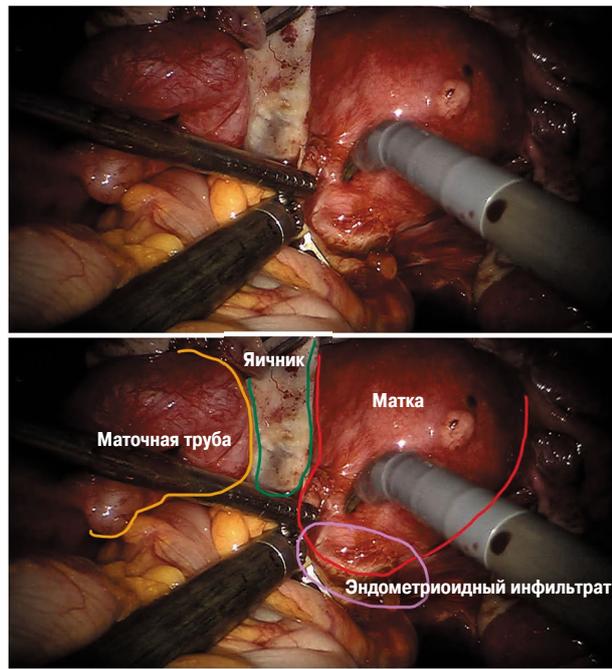
Среди пациенток с инфильтративными формами преобладал ретроцервикальный эндометриоз и эндометриоз крестцово-маточных связок. Остальные варианты встречались

значительно реже (рис. 1). Прорастание инфильтрата в органы мочевыводящей системы имело место в 13,55% случаев, в различные участки кишки – в 6,7%, тогда как, по данным литературы, вовлечение в инфильтрат кишки имеет место чаще, чем в инфильтрат мочевого пузыря и мочеточника.

В группе пациенток с инфильтративным эндометриозом в 37,28% случаев имели место односторонние, а в 40,67% –

Рис. 4. Лапароскопия. Эндометриоидный инфильтрат при позадишеечном эндометриозе.

Fig. 4. Laparoscopy. Endometrioid infiltrate in retrocervical endometriosis.



двусторонние эндометриоидные кисты яичников, у 23,72% присутствовали симптомы аденомиоза. В одном наблюдении имел место также эндометриоз послеоперационного рубца.

Исследование маркера СА-125, по нашим данным, не может способствовать дифференциальной диагностике наружного эндометриоза с формированием инфильтрата и без такового. При наличии инфильтрата нормальную концентрацию этого маркера определили у 23 (41%) человек, повышенную – у 36 (59%). При сравнении абсолютного его содержания в группе с инфильтратом (54,6 МЕ/мл [28,5; 61,5]) и в группе из 60 случайным образом выбранных пациенток с неинфильтративными формами заболевания (48,1 [19,8; 58,2]) статистически значимых различий не установлено ($p > 0,05$).

Эхографическое исследование (рис. 2) позволило обнаружить инфильтрат и описать его топографию у 49 (83,05%) пациенток, специфичность метода составила 90,76%, чувствительность – 92,45%, +PV – 89,09%, -PV – 93,65%, LR+ – 10,01%, LR- – 0,08%, распространенность – 44,92%. МРТ в 56 (94,81%) наблюдениях (рис. 3): специфичность – 93,65%, чувствительность – 90,32%, +PV – 93,33%, -PV – 90,77%, LR+ – 14,22%, LR- – 0,1%, распространенность – 49,6%.

Сочетанное применение ультразвукового исследования, МРТ, колоноскопии и цистоскопии при наличии дизурических явлений – в 100% случаев. У 39 (66,1%) одновременно выявлены эндометриоидные кисты одного или двух яичников.

Результаты дооперационной диагностики нашли полное подтверждение при выполненных пациенткам лапароскопических (в том числе робот-ассистированных, с последующим морфологическим исследованием удаленных тканей) операциях (рис. 4), причем ни в одном случае инфильтрат не был единственным проявлением заболевания. Кроме эндометриоидных кист у 67,7% пациенток также интраоперационно выявлены «малые» формы различной локализации.

Заключение

Сочетанное применение эхографии органов малого таза и МРТ позволяет с высокой точностью осуществлять диагностику инфильтративного эндометриоза. Прицельно осуществлять поиск инфильтрата при ультразвуковом исследовании и выполнять МРТ органов малого таза необходимо пациенткам с болями (тазовые боли, дисменорея, диспареуния), длительным анамнезом заболевания (от 2 до 12 лет), подозрением на рецидив эндометриоза после ранее выполненных оперативных вмешательств.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (№14 от 25.11.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (№14, 25.11.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Эндометриоз. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2016 [Endometriosis. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2016 (in Russian)].
2. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril.* 2012;98(3):564-71. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061
3. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD009591. DOI:10.1002/14651858.CD009591.pub2
4. Ruffo G, Scopelliti F, Manzoni A, et al. Long-term outcome after laparoscopic bowel resections for deep infiltrating endometriosis: a single-center experience after 900 cases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:463058. DOI:10.1155/2014/463058
5. 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
6. 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

7. Ballard K, Lane H, Hudelist G, et al. Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril*. 2010;94(1):20-7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.01.164
8. 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
9. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):586-95. DOI:10.1002/uog.18961
10. Goncalves MO, Siufi Neto J, Andres MP, et al. Systematic evaluation of endometriosis by transvaginal ultrasound can accurately replace diagnostic laparoscopy, mainly for deep and ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2021;36(6):1492-500. DOI:10.1093/humrep/deab085
11. Scardapane A, Lorusso F, Francavilla M, et al. Magnetic Resonance Colonography May Predict the Need for Bowel Resection in Colorectal Endometriosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5981217. DOI:10.1155/2017/5981217
12. Bazot M, Gasner A, Ballester M, Darai E. Value of thin-section oblique axial T2-weighted magnetic resonance images to assess uterosacral ligament endometriosis. *Hum Reprod*. 2011;26(2):346-35. DOI:10.1093/humrep/deq336
13. Siegelman ES, Oliver ER. MR imaging of endometriosis: ten imaging pearls. *Radiographics*. 2012;32(6):1675-91. DOI:10.1148/rg.326125518
14. Bielen D, Tomassetti C, Van Schoubroeck D, et al. IDEAL study: magnetic resonance imaging for suspected deep endometriosis assessment prior to laparoscopy is as reliable as radiological imaging as a complement to transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):255-66. DOI:10.1002/uog.21868
15. Bazot M, Gasner A, Lafont C, et al. Deep pelvic endometriosis: limited additional diagnostic value of postcontrast in comparison with conventional MR images. *Eur J Radiol*. 2011;80(3):e331-9. DOI:10.1016/j.ejrad.2010.12.006

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Вирус-ассоциированный хронический эндометрит: возможности терапии

Н.И. Тапильская^{✉1,2}, Г.Х. Толибова^{1,3}, Т.Г. Траль^{1,2}, А.М. Савичева^{1,2}, Р.И. Глушаков^{2,4,5}, Г.А. Садикова¹, О.В. Будилова^{1,2}, А.А. Крысанова^{1,2}, А.М. Гзгзян^{1,5}, О.Н. Беспалова¹

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

⁴ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности применения препарата аллоферон (Аллокин-альфа®) в комплексном лечении вирус-ассоциированного хронического эндометрита (ХЭ) у пациенток с бесплодием, папилломавирусной инфекцией, персистирующей в полости матки, и рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией, локализованной в области гениталий.

Материалы и методы. Проведено проспективное (n=33) открытое рандомизированное (2:1) исследование по оценке эффективности применения аллоферона (препарат Аллокин-альфа®) в комплексном лечении ХЭ у пациенток с бесплодием, папилломавирусной инфекцией и рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией в возрасте от 25 до 37 лет (медиана возраста – 31 [29; 32,5] год). Все пациентки со дня рандомизации получали терапию валацикловиром по 500 мг 1 раз в сутки в течение 30 дней. Пациентки основной группы (n=21) одновременно с началом противовирусной терапии получали препарат Аллокин-альфа® в количестве 9 подкожных инъекций 1 раз в 2 дня (по одной инъекции через день). Через 3 мес после завершения лечения оценивали микробиоту полости матки пациенток и проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия.

Результаты. После анализа микробиологических данных установлено, что в группе аллоферона удельный вес элиминации вируса папилломы человека составил 71,4%, в то время как в группе сравнения данный показатель составил 16,7% ($\chi^2=7,102$, $p=0,008$). Также в основной группе достоверно снижалась выраженность ХЭ ($\chi^2=27,586$, $p<0,001$) и уровни экспрессии белка p16^{ink4a} ($\chi^2=6,17$, $p=0,013$).

Заключение. При лечении вирус-ассоциированного ХЭ добавление аллоферона к вирус-супрессивной терапии приводит к более высокому удельному весу элиминации вируса папилломы человека из полости матки и достоверно снижает степень выраженности ХЭ.

Ключевые слова: хронический эндометрит, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, аллоферон, Аллокин-альфа

Для цитирования: Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Савичева А.М., Глушаков Р.И., Садикова Г.А., Будилова О.В., Крысанова А.А., Гзгзян А.М., Беспалова О.Н. Вирус-ассоциированный хронический эндометрит: возможности терапии. Гинекология. 2022;24(5):348–354. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201693 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Тапильская Наталья Игоревна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна – д-р мед. наук, зав. отд. патоморфологии, вед. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», доц. каф. акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: gulyatolibova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6216-6220

Траль Татьяна Георгиевна – канд. мед. наук, зав. лаб. иммуногистохимии патологоанатомического отд-ния ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; доц. каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: ttg.tral@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8948-4811

Савичева Алевтина Михайловна – д-р мед. наук, проф., засл. деятель науки РФ, зав. отд. медицинской микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; зав. каф. клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: savitcheva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3870-5930

Глушаков Руслан Иванович – д-р мед. наук, доц. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО СПбГПМУ; нач. научно-исследовательского отд. (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»; доц. каф. фармакологии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: glushakovruslan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0161-5977

Садикова Гавхар Алишер кызы – аспирант отд. репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: iagmail@ott.ru

Будилова Ольга Викторовна – науч. сотр. отд. медицинской микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; ассистент каф. клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: o.budilovskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7673-6274

[✉]**Natalia I. Tapilskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Gulruksor Kh. Tolibova – D. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: gulyatolibova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6216-6220

Tatiana G. Tral – Cand. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: ttg.tral@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8948-4811

Alevtina M. Savicheva – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: savitcheva@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3870-5930

Ruslan I. Glushakov – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg State University. E-mail: glushakovruslan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0161-5977

Gavkar A. Sadikova kyzy – Graduate Student, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: iagmail@ott.ru

Olga V. Budilovskaya – Res. Officer, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: o.budilovskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7673-6274

Virus-associated chronic endometritis: treatment options

Natalia I. Tapilskaya^{1,2}, Gulruksor Kh. Tolibova^{1,3}, Tatiana G. Tral^{1,2}, Alevtina M. Savicheva^{1,2}, Ruslan I. Glushakov^{2,4,5}, Gavkar A. Sadikova¹, Olga V. Budilovskaya^{1,2}, Anna A. Krysanova^{1,2}, Alexander M. Gzgzyan^{1,5}, Olesya N. Bespalova¹

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

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

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

⁴Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁵Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of Alloferon (Allokin-alfa®) in the complex treatment of virus-associated chronic endometritis (CE) in patients with infertility, papillomavirus infection (PVI) persisting in the uterine cavity, and recurrent herpes-virus infection localized in the genital area.

Materials and methods. A prospective (n=33) open randomized (2:1) study was conducted to assess the efficacy of Alloferon (Allokin-alfa®) in the complex treatment of CE in patients with infertility, PVI, and recurrent herpes-virus infection, aged 25 to 37 years (median age 31 [29; 32.5] years). All patients received valacyclovir therapy at 500 mg once daily for 30 days from the day of randomization. Patients in the main group (n=21) simultaneously with the start of antiviral therapy received Allokin-alfa® as 9 subcutaneous injections once every two days (one injection every other day). The uterine cavity microbiota of the patients was assessed 3 months after treatment, and histological and immunohistochemical studies of endometrial biopsy specimens were performed.

Results. The microbiological data analysis showed HPV elimination in 71.4% vs 16.7% of patients in the alloferon and control groups, respectively ($\chi^2 - 7.102, p=0.008$). Also, in the main group, a significant decrease in the severity of CE ($\chi^2 - 27.586, p<0.001$) and p16^{ink4a} protein expression levels ($\chi^2 - 6.17, p=0.013$) were observed.

Conclusion. In the treatment of virus-associated CE, the addition of alloferon to virus-suppressive therapy leads to higher rates of HPV elimination from the uterine cavity and significantly reduces the severity of CE.

Keywords: chronic endometritis, human papillomavirus, herpes simplex virus (HPV), alloferon, Allokin-alfa

For citation: Tapilskaya NI, Tolibova GK, Tral TG, Savicheva AM, Glushakov RI, Sadikova GA, Budilovskaya OV, Krysanova AA, Gzgzyan AM, Bespalova ON. Virus-associated chronic endometritis: treatment options. *Gynecology*. 2022;24(5):348–354. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201693

Введение

Вирус простого герпеса (ВПГ), а также вирус папилломы человека (ВПЧ) и парвовирус В19 в отношении влияния на репродуктивную функцию относятся к группе инфекционных агентов, значимо влияющих на риск потери беременности [1]. Их персистенция ассоциирована с неблагоприятными последствиями для реализации репродуктивной функции для обоих полов [2, 3]. Снижение репродуктивного потенциала заключается в следующем:

- 1) снижении мужской фертильности, характеризующемся качественными и количественными нарушениями сперматогенеза;
- 2) возможной активации апоптоза бластоцисты и/или снижении инвазивного потенциала эмбриона в эндометрий;
- 3) высоким риском самопроизвольного выкидыша [4].

С другой стороны, отечественными и зарубежными исследователями доказана роль вирусов в этиологии хронического эндометрита (ХЭ) [5]. Исследователи находили в биоптатах эндометрия у пациенток с ХЭ ВПГ 1 и 2-го типов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, адено- и энтеровирусы, а также ВПЧ [6]. Все перечисленные вирусы обладают широкой тропностью к различным тканям организма и могут поражать как слизистые оболочки, так и органы репродук-

тивной системы, при этом основное местонахождение вирусных агентов – базальный слой эндометрия, стромальный компонент и эпителий маточных желез [7]. При инфицировании клеток данными вирусами, за исключением ВПЧ, развивается цитотоксический эффект: генерация нового поколения вирионов путем лизиса разрушает клетку хозяина и вызывает воспалительный ответ за счет попадания в межклеточное пространство внутриклеточных антигенов. ВПЧ прежде всего оказывает иммуноопосредованное действие на эндометрий и имплантирующийся эмбрион, так как данный вирус в процессе эволюционного взаимодействия с макроорганизмом приобрел способность ускользания от иммунологической защиты за счет отсутствия реакции презентации антигена, представляющего вирус, в результате чего не происходит формирование адаптивного иммунного ответа [8]. Белки E5 и E7 ВПЧ снижают уровень экспрессии HLA-G и молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (MCH I) на клеточной поверхности, делая эти клетки нечувствительными к лизису NK-клетками [4].

Одна из тактик, направленная на разрыв порочного круга иммунологического парадокса, заключается в активации тканевых макрофагов для полноценной презентации лимфоцитам измененного антигена и завершеного фагоцитоза [9]. Препаратом, способным к активации иммунных кле-

Крысанова Анна Александровна – науч. сотр. отд. медицинской микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; ассистент каф. клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГМУ. E-mail: krusanova.anna@mail.ru

Гзгзян Александр Мкртичевич – д-р мед. наук, зав. отд. репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0003-3917-9493

Беспалова Олеся Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науке ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: shiggerra@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6542-5953

Anna A. Krysanova – Res. Officer, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: krusanova.anna@mail.ru

Alexander M. Gzgzyan – D. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State University. E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0003-3917-9493

Olesya N. Bespalova – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: shiggerra@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6542-5953

ток, является Аллокин-альфа® с действующим веществом аллофероном [10].

Целью исследования явилась оценка эффективности применения олигопептида аллоферона (препарат Аллокин-альфа®) в сочетании с ациклическими нуклеозидами в комплексном лечении ХЭ у пациенток с бесплодием на фоне рецидивирующей герпес-вирусной инфекции (ГВИ).

Материалы и методы

Общий дизайн исследования. С октября 2020 по ноябрь 2021 г. включительно проведено проспективное открытое рандомизированное сравнительное исследование по оценке эффективности применения препарата Аллокин-альфа® – лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 1,0 мг (олигопептид гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин, rlsnet.ru) в комплексном лечении ХЭ у пациенток с идиопатическим бесплодием, рецидивирующей ГВИ. В исследование включены 33 пациентки репродуктивного возраста (от 25 до 38 лет, медиана возраста – 31 [29; 32,5] год), соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения. Исследование состояло из периодов скрининга, рандомизации, лечения и наблюдения. В период скрининга проводилась селекция и обследование пациенток из базы больных с рецидивирующей ГВИ, локализованной в области гениталий. За период скрининга выполнялось морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ)-исследование аспират-биопсии эндометрия на предмет наличия ХЭ. Также проводилось исследование микробиоты эндометрия. После завершения лечения через 3 мес повторно оценивали микробиоту полости матки пациенток, а также проводили гистологическое и ИГХ-исследование биоптатов эндометрия, при этом забор материала из полости матки до и после лечения проводили на 19–21-й день менструального цикла. Наблюдение за пациентками составило не менее 6 мес, медиана наблюдения – 8,8 мес.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентки от 20 до 38 лет в момент включения в протокол;
- первоначально идиопатическое бесплодие, выставленное в течение не менее одного года до включения в исследование, далее (после обследования эндометрия) – бесплодие, ассоциированное с маточным фактором;
- две и более неудачные попытки имплантации;
- рецидивирующая ГВИ, локализованная в области гениталий, в анамнезе;
- морфологически и ИГХ подтвержденный ХЭ;
- идентификация ВПЧ в отделяемом из полости матки;
- подписание письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- возраст пациентки моложе 20 лет, 38 лет и старше;
- менее 36 мес после родов, аборта или завершения лактации в момент начала прохождения обследования;
- наличие любых других факторов бесплодия за исключением маточного;
- прием ациклических нуклеозидов ранее чем за 3 мес до проведения скрининга;
- наличие любых инфекций, передаваемых половым путем, идентифицированных в отделяемом из полости матки;
- наличие любого значимого гинекологического заболевания, требующего лечения;
- наличие хронического болевого синдрома;

Рис. 1. Селекция и рандомизация пациенток в исследовании.

Fig. 1. Selection and randomization of patients in the study.



- наличие злокачественных новообразований любой локализации, в том числе *in situ* шейки матки, в анамнезе;
 - наличие сахарного диабета или любых других эндокринных заболеваний за исключением аутоиммунного тиреоидита, требующих назначения системной терапии и/или хирургического лечения;
 - индекс массы тела (по Кетле) более 34,9 кг/м² в момент включения в исследование;
 - положительные результаты анализа на поверхностный антиген вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С и антитела к ВИЧ-1/2;
 - наличие психиатрических заболеваний, избыточное потребление алкоголя или психотропных веществ в анамнезе;
 - любое состояние организма, которое, по заключению исследователя, может повлиять на прохождение процедур протокола и других мероприятий в рамках исследования.
- Критерии исключения из исследования:**
- наступление беременности во время проведения исследования;
 - наличие любого значимого клинического события, которое способно отразиться на данных исследования;
 - отзыв информированного согласия.

Селекция и рандомизация пациенток, назначение лечения. Скрининг пациенток проводился после подписания информированного согласия в течение 1–2 менструальных циклов. После отбора пациенток с учетом критериев включения и исключения рандомизация проводилась в 1–2-й день менструального цикла методом закрытых конвертов в соотношении 2:1 (рис. 1). Все женщины со дня проведения рандомизации получали терапию ациклическими нуклеозидами в вирус-супрессивном режиме: валацикловир (препарат Валцикон®) 500 мг 1 раз в сутки в течение 30 дней. Пациентки основной группы (n=21) одновременно с началом противовирусной терапии получали препарат Аллокин-альфа® в количестве 9 подкожных инъекций 1 раз в 2 дня (по одной инъекции через день) со дня рандомизации.

Молекулярно-генетические исследования. Этап выделения ДНК из биоптатов эндометрия проводили с использованием комплекта реагентов «ДНК-сорб-АМ» (ООО «НекстБио», Москва, Россия), для постановки реакции амплификации

Таблица 1. Клиническая и социальная характеристики пациенток			
Table 1. Clinical and social characteristics of patients			
Показатель	Все пациентки	Основная группа	Группа сравнения
Число пациенток, n	33	21	12
Возраст средний [минимальный; максимальный], лет	30,8±3,38, 25–37	30,6±3,6, 25–37	31,1±2,8, 27–37
Медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], лет	31 [29; 32,5]	31 [28; 32,5]	30 [29,75; 32,75]
W-критерий (p)	0,94 (0,09)	0,95 (0,36)	0,92 (0,25)
Социальный статус, n (%)			
Замужем	19 (57,6)	12 (57,1)	7 (58,3)
Не замужем (постоянный партнер)	14 (42,4)	9 (42,9)	5 (41,7)
Индекс массы тела (кг/м²), n (%)			
[18,5–19,9)	2 (6,1)	0	2 (16,7)
[20,0–25,0)	13 (39,4)	9 (42,9)	4 (33,3)
[25,0–29,9)	16 (48,5)	10 (47,6)	6 (50,0)
[30,0–34,9)	2 (6,1)	2 (9,5)	0
Курение, n (%)			
Да	10 (30,3)	6 (28,6)	4 (33,3)
Нет	23 (69,7)	15 (71,4)	8 (66,7)
Акушерско-гинекологический анамнез, n (%)			
<i>Беременность в анамнезе</i>			
1	9 (27,3)	6 (28,6)	3 (25,0)
2 и более	14 (42,4)	9 (42,9)	5 (41,7)
<i>Роды в анамнезе</i>			
1	19 (57,6)	12 (57,1)	7 (58,3)
<i>Артифициальные аборты в анамнезе</i>			
Не было	30 (90,9)	19 (90,5)	11 (91,7)
1	3 (9,1)	2 (9,5)	1 (8,3)
<i>Выкидыши в анамнезе</i>			
Не было	10 (30,3)	6 (28,5)	4 (33,3)
1 и более	23 (69,7)	15 (71,5)	8 (66,7)

нуклеиновых кислот использовали детектирующие амплификаторы «DT-96» и «DTprime» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Молекулярно-генетическое исследование микробиоты в эндометриальном биоптате проводили с использованием модифицированного мультиплексного теста на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени («ДНК-Технология», Москва), который позволяет определить количество ДНК искомого микроорганизма в образце, выражаемое в геномных эквивалентах (ГЭ). Количество ГЭ пропорционально количеству клеток микроорганизма. С помощью данного теста проводилась идентификация патогенных бактерий (*Neisseria gonorrhoeae*), простейших (*Trichomonas vaginalis*), внутриклеточных агентов (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*) и вирусов (ВПГ 1/2-го типа), цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6-го типа, вируса Эпштейна–Барр. ВПЧ определяли системой КВАНТ-21 («ДНК-Технология», Москва), выявляющей методом ПЦР в реальном времени ВПЧ высокого онкогенного (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 типы) и низкого (6, 11, 44 типы) онкогенного риска с определением вирусной нагрузки. Определялся как абсолютный результат – количество копий ДНК ВПЧ в образце, так и относительный результат – количество копий ДНК ВПЧ на количество геномной ДНК человека, т.е. с учетом контроля взятия материала.

Гистологическое и ИГХ-исследование. На этапе селекции у всех пациенток морфологически верифицирован ХЭ. Гистологическое исследование проводили по классической методике на микроскопе Olympus CX31 (Япония) при увеличении $\times 100$, $\times 400$. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. Для диагностики ХЭ использовали антитела CD8+ [клон CD 8/144B] в стандартном разведении 1:50; CD20+ [клон L26] в стандартном разведении 1:40; CD4 [клон 4 B12] в стандартном разведении 1:50 и CD138+ [клон M115] в стандартном разведении 1:50 производством Dako Cytomation. Для количественной и качественной оценки экспрессии ингибитора циклинзависимой киназы p16^{ink4a} использовали набор CINtec p16^{ink4a} Histology Kit (Roche, Germany). Степень выраженности ХЭ определяли по совокупности гистологического и ИГХ-исследований (фибропластические изменения, склероз сосудов, мононуклеарная инфильтрация в строме) и количественной оценке комбинации антител цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), В-лимфоцитов (CD20+), Т-хелперов (CD4+), плазмочитов (CD138+) по шкале, разработанной Г.Х. Толибовой и соавт. [11].

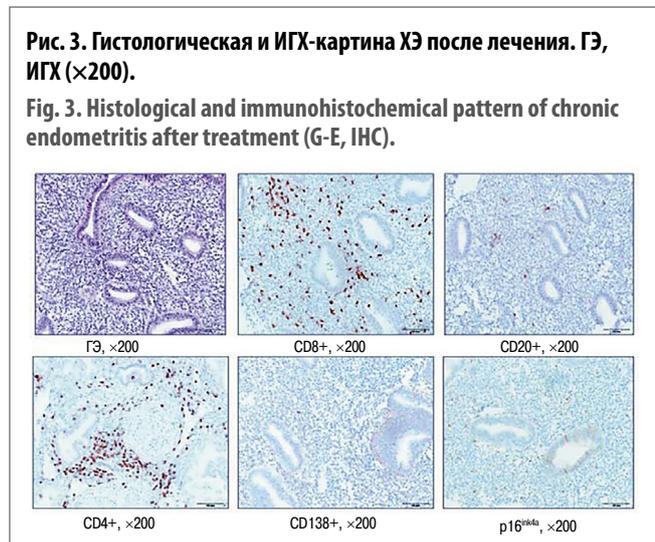
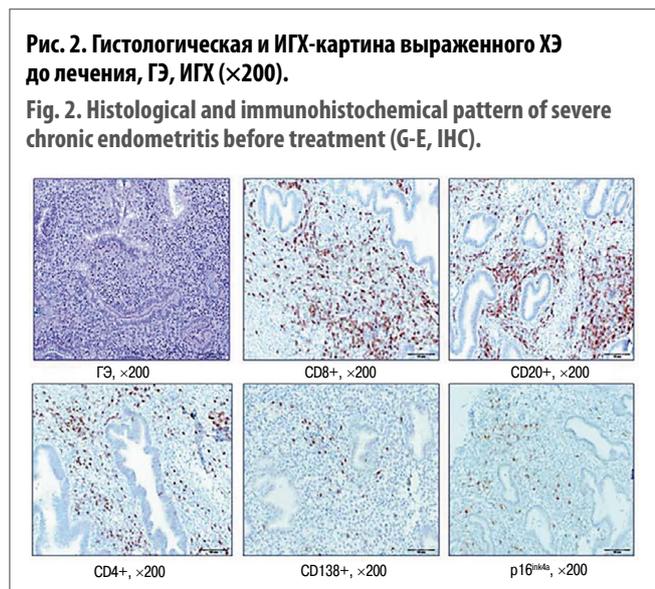
Статистический анализ результатов исследования. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (количество) и относительных (удельный вес/частота в %) данных, количественные – в зависимости от варианта распределения признака (по W-критерию С.С. Шапиро и М. Уилка) в виде среднего значения \pm стандартное отклонение (нормальное распределение) или в виде медианы с границами 25 и 75-го перцентилей (отличное от нормального распределение). Значимость различий проверяли в зависимости от вида распределения с использованием t-теста Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни соответственно. Соотношение частот при расщеплении признаков в группах проводили с использованием критерия хи-квадрат К. Пирсона (χ^2). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Этические правила и нормы. Исследование выполнено в полном соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», Действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи и другими регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации. При соотношении пользы и рисков от введения аллоферона локальным этическим комитетом рекомендовано соотношение пациентов основной и группы сравнения 2:1.

Результаты

Для участия в исследовании из базы данных отобрана в исследование 91 пациентка, из которых 79 согласились на участие в исследовании. По результатам обследования эндометрия у 47 пациенток диагностирован ХЭ. У 33 из них по клиническим критериям установлено тяжелое течение рецидивирующей ГВИ – 6 и более рецидивов в год. У 8 из 33 женщин методом ПЦР был определен ВПЧ в материале эндометрия. Таким образом, в исследование включены 33 пациентки, клиническая и социальная характеристики которых приведены в табл. 1.

Результаты гистологического исследования. Гистологические признаки ХЭ с наличием мононуклеарной инфильтрации, фибропластических изменений стромального компонента верифицированы во всех 33 (70,2%) образцах до начала терапии, при этом в 14 (29,8%) случаях присутствовал перигландулярный фиброз, склероз сосудистой стенки



спиральных артерий и полиморфные фолликулоподобные мононуклеарные инфильтраты. При ИГХ-исследовании эндометрия в 27 (81,8%) случаях верифицирован выраженный ХЭ с 5–8-кратным увеличением цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), В-лимфоцитов и плазмочитов CD138+ (рис. 2). В 6 (18,1%) случаях верифицирован умеренно выраженный ХЭ с 3-кратным увеличением провоспалительных маркеров. Выраженная экспрессия p16^{ink4a} диагностирована во всех биоптатах независимо от степени выраженности ХЭ. В 21 (63,6%) случае верифицирована мультифокальная экспрессия в стромальном компоненте, в 12 (36,3%) случаях экспрессия верифицирована в обоих гистогенетических структурах (железах и стромальном компоненте) эндометрия.

После проведения терапии в основной группе (n=21) гистологическая картина ранней-средней стадии фазы секреции диагностирована в 8 (38,1%) случаях, средняя стадия фазы секреции – в 12 (57,1%), в одном (4,8%) случае верифицирована слабо секреторная трансформация эндометрия. Наличие мононуклеарной инфильтрации диагностировано в 7 (33,3%) случаях в виде диффузно расположенных мононуклеаров. При ИГХ-исследовании верифицировано диагностически значимое (7-кратное) снижение количества провоспалительных маркеров – цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), В-лимфоцитов (CD20+) и плазмочитов в стромальном компоненте эндометрия в 15 (71,4%) случаях

Таблица 2. Показатели ИГХ-исследования эндометрия до и после лечения

Table 2. Endometrial immunohistochemical examination findings before and after treatment

	Основная группа (n=21)		Группа сравнения (n=12)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Степень выраженности ХЭ, абс. (%)</i>				
Выраженный	19 (90,5)	1 (4,8)*	8 (66,7)	7 (58,3)
Умеренный	2 (9,5)	15 (71,4)	4 (33,3)	5 (41,7)
Слабо выраженный	0	5 (23,8)	0	0
<i>Мононуклеарная инфильтрация, абс. (%)</i>				
Есть	10 (47,6)	7 (33,3)	4 (33,3)	3 (25,0)
Нет	11 (52,4)	14 (66,7)	8 (66,7)	9 (75,0)
<i>Экспрессия p16^{ink4a}, абс. (%)</i>				
Есть	21 (100)	14 (66,7)**	12 (100)	11 (91,7)
Нет	0	7 (33,3)	0	1 (8,3)

* $\chi^2=27,586, p<0,001$; ** $\chi^2=6,17, p=0,013$.

(рис. 3). В 6 случаях (28,6%) отмечено 3-кратное снижение экспрессии провоспалительных маркеров. Слабо выраженная мультифокальная экспрессия p16^{ink4a} диагностирована в 14 (66,7%) случаях. Данные динамики проявлений ХЭ в группе сравнения представлены в табл. 2.

Результаты молекулярно-генетического исследования. По данным ПЦР-теста системой «КВАНТ-21» согласно критериям включения в полости матки определялся не менее чем один тип ВПЧ, при этом в двух случаях идентифицировано сочетание 31 и 58 типов ВПЧ, в остальных случаях выделялся только один тип ВПЧ.

При исследовании эндометрия после лечения элиминация ВПЧ диагностирована у 5 (83,3%) пациенток основной группы. У пациенток из группы сравнения (3) элиминации не произошло.

После проведенного противовирусного лечения пациенткам обеих групп проводились протоколы экстракорпорального оплодотворения с антагонистами с переносом «свежих» эмбрионов. В 1-й группе обследованных клиническая беременность наступила у 9 (42,8%) женщин, во 2-й группе – у 3 (25%) женщин.

Обсуждение

В лечении и профилактике репродуктивно важных генитальных инфекций существует назревший, но не решенный вопрос. Связан он с генитальным герпесом (ГГ). Это инфекционный процесс, обусловленный ВПГ 1 и 2-го типов. Эпидемиология данного заболевания чрезвычайно обширна и клинически многообразна.

Источником заражения всегда является инфицированный человек. Передача ВПГ может осуществляться в контакте – бытовым (как прямым, так и не прямым), половым, воздушно-капельным и парентеральным путями (трансплантация органов и тканей, оплодотворение инфицированной донорской спермой).

В гинекологической практике одним из осложнений герпетической инфекции следует считать нарушение репродуктивной функции. Выражается это наиболее часто в привычной потере беременности на фоне патологического состояния эндометрия. Оно выражается в различных морфофункциональных изменениях, в том числе потере рецептивности [12].

В одном из недавних исследований у пациенток с верифицированным ХЭ вирусная интервенция эндометрия обнаружена у 97,3% наблюдаемых женщин, в том числе и ГГ [12].

Клинически герпетический эндометрит чаще проявляет себя во II фазу менструального цикла или во время беременности, что, возможно, обусловлено супрессией Т-клеточного звена иммунитета, обеспечивающей персистенцию ВПГ в эндометрии [13].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, если у пациентки с подозрением на ГГ диагноз подтверждается клинико-лабораторными данными (ПЦР), необходимо начать противовирусную терапию [14]. Она включает анимальные нуклеозиды и иммуномодуляцию.

К настоящему времени накоплены данные, демонстрирующие иммуноопосредованное влияние ВПГ на персистенцию ВПЧ [15]. Прямое взаимодействие данных вирусов представляется маловероятным, так как рассматриваемые инфекционные агенты занимают различные экологические ниши, однако иммунопатологический процесс, вызванный возможным вирусомыделением ВПГ, может поддерживать персистенцию папилломавирусной инфекции [16]. В нашем исследовании сформирована когорта пациенток с рецидивирующей ГВИ, локализованной в области гинеталий, в анамнезе. У части из них (8 пациенток) в полости матки идентифицирован ВПЧ. Данные критерии позволили провести обследование эндометрия на фоне назначения ациклических нуклеозидов как в качестве монотерапии, так и в сочетании с аллофероном в рамках сравнительного рандомизированного исследования.

Необходимость элиминации ВПЧ в рамках прегравидарной подготовки обусловлена способностью ВПЧ активировать иммунологическую агрессию в отношении развивающегося эмбриона, в том числе за счет изменения уровней экспрессии молекул МСН I [17]. Метаанализ 12 исследований, включающих 15 450 женщин, продемонстрировал взаимосвязь между наличием ВПЧ и риском женского бесплодия, при этом по данным 6 исследований с включением 11 869 респондентов установлена значительная корреляция между положительным тестом на ВПЧ и наличием женского бесплодия (отношение рисков 2,33, 95% доверительный интервал 1,42–3,83; $p=0,0008$) [3].

Аллоферон вызывает индукцию синтеза эндогенных интерферонов (ИФН), в основном за счет продукции ИФН- γ , а также активацию цитотоксических Т-клеток CD3+HLA-DR+ даже на фоне снижения абсолютного числа CD3+CD8+ клеток, что важно для реализации противовирусного иммунного ответа. В свою очередь ИФН- γ активирует эффекторные функции нейтрофилов, макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, что заключается в усилении цитотоксичности за счет продуцирования нитрооксидных и супероксидных радикалов, а также противомикробных пептидов. Также ИФН- γ увеличивает экспрессию антигенов МСН I и II классов, что приводит к возрастанию эффективности презентации антигенов и способности распознавания антигенов Т-лимфоцитами и натуральными киллерами [18]. В ряде исследований продемонстрировано, что при использовании Аллокина-альфа происходит эффективное подавление репликации вирусов к 3–6-му месяцу без применения противовирусных средств, что согласуется с клиническими данными об отсутствии рецидивов у пациентов [19].

Накопление научных знаний приводит к осознанию того факта, что существующие режимы противомикробной химиотерапии не всегда являются достаточными для лечения ХЭ и элиминации некоторых патогенов, особенно при персистенции вирусных агентов, которые в процессе эволюционного взаимодействия с макроорганизмом приобрели приспособительные реакции ускользания от иммунного надзора хозяина. Поэтому противомикробная химиотера-

пия не должна заменять комплексный подход с использованием адъювантных методов лечения, к которым относятся иммуномодуляторы. Следует отметить, что начинать лечение аллофероном целесообразно с 1-го дня менструации, т.е. до того момента, когда в обновленном функциональном слое эндометрия начнется повторная контаминация эндометрия вирусами и сформируется В-клеточный ответ [4].

Заключение

Сочетание аллоферона (Аллокин-альфа®) с супрессивной терапией ациклическими нуклеозидами при ХЭ у пациенток с бесплодием, хронической рецидивирующей ГВИ в анамнезе и папилломавирусной инфекцией, выделенной в полости матки, приводит к более высокому удельному весу элиминации ВПЧ из полости матки, достоверно снижает степень выраженности ХЭ и практически в 2 раза увеличивает шансы наступления клинической беременности в протоколах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с тяжелым течением герпесвирусной инфекции.

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. Н.И. Тапильская, Г.А. Садикова, Р.И. Глушаков – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль – выполнение морфологического исследования; А.М. Савичева, О.В. Будилковская, А.А. Крысанова – выполнение молекулярно-генетических исследований; А.М. Гзгзян – редактирование рукописи, координация персонала; О.Н. Беспалова – общее руководство клиническим исследованием.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. N.I. Tapilskaya, G.A. Sadikova, R.I. Glushakov – development of study design, analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript, G.Kh. Tolibova, T.G. Tral – performing a morphological study, A.M. Savicheva, O.V. Budilovskaya, A.A. Krysanova – performing PCR studies, A.M. Gzgzyan – manuscript editing and staff coordination, O.N. Bepalova – general management of clinical research.

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. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» (протокол №115 от 03.02.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (protocol №115 from 03.02.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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.

Литература/References

1. Isagulants M, Krasnyak S, Smirnova O, et al. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection. *Infect Agent Cancer*. 2021;16(1):29. DOI:10.1186/s13027-021-00368-1
2. Muscianisi F, De Toni L, Giorato G, et al. Is HPV the novel target in male idiopathic infertility? A systematic review of the literature. *Front Endocrinol*. 2021;12:643539. DOI:10.3389/fendo.2021.643539
3. Yuan S, Qiu Y, Xu Y, Wang H. Human papillomavirus infection and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(2):229-37. DOI:10.1016/j.rbmo.2019.10.019.
4. Тапильская Н.И., Обьедкова К.В., Крихели И.О., и др. Персистирующая папилломавирусная инфекция в генезе репродуктивных потерь. Перспективы терапии. *Медицинский совет*. 2021;3:8-17 [Tapil'skaya NI, Ob'edkova KV, Krikheli IO, et al. Persistent human papillomavirus infection in the genesis of reproductive losses. Prospects for therapy. *Meditsinskiy sovet*. 2021;3:8-17 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-3-8-17
5. Puente E, Alonso L, Laganà AS, et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250-6. DOI:10.22074/ijfs.2020.5779
6. Farsimadan M, Motamedifar M. The effects of human immunodeficiency virus, human papillomavirus, herpes simplex virus-1 and -2, human herpesvirus-6 and -8, cytomegalovirus, and hepatitis B and C virus on female fertility and pregnancy. *Br J Biomed Sci*. 2021;78(1):1-11. DOI:10.1080/09674845.2020.1803540
7. Тапильская Н.И., Будилова О.В., Крысанова А.А., и др. Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2020;4:72-81 [Tapil'skaya NI, Budilovskaya OV, Krysanova AA, et al. Endometrial microbiota of women with chronic endometritis and idiopathic infertility. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;4:72-81 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.4.72-81
8. Günther V, Otte SV, Freytag D, et al. Recurrent implantation failure – an overview of current research. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(7):584-90. DOI:10.1080/09513590.2021.1878136
9. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002;1(2):15-26 [Tapil'skaya NI. Rol' immunnoi sistemy v patogeneze nevnashivaniia beremennosti. Predposylki dlia farmakologicheskoi korrektsii. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2002;1(2):15-26 (in Russian)].
10. Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Мамедов В.К., Паленый А.И. Эффективность аллоферона в комплексной терапии хронического рецидивирующего папилломавирусного цистита. *Урология*. 2021;4:35-40 [Ibishev KS, Krakhotkin DV, Mamedov VK, Palenyu AI. The effectiveness of alloferon in the complex therapy of chronic recurrent papillomavirus cystitis. *Urologiya*. 2021;4:35-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2021.4.35-40
11. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинко-морфологического исследования. СПб., 2016 [Tolibova GK, Tral' TG, Kleshchev MA. Endometrial'naia disfunktsiia: algoritm kliniko-morfologicheskogo issledovaniia. Saint Petersburg, 2016 (in Russian)].
12. Файзуллина Д.И. Эффективность комплексной терапии хронического эндометрита после неудач ЭКО в анамнезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2019 [Faizullina DI. Effektivnost' kompleksnoi terapii khronicheskogo endometrita posle neudach EKO v anamneze: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2019 (in Russian)].
13. Марченко Л.А., Лушкова И.П. Генитальный герпес и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. *Качество жизни. Медицина*. 2004;3(6):39 [Marchenko LA, Lushkova IP. Genital'nyi herpes i ego vliianie na reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny. *Kachestvo zhizni. Meditsina*. 2004;3(6):39 (in Russian)].
14. Генитальный герпес. Клинические рекомендации. РОДВК, 2016 [Genital'nyi herpes. Klinicheskie rekomendatsii. RODVK, 2016 (in Russian)].
15. Guidry JT, Scott RS. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Res*. 2017;231:139-47. DOI:10.1016/j.virusres.2016.11.002
16. Тапильская Н.И., Воробцова И.Н., Глушаков Р.И. Спонтанный клиренс вируса папилломы человека в результате супрессивной терапии ациклическими нуклеозидами рецидивирующей герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий. *Гинекология*. 2017;19(3):55-61 [Tapil'skaya NI, Vorobtsova IN, Glushakov RI. Spontaneous clearance of the human papilloma virus as a result of suppressive therapy with acyclic nucleosides of a recurrent herpes-viral infection. *Gynecology*. 2017;19(3):55-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_19.3.55-61
17. Carbone L, Conforti A, La Marca A, et al. The negative impact of most relevant infections on fertility and assisted reproduction technology. *Minerva Obstet Gynecol*. 2022;74(1):83-106. DOI:10.23736/S2724-606X.21.04870-3
18. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В., Артёмова О.И. Эффективность применения иммунопротивовирусной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий I степени на фоне папилломавирусной инфекции. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2021;8(3):155-66 [Vinogradova OP, Andreeva NA, Epifanova OV, Artemova OI. Efficacy of immunological antiviral therapy for papillomavirus-associated grade I cervical intraepithelial neoplasia. *Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2021;8(3):155-66 (in Russian)]. DOI:10.17816/2313-8726-2021-8-3-155-166
19. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Овчинникова М.А. Эффективность профилактической гестационной и перинатальной терапии при частом рецидивирующем герпесе с применением цитокиноподобного пептида на прегравидарном возбуждении. *Акушерство и гинекология*. 2020;1:94-102 [Lipatov IS, Tezikov YuV, Ovchinnikova MA. Efficiency of gestational and perinatal pathology prevention with a cytokine-like peptide in frequently recurring herpes at the pregravid stage. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;1:94-102 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.1.94-10

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-иммунологическое обоснование ультразвуковой кавитации в комплексном лечении бесплодия при хроническом эндометрите

Ю.А. Сорокин¹, О.А. Гизингер^{✉2}, В.Е. Радзинский²

¹Центр репродуктивного здоровья АО «Группа Компаний „Медси“», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Обосновать безопасность и эффективность использования кавитированного ультразвуком физиологического раствора для восстановления рецептивности эндометрия, локального иммунного баланса, антиоксидантного статуса у женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) и репродуктивными потерями в анамнезе.

Материалы и методы. Обследованы 50 женщин в возрасте 29,95±7,65 года (min-max 23–38 лет) года с гистологически и иммуногистохимически подтвержденным ХЭ. Контрольную группу составили 45 пациенток без подтвержденных результатами гистохимического исследования ХЭ и отсутствием репродуктивных потерь в анамнезе, страдающих бесплодием грубно-перитонеального генеза, в возрасте 28,98±9,9 года (min-max 23–38 лет). При исследовании использована трансвагинальная эхография органов малого таза. Всем пациенткам проведено гистологическое, иммуногистохимическое исследование материала соскобов эндометрия, включающее определение CD138⁺, CD20⁺, CD56⁺, рецепторов прогестерона (PR) и эстрогена (ER) в строме и железах. В безбелковых фракциях содержимого полости матки методом иммуноферментного анализа изучены цитокины: интерлейкин (ИЛ)-2, 10, 8, фактор некроза опухоли α, ИЛ-1β, интерферон γ, α. Активность факторов липопероксидации и ферментов антиоксидантной системы – каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы – выявлена спектрофотометрическим методом. В процессе лечения применялось орошение полости матки ультразвуковым 0,9% раствором хлорида натрия двукратно по 6 процедур последовательно в течение 3 мес.

Результаты. По данным трансвагинальной эхографии органов малого таза м-эхо до начала лечения составило 6,54±1,2 мм. В течение 3 мес после орошения полости матки ультразвуковым физиологическим раствором отмечено увеличение толщины эндометрия до 9,02 (7,62–10,42) мм в лютеиновую фазу следующего цикла, до 9,34 (8,12–10,56) мм в 2 последующие лютеиновые фазы; отмечена нормализация соотношения ER/PR, уменьшение количества клеток с фенотипом CD138⁺, CD20⁺, CD56⁺ в строме и железах эндометрия; зрелые пиноподии выявлены у 71,25 (67,29–74,46)%, что в 2,95 раза больше, чем до начала терапии – 24,55 (21,43–27,75)%. После лечения отмечено восстановление продукции цитокинов: ИЛ-2, 10, фактора некроза опухоли α, ИЛ-8, 1β, интерферона γ, α, снижение концентрации первичных, вторичных и третичных продуктов липопероксидации, повышение активности ферментов супероксиддисмутазы на 36,98 (32,88–41,18)%, каталазы – на 15,32 (14,13–16,51)%, глутатионпероксидазы – на 12,32 (11,12–14,2)%; $p < 0,005$. Зарегистрировано снижение обсемененности *Streptococcus* spp, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, элиминация *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, увеличение *Lactobacillus* spp.

Заключение. Использование кавитированного физиологического раствора позволяет восстановить структурность эндометрия, нормализует соотношение ER/PR, снижает обсемененность условно-патогенными и патогенными микроорганизмами полости матки, нормализует цитокиновый баланс, содержание прооксидантных и антиоксидантных факторов. Высокая клинико-иммунологическая эффективность позволяет рекомендовать применение кавитированных растворов в комплексном лечении бесплодия у женщин с ХЭ.

Ключевые слова: бесплодие, хронический эндометрит, полость матки, кавитированный раствор

Для цитирования: Сорокин Ю.А., Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Клинико-иммунологическое обоснование ультразвуковой кавитации в комплексном лечении бесплодия при хроническом эндометрите. Гинекология. 2022;24(5):355–361. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201866

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Экспертный эпидемиологический и статистический анализы 2010–2020 гг. показали чрезвычайно высокую распространенность хронического эндометрита (ХЭ) – до 80% – среди женщин возрастной категории 25–40 лет с нарушением репродуктивной функции [1, 2]. М. Zargar и соавт. указывают на корреляцию ХЭ с высокой частотой неудач программ экстракорпорального оплодотворения и репродуктивных потерь в циклах вспомогательных репродуктивных технологий [3]. Медицинская и социальная важность проблемы терапии ХЭ, увеличение груза репродуктивных потерь, сниже-

ние фертильности приводят к необходимости мониторинга, систематизации взглядов на особенности патогенетической, клинико-морфологической картины, диагностических подходов и терапии ХЭ, поскольку имеющиеся на сегодняшний день различия в диагностических критериях [4] затрудняют оценку и систематизацию распространенности ХЭ в популяции [5], а недостаточная доказательная база эффективности методов воздействия на эндометрий требует проведения исследований в данной области.

ХЭ можно охарактеризовать как процесс, в патогенезе которого доказана инфильтрация плазмочитов в стромальную

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гизингер Оксана Анатольевна – д-р биол. наук, проф., проф. каф. микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: OGizinger@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-0155

Сорокин Юрий Александрович – рук. Центра репродуктивного здоровья АО «Группа компаний „Медси“». E-mail: Sorokin.YuA@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0001-9305-323X

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

[✉]Oksana A. Gizinger – D. Sci. (Biol.), Professor, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: OGizinger@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9302-0155

Yury A. Sorokin – Head of the Center for Reproductive Health JSC «Group of Companies „MEDSI“». E-mail: Sorokin.YuA@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0001-9305-323X

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

A clinical and immunological rationale for ultrasonic cavitation use in the complex treatment of infertility in chronic endometritis

Yury A. Sorokin¹, Oksana A. Gizinger^{✉2}, Viktor E. Radzinsky²

¹Center for Reproductive Health JSC «Group of Companies “MEDSI”», Moscow, Russia;

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To prove the safety and efficacy of using the ultrasonic cavitation of saline to restore the endometrial receptivity, local immune balance, and antioxidant status in females with chronic endometritis (CE) and a history of reproductive losses.

Materials and methods. Fifty females aged 29.95±7.65 years (range 23–38 years) with histologically and immunohistochemically confirmed CE were examined. The control group included 45 female patients aged 28.98±9.9 years (range 23–38 years) with infertility of tubal-peritoneal genesis without histochemical studies confirming CE and with no history of reproductive losses. Transvaginal pelvic ultrasound was used in the study. All the patients had histological, immunohistochemical examination of endometrial scrapings, including quantification of CD138⁺, CD20⁺, CD56⁺, progesterone receptors (PR), and estrogen receptors (ER) in the stroma and glands. The following cytokines were measured in protein-free fractions of uterine cavity contents by ELISA: interleukin (IL)-2, IL-10, IL-8, tumor necrosis factor-α, IL-1β, interferon-γ, interferon-α. The activity of lipoperoxidation factors and antioxidant system enzymes (catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase) was detected by spectrophotometry. As a part of the treatment, irrigation of the uterine cavity with sonicated 0.9% sodium chloride solution was applied twice in 6 sessions consecutively within three months.

Results. According to transvaginal pelvic ultrasound, the endometrial thickness before treatment was 6.54±1.2 mm. An increase in endometrial thickness up to 9.02 (7.62–10.42) mm in the luteal phase of the next cycle and up to 9.34 (8.12–10.56) mm in the two subsequent luteal phases was observed within three months after irrigation of the uterine cavity with sonicated normal saline. The normalization of the ER/PR ratio and decrease in CD138⁺, CD20⁺, and CD56⁺ cells in the endometrial stroma and glands were noted. Mature pinopods were revealed in 71.25 (67.29–74.46)% of patients, which is 2.95 times more than the respect value before the treatment, 24.55 (21.43–27.75)%. After treatment, a recovery of cytokine production was noted: IL-2, IL-10, tumor necrosis factor-α, IL-8, IL-1β, interferon-γ, interferon-α; concentration of primary, secondary and tertiary products of lipoperoxidation decreased; superoxide dismutase enzyme activity increased by 36.98 (32.88–41.18)%, catalase by 15.32 (14.13–16.51)%, glutathione peroxidase by 12.32 (11.12–14.2)%; *p*<0,005. Reduced colonization rate of *Streptococcus* spp, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, elimination of *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, and increased of *Lactobacillus* spp. were reported.

Conclusion. Using the cavitated normal saline restores the endometrium structure, normalizes the ER/PR ratio, reduces the colonization by opportunistic and pathogenic microorganisms in the uterine cavity and normalizes the cytokine balance and the content of pro-oxidative and anti-oxidative factors. High clinical and immunological efficacy supports cavitated solutions in the complex treatment of infertility in females with CE.

Keywords: infertility, chronic endometritis, uterine cavity, cavitated solution

For citation: Sorokin YuA, Gizinger OA, Radzinsky VE. A clinical and immunological rationale for ultrasonic cavitation use in the complex treatment of infertility in chronic endometritis. *Gynecology*. 2022;24(5):355–361. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201866

область, нарушение созревания и дифференцировки фибробластов [6], нарушение кровотока, рецептивности клеток стромы и желез эндометрия, дисбаланс субпопуляций Th1- и Th2-лимфоцитов, макрофагов, натуральных киллеров и контролируемых этими клетками цитокинов [1].

Одним из этиологических факторов ХЭ может стать наличие инфекционных агентов бактериальной, вирусной или смешанной природы, взаимодействие антигенных структур которых с факторами колонизационной защиты полости матки и структур эндометрия может приводить к воспалительному процессу. Продолжительный характер последнего может стать причиной иммунных нарушений, пролиферации дифференцировки, сродства и созревания клеток эндометрия. Кроме того, факторы адгезии, колонизации, инвазии, агрессии бактерий способствуют гиперпродукции активных форм кислорода клетками врожденного иммунитета, повышают активность процессов липопероксидации, формируя «оксидативный стресс» в эндометрии. Патогенетические механизмы «оксидативного стресса», значимость отдельных факторов воспалительного ответа требуют дополнительных исследований, выясняющих роль микробных агентов в формировании воспаления, уточнения роли прооксидантных факторов, что может помочь в выборе методов терапии пациенток с бесплодием, поскольку ряд исследователей коллективов (F. Kimura и соавт.) связывают infertility и репродуктивные потери с ХЭ [5, 7]. Комплексные диагностические и терапевтические подходы к лечению ХЭ основываются на анализе данных ультразвукового исследования, гистологических и иммуногистохимических (ИГХ) исследованиях, особенностях клеточных и гуморальных показателей эндометриального иммунитета.

Одним из методов воздействия на эндометрий, повышающих эффективность терапии ХЭ, является обработка полости матки кавитированным (ультразвученным) физиологическим раствором, использование которого приводит к усилению регионарного кровотока, нормализации ряда факторов эндометриального иммунитета [8].

Цель исследования – обосновать безопасность и эффективность ультразвуковой кавитации физиологическим раствором хлорида натрия для восстановления рецептивности эндометрия, локального иммунного баланса, антиоксидантного статуса у женщин с ХЭ.

Материалы и методы

За период с 2020 по 2022 г. проведено открытое проспективное рандомизированное исследование с участием 52 женщин в возрасте 29,95±7,65 года (min-max 23–38 лет) с ХЭ. Контрольную группу составили 45 пациенток в возрасте 28,98±9,9 года (min-max 23–38 лет) без подтвержденного результатами ИГХ ХЭ с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором. Исследование проведено в соответствии с решением Комитета по этике Медицинского института Российского университета дружбы народов (протокол №2 от 25 ноября 2021 г.). Критерии включения в исследование: предоставление письменного информированного согласия и наличие возможности выполнять назначенные процедуры и контрольные исследования, возраст 29,53±6,64 (min-max 25–34) года, наличие лабораторно доказанного ХЭ, гипоплазия эндометрия, толщина эндометрия 6,54±1,2 мм, присутствие фиброзных включений в эндометрии в период предполагаемого «окна имплантации». Критерии исключения из исследования: возраст моложе

Таблица 1. Анамнестические данные женщин с ХЭ
Table 1. Medical history of females with chronic endometritis (CE)

Исследуемый показатель	Женщины с ХЭ (n=52)	Контрольная группа (n=45)
Болезненные менструации	43 (86%)	7 (14); $p < 0,05$, $p = 0,013$
Длительность менструального цикла, дни	29,51 [27,95–31,05]	28,53 [27,38–29,62]; $p < 0,05$, $p = 0,032$
Обильные менструации	35 (67,3%)	17 (37,8%); $p < 0,05$, $p = 0,009$
Внутриматочные вмешательства в анамнезе	30 (57,7%)	10 (22%); $p < 0,05$, $p = 0,012$
Количество эмбриотрансферов	5,5 [4,92–6,08]	0,9 [0,47–1,33]; $p < 0,05$, $p = 0,015$

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–5: отличие по качественным признакам между группами пациенток с ХЭ статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2. Толщина эндометрия, содержание CD138⁺ в строме эндометрия, число ранее проведенных эмбриотрансферов у женщин с эндометритом
Table 2. Endometrial thickness, CD138⁺ content in the endometrial stroma, number of previous embryo transfers in females with endometritis

Исследуемый показатель	Женщины с ХЭ (n=52)	Контрольная группа (n=45)
Толщина эндометрия, мм	6,54 [5,34–7,74]	10,27 [9,12–11,42]; $p < 0,05$, $p = 0,013$
Содержание CD138 ⁺ в строме эндометрия	12,22 [11,07–13,37]	0,5 [0–1]; $p < 0,05$, $p = 0,032$
Число ранее проведенных эмбриотрансферов у женщин	5,5 [4,92–6,08]	2,1 [1,5–2,7]; $p < 0,05$, $p = 0,009$

18 лет и старше 40,92±4,62 года, онкологические заболевания, соматические болезни в стадии декомпенсации, при которых противопоказано вынашивание беременности, бесплодие иного, чем маточного, генеза.

Клинический мониторинг осуществлялся путем описания клинического статуса, включающего: осмотр наружных половых органов, влагалища, шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием трансвагинального датчика, гистологическое и ИГХ-исследование эндометрия, полученного путем аспирационной биопсии. Последующее лечение и наблюдение за пациентками проведено в амбулаторных условиях, на базе центра репродуктивного здоровья Клинико-диагностического центра «Медси» на Солянке, АО «Группа компаний „Медси“». Технология лечения предусматривала орошение полости матки ультразвуковым 0,9% раствором хлорида натрия двукратно по 6 процедур последовательно в течение 3 мес.

Для ультразвуковой кавитационной терапии использован комплекс «Фотек АК-100-25 с внутриматочным наконечником». Сертификат соответствия «Фотек АК-100-25» №РОСС. RU ИМ 28.В00512 (с приложением), выданный органом по сертификации ООО «Профессиональное Сертификационное Агентство» ISO 9001:2008 и ISO 13485:2003 на основании регистрационного удостоверения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития №ФС 01032005/1551-05 (Екатеринбург, Россия) [9]. Скорость инфузии физиологического раствора – 60–70 мл/мин, частота ультразвуковых колебаний – 25 кГц, объем инфузии на одну процедуру – 200–300 мл при длительности процедуры 5 мин.

Контрольная аспирационная биопсия эндометрия с дальнейшим ИГХ-исследованием выполнена в день предполагаемого «окна имплантации», определяемого по результатам лабораторных исследований в следующем цикле после окон-

чания лечения. ИГХ-исследование проводили на серийных парафиновых срезах стромы и желез эндометрия с использованием двухэтапного стрептавидин-биотин-пероксидазного метода с демаскировкой антигена и применением набора моноклональных и поликлональных антител. Результаты рецепторной реакции к эстрогенам и прогестеронам идентифицированы по ядерному или мембранно-ядерному окрашиванию и расчету соотношения окрашенных клеток. Экспрессия рецепторов CD20⁺, CD56⁺, CD138⁺ оценена путем подсчета клеток с положительными пероксидазными и биотиновыми метками (просмотр 11±1 поля зрения светового микроскопа). Содержание цитокинов интрейлина (ИЛ)-2, 10, 8, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), ИЛ-1β, интерферона (ИФН)-γ, α в безбелковых фракциях содержимого полости матки исследовано методом ИФА (диагностические тест системы НПО «Вектор», Новосибирск, Россия). Анализ факторов липопероксидации и ферментов антиоксидантной системы эндометрия проводили спектрофотометрическим методом. Изучены показатели перекисного окисления липидов изопропанол- и гептан-растворимых первичных (диеновых конъюгатов), вторичных (кетодиенов) и конечных продуктов (сопряженных триенов) и активность ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы. Исследование микроорганизмов в биоптате эндометрия проведено методом молекулярно-биологического тестирования с помощью полимеразно-цепной реакции с использованием диагностического набора «Фемофлор-16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва).

Размер выборки, представленный в исследовании, предельно не рассчитывался, нулевая гипотеза отвергалась при $p > 0,05$. Все данные, полученные во время исследования, подвергнуты статистической обработке (программа Statistica 8.0 for Windows). Для проверки количественных показателей на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова, при отсутствии данных за нормальное распределение достоверность различий между показателями группы контроля и сравнения определяли с применением критерия Манна–Уитни, уровень статистической значимости при $p < 0,05$ позволял принять различия между группами как достоверные.

Результаты

Анализ анамнестических данных выявил наличие у 48 (92,30%) женщин с ХЭ болезненных и обильных менструаций. Средний возраст менархе в группе сравнения составил 12,00±0,51 года, в группах женщин с ХЭ – 12,53±0,11 года. Заболевания воспалительного генеза регистрировались во всех сравниваемых группах, более высокая частота выявлена у пациенток с ХЭ, лечение по поводу заболеваний, передающихся половым путем, получали 29 (55,7%) пациенток с ХЭ (табл. 1).

На момент обследования выявлены нарушения менструального цикла у 10 (19,2%) женщин с ХЭ и у 5 (11,1%) женщин контрольной группы, разница между показателями была достоверна; $p < 0,05$. Толщина эндометрия до лечения и число безрезультативных переносов эмбрионов в полость матки после ранее проведенной процедуры экстракорпорального оплодотворения представлены в табл. 2.

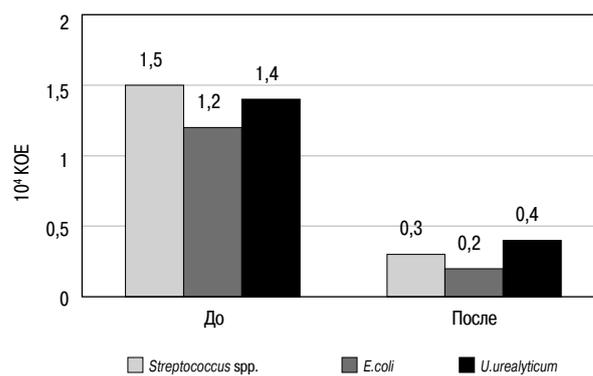
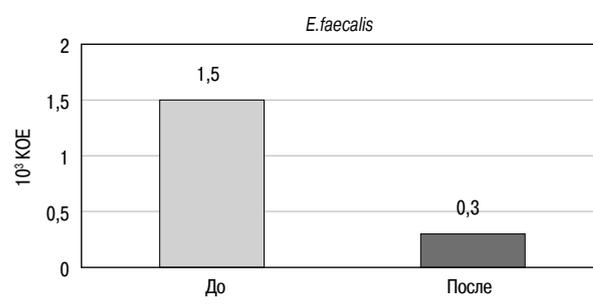
Проведенная терапия с использованием кавитированного физиологического раствора (КФР) выявила достоверные позитивные изменения соотношения рецепторов эстрогенов (ER) и рецепторов прогестерона (PR), уменьшение количества клеток с фенотипом CD138⁺, CD20⁺, CD56⁺ в строме и железах эндометрия, повышение количества зрелых пиноподий (табл. 3).

Таблица 3. Показатели экспрессии маркеров рецепции эндометрия у женщин с ХЭ при лечении с использованием кавитированного 0,9% раствора хлорида натрия**Table 3. Expression of endometrial receptor markers in females with CE during treatment with cavitated 0.9% sodium chloride solution**

Исследуемый показатель	Женщины с ХЭ (n=52)		Контрольная группа (n=45)
	до лечения	после лечения	
ER в строме эндометрия	115,09 [112,33–117,85]	109,47 [107,79–111,15]; $p < 0,05$, $p = 0,011$	97,44 [96,21–98,67]; $p < 0,05$, $p = 0,013$
ER в железах эндометрия	219,23 [217,8–220,66]	208,68 [206,14–211,22]; $p < 0,05$, $p = 0,021$	196,13 [194,14–198,12]; $p < 0,05$, $p = 0,012$
PR в строме эндометрия	261,73 [260,71–262,75]	267,23 [266,14–268,32]; $p < 0,05$, $p = 0,031$	263 [261,44–264,56]; $p < 0,05$, $p = 0,017$
PR в железах эндометрия	210,13 [209,01–211,25]	231,18 [230,01–232,35]; $p < 0,05$, $p = 0,013$	233,14 [231,71–234,57]; $p < 0,05$, $p = 0,015$
ER/PR в строме эндометрия	0,41 [0,28–0,54]	0,31 [0,2–0,42]; $p < 0,05$, $p = 0,011$	0,33 [0,24–0,42]; $p < 0,05$, $p = 0,013$
ER/PR в железах эндометрия	1,54 [1,45–1,63]	1,03 [0,96–1,1]; $p < 0,05$, $p = 0,012$	1,06 [0,96–1,16]; $p < 0,05$, $p = 0,014$
CD20 ⁺ в строме эндометрия	18,11 [17,01–19,21]	3,89 [2,92–4,86]; $p < 0,05$, $p = 0,016$	0,99 [0,84–1,14]; $p < 0,05$, $p = 0,015$
CD20 ⁺ в железах эндометрия	5,56 [4,65–6,47]	2,18 [1,99–2,37]; $p < 0,05$, $p = 0,017$	2,87 [2,31–3,43]; $p < 0,05$, $p = 0,012$
CD56 ⁺ в строме эндометрия	31,89 [30,82–32,96]	46,45 [45,23–47,67]; $p < 0,05$, $p = 0,011$	48,01 [47,03–48,99]; $p < 0,05$, $p = 0,013$
CD56 ⁺ в железах эндометрия	5,14 [4,89–5,39]	15,23 [14,78–15,68]; $p < 0,05$, $p = 0,017$	13,56 [12,78–14,34]; $p < 0,05$, $p = 0,016$
CD138 ⁺ в строме эндометрия	12,22 [12,03–12,41]	5,45 [5,29–5,61]; $p < 0,05$, $p = 0,015$	0 [0–0]; $p < 0,05$, $p = 0,0001$
CD138 ⁺ в железах эндометрия	10,07 [8,74–11,40]	3,95 [3,30–4,60]; $p < 0,05$, $p = 0,015$	0 [0–0]; $p < 0,05$, $p = 0,0001$

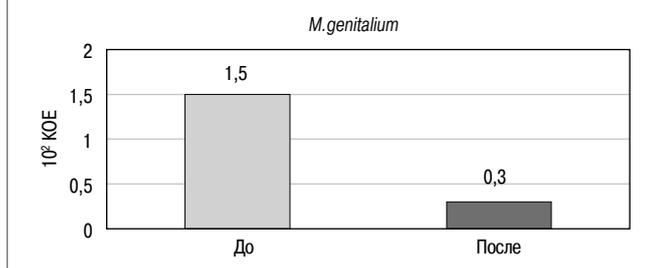
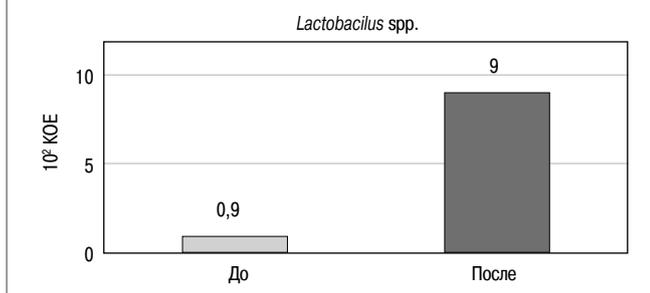
Анализ морфологической картины эндометрия до и после терапии с применением орошения полости матки КФР выявил достоверные позитивные изменения по содержанию зрелых пиноподий. По данным световой микроскопии после лечения у 71,2% женщин определялись зрелые пиноподии, что было в 2,95 раза больше, чем до начала терапии (24,55%). Анализ ИГХ-картины в железах и строме эндометрия выявил особенности, свидетельствующие о гипореактивном характере процесса. Ключевой показатель ХЭ – экспрессия CD138⁺ в строме и железах – в ходе терапии с использованием КФР претерпевал изменения: при обработке полости матки КФР отмечалось снижение CD138⁺ в строме в 2,24 раза, снижение CD138⁺ в железах – в 2,55 раза. Зарегистрированные изменения PR и ER при ХЭ после терапии имели тенденцию к нормализации. До начала терапии уровень экспрессии ER в строме имплантационного эндометрия составил 115,09 (112,89–117,85) балла, после лечения – 109,47 (107,79–111,15) балла; $p < 0,05$; $p = 0,04$, контроль 97,44 (96,21–98,67); $p < 0,05$; $p = 0,013$. Дисбаланс соотношения ИГХ-маркеров воспаления эндометрия на фоне снижения коэффициента PR/ER в 2,35 раза является свидетельством того, что на уровне эндометрия протекает цепь патогенетических событий [10], устранить которые возможно с использованием метода орошения КФР полости матки (см. табл. 2). Взаимоотношение микроорганизмов в полости матки и эндометрии вносит вклад в функционирование эндометрия, процесс адгезии [6], имплантации плодного яйца [11]. В проведенном нами исследовании спектр микробной обсемененности эндометрия женщин с ХЭ был представлен как патогенной, так и условно-патогенной микрофлорой. Качественным и количественным преимуществом обладали условно-патогенные микроорганизмы. Численность обнаруженных в эндометрии микроорганизмов: *Streptococcus* spp. [1,5 (1,3–1,7) × 10⁴ КОЕ/мл], *Mycoplasma genitalium* [1,35 (1,34–1,36) × 10² КОЕ/мл], *Enterococcus faecalis* [1,5 (1,3–1,7) × 10³ КОЕ/мл], *Escherichia coli* [1,2 (1,0–1,4) × 10⁴ КОЕ/мл], *Ureaplasma urealyticum* [(1,4 ± 0,2) × 10⁴ КОЕ/мл], содержание *Lactobacillus* не превышало 0,9 (0,7–0,11) × 10² КОЕ/мл. У женщин, включенных в исследование, антигенов вирусов не обнаружено. Полученные результаты согласуются с уже имеющимися данными и позволяют предположить роль бактериальных агентов в активации факторов врожденного и адаптивного иммунитета, выработке сигнальных молекул адгезии ICAM и провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ФНО-α, ИЛ-1β [8].

После орошения полости матки КФР у 99,9 ± 0,2% женщин не выявлены патогенные микроорганизмы, числен-

Рис. 1. Содержание *Streptococcus* spp., *E. coli*, *U. urealyticum* в полости матки до и после лечения с применением КФР.**Fig. 1. Colonization of the uterine cavity by *Streptococcus* spp., *E. coli*, *U. urealyticum* before and after treatment with cavitated normal saline (CNS).****Рис. 2. Содержание *E. faecalis* в полости матки до и после лечения с применением КФР.****Fig. 2. Colonization of the uterine cavity by *E. faecalis* before and after treatment with CNS.**

ность условно-патогенных микроорганизмов не превышала 10² КОЕ/мл, количество *Lactobacillus* spp. повысилось на порядок и составило 0,5 (0,4–0,6) × 10³ КОЕ/мл, что доказывает кондиционирующие эффекты КФР в отношении элиминации патогенных микроорганизмов, увеличения *Lactobacillus* spp. (рис. 1–4).

Одним из показателей иммунного дисбаланса в полости матки является нарушение концентрации оппозитных

Рис. 3. Содержание *M. genitalium* в полости матки до и после лечения с применением КФР.**Fig 3. Colonization of the uterine cavity by *M. genitalium* before and after treatment with CNS.****Рис. 4. Содержание *Lactobacillus* spp. в полости матки до и после лечения с применением КФР.****Fig. 4. Colonization of the uterine cavity by *Lactobacillus* spp. before and after treatment with CNS.**

групп цитокинов ИЛ-2, 10, 8, 10, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ , α (табл. 4).

В ходе исследования проанализирована концентрация цитокинов ИЛ-2, 10, 8, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИФН- γ у женщин с ХЭ в динамике терапии с использованием кавитированного 0,9% раствора хлорида натрия, рассчитаны показатели соотношений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: ИФН- γ /ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10, ФНО- α /ИЛ-10, ИЛ-1 β /ИЛ-10. Выявлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов – эффекторов и участников запуска иммунного ответа [10]. Их повышенный уровень и дисбаланс в сторону выработки цитокинов Th1-профиля способствует усилению

выраженности системных и локальных проявлений воспаления, способствуя формированию рецидива. У больных с ХЭ выявлено снижение концентрации ИЛ-2 относительно контрольных показателей на 41%. Учитывая патогенетическую роль ИЛ-2 как регуляторного цитокина, участвующего в активации каскада провоспалительных реакций, пролиферации и дифференцировке Т-лимфоцитов [11], становится очевидной оценка соотношения между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами ИЛ-2/ИЛ-10, ИФН- γ /ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10, ФНО- α /ИЛ-10, ИЛ-1 β /ИЛ-10, соотношение оппозитных групп цитокинов достоверно отличалось от референсных показателей, что свидетельствует о дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов, нарушении цитокиновой регуляции – возможном триггере «оксидативного стресса» в эндометрии. Соотношение ФНО- α /ИЛ-10 было повышено в 1,32 раза, ИФН- γ /ИЛ-10 – снижено в 3,12 раза, ИЛ-8/ИЛ-10 – повышено в 1,68 раза, соотношение ИЛ-1 β /ИЛ-10 повышено в 1,17 раза по сравнению с контрольными и значениями после лечения. Орошение полости матки КФР уменьшает выраженность воспалительного ответа, восстанавливает баланс оппозитных цитокинов (см. табл. 4). Нарушение иммунного баланса может стать частью механизма процессов активации свободнорадикального окисления в эндометрии. В условиях воспалительной реакции активные формы кислорода, вырабатываемые фагоцитами в процессе кислородзависимого метаболизма, высвобождаются, формируя патологические изменения, итогом которых может быть «оксидативный стресс», приводящий к структурной дезорганизации клеток, усилению процессов перекисидации фосфолипидов клеточных мембран [12].

В исследовании активность процессов перекисидного окисления липидов изучена по концентрации первичных, вторичных и конечных продуктов перекисидного окисления липидов в гептановой и изопропанольной фракциях липидного экстракта содержимого полости матки. В гептановой фракции фенольного экстракта концентрация первичных продуктов перекисидного окисления липидов (диеновых конъюгатов) была выше на 12,27%, чем в контроле ($p=0,0012$), содержание вторичных продуктов перекисидного окисления липидов (кетодиенов) – выше на 14,86% ($p=0,0022$), сопряженных триенов – выше на 18,23%, чем референсные значения в контрольной группе, что свидетельствует об усилении процессов липоперекисидации клеточных мембран. В изопропанольной фракции липидного экстракта количество диеновых конъюгатов

Таблица 4. Показатели локального содержания цитокинов у женщин с ХЭ в динамике терапии с использованием кавитированного 0,9% раствора хлорида натрия**Table 4. Local cytokine levels in females with CE during therapy with cavitated 0.9% sodium chloride solution**

Исследуемый показатель	Женщины с ХЭ и репродуктивными потерями в анамнезе (n=52)		Контрольная группа (n=45)
	до лечения	после лечения	
ИЛ-2, пг/мл	1,25 [1,13–1,37]	2,99 [2,54–3,44]; $p<0,05$, $p=0,017$	3,09 [2,91–3,27]; $p<0,05$, $p=0,002$
ИЛ-10, пг/мл	1,03 [0,69–1,37]	2,22 [1,99–2,45]; $p<0,05$, $p=0,013$	2,94 [2,72–3,16]; $p<0,05$, $p=0,001$
ИФН- γ , пг/мл	6,03 [4,25–6,81]	3,23 [3,04–3,42]; $p<0,05$, $p=0,009$	10,96 [9,97–11,95]; $p<0,05$, $p=0,0012$
ИЛ-8, пг/мл	17,06 [15,82–18,3]	5,32 [4,65–5,99]; $p<0,05$, $p=0,01$	1,97 [1,07–2,87]; $p<0,05$, $p=0,0015$
ФНО- α , пг/мл	2,75 [1,42–4,08]	1,93 [1,67–2,19]; $p<0,05$, $p=0,017$	1,48 [1,29–1,67]; $p<0,05$, $p=0,0017$
ИЛ-1 β , пг/мл	7,65 [6,3–8,98]	2,65 [2,43–2,87]; $p<0,05$, $p=0,003$	1,22 [0,99–1,45]; $p<0,05$, $p=0,0014$
ИФН- α , пг/мл	1,99 [1,78–2,2]	2,18 [1,97–2,39]; $p<0,05$, $p=0,013$	2,14 [1,98–2,3]; $p<0,05$, $p=0,001$
ФНО- α /ИЛ-10	0,41 [0,39–0,43]	0,31 [0,22–0,4]; $p<0,05$, $p=0,009$	0,29 [0,25–0,33]; $p<0,05$, $p=0,0011$
ИЛ-2/ИЛ-10	1,21 [1,02–1,4]	1,31 [1,17–1,45]; $p<0,05$, $p=0,005$	1,05 [1,94–1,16]; $p<0,05$, $p=0,0026$
ИФН- γ /ИЛ-10	0,89 [0,74–1,04]	1,43 [1,32–1,54]; $p<0,05$, $p=0,009$	2,78 [2,61–2,95]; $p<0,05$, $p=0,01$
ИЛ-8/ИЛ-10	2,53 [1,97–3,09]	1,56 [1,41–1,71]; $p<0,05$, $p=0,002$	1,51 [1,43–1,59]; $p<0,05$, $p=0,018$
ИЛ-1 β /ИЛ-10	0,51 [0,33–0,69]	0,31 [0,16–0,46]; $p<0,05$, $p=0,001$	0,31 [0,14–0,48]; $p<0,05$, $p=0,013$

Таблица 5. Активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы у женщин с ХЭ в динамике терапии с использованием кавитированного 0,9% раствора хлорида натрия**Table 5. Activity of antioxidant enzymes: superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase in females with CE during therapy with cavitated 0.9% sodium chloride solution**

Исследуемый показатель	Женщины с ХЭ (n=52)		Контрольная группа (n=45)
	до лечения	после лечения	
Супероксиддисмутазы, ЕД/мл	0,86 [0,76–0,96]	1,22 [1,03–1,41]; $p < 0,05$, $p = 0,012$	1,54 [1,22–1,86]; $p < 0,05$, $p = 0,024$
Каталаза, мкат/л	4,19 [3,85–4,53]	8,27 [7,28–9,26]; $p < 0,05$, $p = 0,014$	10,24 [10,0–10,48]; $p < 0,05$, $p = 0,017$
Глутатионпероксидаза, ЕД/мл	1,11 [0,99–1,23]	1,98 [1,82–2,14]; $p < 0,05$, $p = 0,016$	1,56 [1,26–1,86]; $p < 0,05$, $p = 0,021$

оказалось выше на 16,7%, чем в контроле, кетодиенов – на 25,28%, сопряженных триенов – на 27,39%. Таким образом, у женщин с ХЭ выявлено нарушение процессов тканевой липопероксидации.

Важность изучения ферментов антиоксидантной системы супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы продиктована их ролью в поддержании баланса между процессами перекисного окисления липидов и защите от оксидативного стресса (табл. 5).

Содержание фермента супероксиддисмутазы до начала лечения было в 1,81 раза ниже, чем в контроле. В процессе воздействия кавитированным ультразвуковым раствором активность фермента супероксиддисмутазы повысилась в 1,42 раза, достигнув значения 1,22 (1,03–1,41) ЕД/мл. По активности фермента каталазы зарегистрированы однонаправленные изменения; до начала лечения активность каталазы была в 2,44 раза ниже, чем в контроле; $p < 0,05$, $p = 0,017$, в процессе терапии содержание каталазы повысилось в 1,97 раза по отношению к начальным показателям; позитивная динамика наблюдается в изменении активности фермента глутатионпероксидазы. Изменения активности антиоксидантной системы при снижении концентрации факторов липопероксидации в полости матки демонстрируют прооксидантные возможности ультразвукового физиологического раствора.

Обсуждение

Выявленное у пациенток с ХЭ нарушение нормального количества ER и PR, цитокиновый дисбаланс, преобладание факторов липопероксидации над антиоксидантными факторами могут приводить к нарушению метилирования белков промоторов НОХА 10, НОХА 11, экспрессия которых в рамках физиологической активности нужна для адекватной рецептивности эндометрия. Важность этого заключения связана с тем, что у пациенток с гипоплазией эндометрия обнаруживается снижение активности НОХА 10, НОХА 11 и, как следствие, имплантационные неудачи, что отмечают в исследовании Y. Negishi и соавт. [13]. Персистенция в слизистой матки энтерококков, кишечной палочки при гипопластическом макротипе ХЭ сочеталась со снижением экспрессии рецепторов стероидных гормонов в железах и строме эндометрия. Выявленные нарушения диктуют необходимость лечебных мероприятий с учетом наличия вышеуказанных факторов. Анализ клинических и лабораторных показателей по влиянию кавитированных растворов при лечении бактериальных инфекций, инфекционных процессов смешанной (бактериально-вирусной, микотической) природы [14, 15], эндометритов различной этиологии показал, что низкочастотный ультразвук обладает эффектом воздействия на функциональную активность клеток, осуществляющих иммунобиологический надзор, способен влиять на процессы регенерации и рецептивности эндометрия, нивелировать последствия дисбаланса прооксидантных факторов [16]. Важность коррекции иммунных нарушений при ХЭ состоит в том, что в патогенезе нарушений репродуктивной функции женщин с ХЭ фигури-

руют иммунные механизмы, способствующие формированию оксидативного стресса, снижающие имплантационный потенциал эндометрия и препятствующие успешному развитию беременности. Нарушение иммунного баланса, связанного с присутствием патогена в эндометрии, может стать частью патогенетического механизма процессов активации свободнорадикального окисления в эндометрии [17]. Аномальный синтез цитокинов и экспрессия цитокинов могут нарушать иммунную толерантность эндометрия к эмбриону и изменять проницаемость сосудов эндометрия, потенциально нарушая жизнеспособность эмбриона и инвазию трофобласта [18]. Цепь представленных взаимообусловленных событий характеризует особенность факторов влияния эндометриального иммунитета на метаболические нарушения, связанные с изменением целостности мембран иммунцитов [19].

Результаты исследования выявили прирост продуктов перекисления липидов в гептановой и изопропанольной фракциях липидного экстракта содержимого полости матки, что приводит к накоплению продуктов перекисного окисления липидов, повышает риск возникновения оксидативного стресса. Воспалительный процесс и оксидативные нарушения влияют на экспрессию ER, CD20⁺, CD56⁺, CD138⁺ в стромальном и железистом компоненте эндометрия у женщин с ХЭ [20]. В основе провоспалительных эффектов воздействия кавитированным раствором лежит процесс механического некролиза [15], снижения антигенной нагрузки, микробной контаминации, восстановления баланса оппозитных групп цитокинов и рецептивности. Лечение ХЭ с применением кавитированных растворов является эффективным способом преодоления оксидативных нарушений и регуляции иммунного баланса.

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. Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства ФГАОУ ВО РУДН.

Funding source. This study was supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Program.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Медицинского института Российского университета дружбы народов (протокол №2 от 25.11.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of RUDN University (protocol №2 from 25.11.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

- Puente E, Alonso L, Laganà AS, et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250-6. DOI:10.22074/ijfs.2020.5779
- Song D, Feng X, Zhang Q, et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(1):78-83. DOI:10.1016/j.rbmo.2017.09.008
- Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, et al. Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(1):116-21. DOI:10.1016/j.jmig.2019.02.016
- Liu Y, Chen X, Huang J, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018;109:832-39. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.01.022
- Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951-60. DOI:10.1111/jog.13937
- Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токар Л.Р., и др. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите. *Гинекология*. 2020;22(6):24-8 [Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR, et al. The scattered puzzle effect: implantation disorders in chronic endometritis. *Gynecology*. 2020;22(6):24-8 (in Russian)]. DOI:10.31088/CEM2020.9.2.16-25
- Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nikas Y, et al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):197. DOI:10.1186/s12905-018-0688-8
- Радзинский В.Е., Глухов Е.Ю. Кавитированные растворы в репродуктивной медицине. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017 [Radzinskij VE, Gluhov EYu. Kavirovannyye rastvory v reproduktivnoi meditsine. Moscow: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2017 (in Russian)].
- Wicherek L. The role of the endometrium in the regulation of immune cell activity. *Front Biosci*. 2008;13:1018-35. DOI:10.2741/2740
- Князева Е.А., Кузнецова М.В., Бурменская О.В., и др. Экспрессия генов MSX1, HOXA11 и TP53I3 в эндометрии, связанная с наступлением беременности после неоднократных неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. *Гинекология*. 2020;22(1):23-8 [Knyazeva EA, Kuznetsova MV, Burmenskaya OV, et al. Expression of the MSX1, HOXA11, and TP53I3 genes in the endometrium is associated with the onset of pregnancy in patients with repeated failed in vitro fertilisation attempts and tubal-peritoneal infertility factor. *Gynecology*. 2020;22(1):23-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.1.200028
- Abbas AK, Trotta ER, Simeonov D, et al. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol*. 2018;3(25):eaat1482. DOI:10.1126/sciimmunol.aat1482
- Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., и др. Тканевые и молекулярные эффекты кавитированных растворов в восстановлении показателей рецептивности эндометрия у пациенток с маточной формой бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2017;5:273-280 [Melkozherova OA, Bashmakova NV, Chistiakova GN, et al. Tissue and molecular effects of the cavitated solution in the endometrial receptivity rehabilitation of patients with the uterine infertility. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(5):73-83 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201723573-83
- Negishi Y, Shima Y, Takeshita T, Morita R. Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation. *Immunol Med*. 2021;44(2):98-115. DOI:10.1080/25785826.2020.1809951
- Семенова И.В., Гизингер О.А., Зиганшина Т.А., и др. Влияние ультразвуковых воздействий на факторы антимикробной резистентности при микоплазменной инфекции генитального тракта у женщин репродуктивного возраста. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2012;2:23-7 [Semenova IV, Gizinger OA, Ziganshina OR, et al. The influence of ultrasonic radiation on the factors of antimicrobial resistance in the women of reproductive age presenting with mycoplasma infection of the urogenital tract. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*. 2012;2:23-7 (in Russian)].
- Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Сумеркина В.А. Функциональная активность нейтрофилов и локальные проявления окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа в раннем послеоперационном периоде. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(2):40-5 [Gizinger OA, Korkmazov AM, Sumerkina VA. Functional activity of neutrophils and local manifestations of oxidative stress in the mucous membrane of the nasal cavity in the early postoperative period]. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2019;84(2):40-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20198402140
- Montoya-Estrada A, Coria-García CF, Cruz-Orozco OP, et al. Increased systemic and peritoneal oxidative stress biomarkers in endometriosis are not related to retrograde menstruation. *Redox Rep*. 2019;24(1):51-5. DOI:10.1080/13510002.2019.1632603
- Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(12):2897-911. DOI:10.1007/s10815-020-01955-8
- Ершова И.Е., Краснополяская К.В., Оразов М.Р., Лагутина Е.В. Сопутствующие эстрогензависимые заболевания и состояние овариального резерва у включаемых в программы экстракорпорального оплодотворения пациенток с тяжелым перитонеальным эндометриозом. *Гинекология*. 2021;23(5):386-91 [Ershova IYu, Krasnopolskaia KV, Orazov MR, Lagutina EV. The concomitant estrogen-dependent diseases and the ovarian reserve condition for patients with severe peritoneal endometriosis, included in the vitro fertilization programmes. *Gynecology*. 2021;23(5):386-91 (in Russian)]. DOI:10/26442/20795696/2021.5.201058
- Radzinsky VE, Kostin IN, Petrov YA, et al. Diagnostic significance of chronic endometritis macrotypes differentiation among women with reproductive losses. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(sup1):36-40. DOI:10.1080/09513590.2017.1399697
- Омарпашаева М.И., Дикке Г.Б., Абусева З.А., Хашаева Т.Х.-М. Восстановление рецептивности эндометрия у женщин после несостоявшегося выкидыша. *Акушерство и гинекология*. 2019;1:109-13 [Omarpashaeva MI, Dikke GB, Abusueva ZA, Khashaeva TKH-M. Endometrial receptivity restoration in women after a missed miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;1:109-13 (in Russian)]. DOI:10.18565/AIG2019/1-109-116.

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022

Подходы к ведению пациенток с атрофическим вариантом течения склеротического лишена вульвы

Е.В. Колесникова^{✉1}, А.В. Жаров^{1,2}, Г.А. Пенжоян¹, Н.В. Мингалева¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Аннотация

Цель. Оптимизировать подходы к диагностике и тактике ведения женщин с атрофическим вариантом течения склеротического лишена (СЛ) вульвы.

Материалы и методы. Обследованы 58 пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы от 20 до 70 лет. Контроль – 30 условно-здоровых женщин 20–70 лет. Атрофический вариант течения СЛ установлен на основании субъективных (сухость и дискомфорт в области вульвы, поверхностная вульводина и диспареуния, легкий зуд) и объективных симптомов (выраженная атрофия тканей наружных половых органов вплоть до аплазии малых половых губ и клитора, стеноз влагалища, минимальная гипопигментация, отсутствие склероза). Определяли уровни цитокинов интерлейкина (ИЛ)-20, 23, 10, фактора некроза опухоли α , интерферона γ в периферической крови пациенток до и после иммунотерапии дезоксирибонуклеатом натрия.

Результаты. У всех больных отмечалось быстрое уменьшение малых половых губ и клитора, истончение дермы и эпидермиса с их легкой травматизацией, способствующей присоединению вторичной инфекции и образованию синехий вплоть до полного сращения влагалища. Для атрофического варианта СЛ наиболее характерно возрастание ИЛ-23 (19,01 [18,0; 38,5] относительно контроля 16,6 [12,98; 20,71]), снижение уровней фактора некроза опухоли α в 2,7 раза ($p < 0,03$), интерферона γ и ИЛ-20. Установлена иммуномодулирующая и клиническая эффективность дезоксирибонуклеата натрия. Выраженная вульводина до лечения отмечалась у 29 (50%) пациенток, после терапии – ни у одной пациентки (0%); 44 (75,8%) пациентки после лечения отметили полное отсутствие поверхностной вульводины, а до лечения пациентки без жалоб на вульводинию отсутствовали (0%). Легкий зуд до лечения отмечали 20 (40%) пациенток, после лечения – 2 (3,4%) пациентки. С учетом показателей цитокинов применение топических глюкокортикоидов при атрофическом варианте течения СЛ нецелесообразно, может привести к усугублению атрофии и иммуносупрессии, способствуя развитию вторичной инфекции.

Заключение. Выявленные различия в содержании цитокинов у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы подтверждают рациональность клинической классификации СЛ по вариантам течения, обосновывают целесообразность их использования для диагностики СЛ и контроля эффективности иммунотерапии, а также предполагают дифференцированный подход к лечению различных вариантов течения СЛ с учетом влияния применяемых лекарственных средств на цитокиновый статус.

Ключевые слова: склеротический лишень, лишай вульвы, атрофия вульвы, цитокины, иммунотерапия

Для цитирования: Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В. Подходы к ведению пациенток с атрофическим вариантом течения склеротического лишена вульвы. Гинекология. 2022;24(5):362–368. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201898

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Management of patients with the atrophic variant of vulvar lichen sclerosis

Ekaterina V. Kolesnikova^{✉1}, Alexandr V. Zharov^{1,2}, Grigory A. Penzhoyan¹, Natalia V. Mingaleva¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia

Abstract

Aim. The objective is to optimize the diagnosis and management of the atrophic variant of the vulvar lichen sclerosis (LS).

Materials and methods. We examined 58 female patients from 20 to 70 years old with the atrophic variant of the vulvar LS. The control group included 30 deemed healthy females 20–70 years old. The atrophic variant of LS was diagnosed based on symptoms (dryness and discomfort in the vulva, superficial vulvodynia and dyspareunia, mild itching) and signs (marked atrophy of the external genitalia tissue up to aplasia of the labia minora and clitoris, vaginal stenosis, minimal hypopigmentation, absence of sclerosis). In addition, the following cytokines were measured in the peripheral blood of patients: interleukin (IL)-20, 23, 10, tumor necrosis factor- α , and interferon- γ . The measurements were performed before and after immunotherapy with sodium deoxyribonucleate.

Results. In all patients, there was a rapid shrinkage of the labia minora and clitoris, thinning and easy traumatization of the dermis and epidermis, contributing to secondary infection and synechia formation up to complete vaginal occlusion. An increase in IL-23 (19.01 [18.0; 38.5] vs. 16.6 [12.98; 20.71] in the control group), 2.7-fold ($p < 0.03$) decrease in tumor necrosis factor- α , interferon- γ and IL-20 are common for the atrophic variant of LS. The immunomodulatory and clinical efficacy of sodium deoxyribonucleate was demonstrated. Severe vulvodynia before treatment was noted in 29 (50%) patients and no patient (0%) after therapy; 44 (75.8%) patients reported complete reversal of superficial vulvodynia after treatment, and there were no patients without vulvodynia before treatment (0%). Mild itching before treatment was noted by 20 (40%) patients and 2 (3.4%) patients after treatment. Considering the cytokine levels, topical glucocorticoids in atrophic LS are inappropriate and can lead to atrophy and immunosuppression aggravation, contributing to the secondary infection.

Conclusion. The observed differences in cytokine levels in patients with atrophic vulvar LS confirm the relevance of LS clinical classification by variants, support their use for LS diagnosis and immunotherapy efficacy control, and also suggest a differentiated approach to the treatment of different LS variants considering the effect of the drugs used on cytokine status.

Keywords: lichen sclerosis, vulvar lichen, vulvar atrophy, cytokines, immunotherapy

For citation: Kolesnikova EV, Zharov AV, Penzhoyan GA, Mingaleva NV. Management of patients with the atrophic variant of vulvar lichen sclerosis. Gynecology. 2022;24(5):362–368. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201898

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Колесникова Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: jokagyno@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6537-2572

[✉]Ekaterina V. Kolesnikova – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: jokagyno@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6537-2572

Склеротический лихен (СЛ) является хроническим воспалительным прогрессирующим заболеванием кожи, чаще поражающим аногенитальную область [1]. СЛ может встречаться в любом возрасте и у обоих полов, но наиболее часто – у женщин. В последние годы во всем мире наблюдается значительный рост заболеваемости СЛ вульвы, как и его «омоложение» [2]. В среднем распространенность СЛ вульвы составляет от 0,1% в препубертатный до 3% в постменопаузальный периоды [3, 4]. Однако необходимо учитывать недооценку данной патологии, связанную как с ошибками в постановке диагноза, так и с низкой обращаемостью женщин с СЛ вульвы к специалистам, особенно на ранних стадиях заболевания. При этом СЛ вульвы значительно снижает качество жизни пациенток, начиная с сексуальной дисфункции и заканчивая развитием тревожно-депрессивных расстройств [5]. Кроме того, патология может трансформироваться в плоскоклеточный рак вульвы (абсолютный риск колеблется от 0,0 до 21,88%) [6].

Среди основных патогенетических гипотез развития СЛ на сегодняшний день лидируют иммунная (аутоиммунная) и генетическая, также рассматривается возможная роль инфекционных, эндокринных, нейрогенных и других факторов [7–9]. Наличие иммунной дисфункции у пациенток с СЛ [10–12] указывает на перспективу использования иммунокоррекции в лечении СЛ вульвы. Однако среди ученых и специалистов всего мира по-прежнему нет единого мнения о патогенезе СЛ, его диагностике и лечении [13]. Между тем, по нашему мнению, основной проблемой недостаточной эффективности терапии СЛ вульвы является отсутствие единой клинической классификации СЛ вульвы с учетом особенностей течения и клинической картины заболевания, что послужило основанием для разработки клинической классификации различных вариантов течения СЛ вульвы, основанной на выявлении объективных и субъективных клинических критериев (атрофия, склероз, депигментация, стеноз преддверия влагалища, зуд, вульводиния, диспареуния и др.), и в зависимости от особенностей и преобладания тех или иных критериев выделено 3 клинических варианта течения СЛ вульвы: склерозирующий, склероатрофический и атрофический [14, 15]. Соответственно, при выборе терапии СЛ необходимо учитывать, какой вариант течения имеет место у конкретной пациентки. В частности, в данной статье изложены и проанализированы особенности ведения пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы.

Цель исследования – оптимизация подходов к диагностике и тактике ведения женщин с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 58 пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы. У всех пациенток проводились такие исследования, как опрос, сбор анамнеза, общеклинический и гинекологический осмотр, вульвоскопия, а также биопсия вульвы с морфологическим исследованием

биоптата, в результате чего диагноз СЛ морфологически подтвержден. Атрофический вариант течения СЛ установлен на основании субъективных (выраженная сухость и дискомфорт в области вульвы, поверхностная вульводиния и диспареуния, легкий зуд либо его отсутствие) и объективных симптомов (выраженная атрофия тканей наружных половых органов – НПО, включая дерму и подкожную жировую клетчатку, на фоне аплазии малых половых губ и клитора, стеноз преддверия влагалища 1–3-й степени, минимальные проявления гипопигментации, отсутствие склероза и утолщения кожи вульвы). Кроме того, оценивалось содержание в плазме крови пациенток цитокинов интерлейкина (ИЛ)-20, 23, 10, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона (ИФН) γ до и после проведения им иммунотерапии с использованием препарата нуклеиновых кислот (международное непатентованное наименование: дезоксирибонуклеат натрия). Выбор цитокинов обоснован следующими известными данными: ИЛ-20 усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, участвует в репарации эпителия при воспалительных процессах [16], а также подавляет ангиогенез, гиперпролиферацию кератиноцитов и нарушает эпидермальную дифференцировку при его сверхэкспрессии, т.е. играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний кожи (например, при псориазе) [17]; при системной склеродермии снижение экспрессии ИЛ-20 приводит к уменьшению пролиферации кератиноцитов, вызывая атрофические изменения в эпидермисе [18], кроме того, цитокины подсемейства ИЛ-20, не являясь канцерогенными сами по себе, могут оказывать как стимулирующее, так и супрессивное действие на опухоли эпителиального происхождения в зависимости от стадии и местного воспалительного окружения [16]; ИЛ-23 принадлежит к семейству ИЛ-12 и также является активным участником аутоиммунного воспаления, повышая секрецию ИЛ-17 и 22 [19], а при псориазе способствует развитию гиперплазии кератиноцитов в остистом (шиповатом) слое и нарушению дифференцировки гранулярного слоя, приводя к утолщению эпидермиса [20]; низкий уровень ФНО- α ассоциирован с некоторыми аутоиммунными заболеваниями [21], так же, как и ИФН- γ , способствует их развитию [22]; противовоспалительный ИЛ-10, являясь антагонистом ряда провоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-6), может ингибировать экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости дендритными клетками с последующим ограничением активности Th2 [17].

С учетом возрастного диапазона исследуемых пациенток и возможного влияния возрастных особенностей на показатели цитокинов исходно при проведении иммунологического исследования пациентки распределены на подгруппы по возрасту (20–39, 40–55 и 56–70 лет), однако выявленные уровни цитокинов не имели достоверных различий в зависимости от возраста пациенток, что позволило нам оставить одну общую группу пациенток с атрофическим вариантом СЛ вульвы в возрасте от 20 до 70 лет. Кроме того, в контрольной группе также не выявлено достоверных отличий в показателях цитокинов в зависимости от возраста пациенток.

Жаров Александр Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ, врач – акушер-гинеколог, онколог ГБУЗ ККБ №2. E-mail: zharov.1966@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5460-5959

Пенжоян Григорий Артемович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: pga05@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8600-0532

Мингалев Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: mingalevan008@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5440-3145

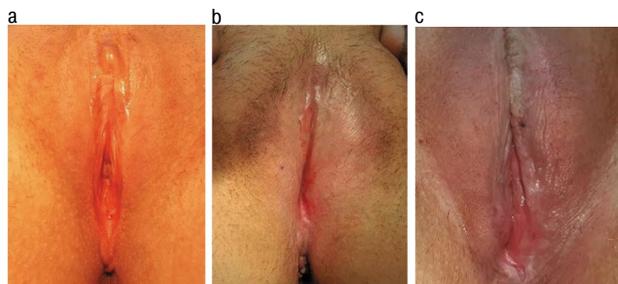
Alexandr V. Zharov – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Regional Clinical Hospital №2. E-mail: zharov.1966@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5460-5959

Grigory A. Penzhoyan – D. Sci. (Med.), Prof., Kuban State Medical University. E-mail: pga05@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8600-0532

Natalia V. Mingaleva – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: mingalevan008@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5440-3145

Рис. 1. Атрофический вариант СЛ вульвы: а – пациентке 29 лет, длительность процесса 4 года; б – пациентке 36 лет, длительность процесса 5 лет; с – пациентке 40 лет, длительность процесса 10 лет.

Fig. 1. Atrophic variant of vulvar lichen sclerosus (LS): a – 29-year-old patient, the disease duration is 4 years; b – 36-year-old patient, the disease duration is 5 years; c – 40-year-old patient, the disease duration is 10 years.



Важно отметить, что в первую очередь цитокины регулируют развитие местных (локальных) защитных воспалительных реакций, однако при их несостоятельности воспаление прогрессирует, цитокины поступают в кровотоки и реализуют свои эффекты на системном уровне [17]. Последнее позволяет по содержанию цитокинов на системном уровне (периферическая кровь) косвенно судить о локальных патологических процессах [23], что подтверждается показательными исследованиями уровня цитокинов в сыворотке крови у пациентов с заболеваниями кожи, в том числе при СЛ вульвы [24–27]. Применение иммунокоррекции на I этапе терапии СЛ вульвы обосновано большим количеством имеющих в научной литературе данных о роли иммунологических факторов в патогенезе СЛ [28–30]. Кроме того, применение иммуномодуляторов при СЛ вульвы рекомендовано Американской ассоциацией детских и подростковых гинекологов при отсутствии эффекта и/или при отказе пациентов от препаратов, содержащих глюкокортикоиды (ГК) [31].

В качестве иммуномодулирующей терапии нами выбран препарат на основе ДНК эукариот: дезоксирибонуклеат натрия, Деринат, производства «Техномедсервис ЗАО ФП», Россия. Выбор этого отечественного иммуномодулятора связан с тем, что он, являясь агонистом патоген-распознающих рецепторов (TLR9) клеток врожденного иммунитета [32], обладает иммунорегуляторной способностью, а также репаративными свойствами [33], что особенно важно при атрофическом варианте течения СЛ вульвы. Кроме того, несомненным преимуществом дезоксирибонуклеата натрия, отличающим его от многих других иммуномодулирующих препаратов, является отсутствие противопоказаний для его применения в случаях наличия признаков аутоиммунного процесса (согласно официальной инструкции к применению).

Критериями включения в исследование являлись: возраст 20–70 лет, атрофический вариант течения СЛ вульвы, отсутствие лечения иммуностропными препаратами в течение последнего года. **Критерии исключения:** вирусные инфекции (вирус папилломы человека, вирус простого герпеса 1, 2-го типов); инфекции, передаваемые половым путем; острый инфекционный процесс (в том числе вульвит и вагинит); наличие онкологического процесса; тяжелая экстрагенитальная патология; беременность; нежелание пациентки участвовать в исследовании.

В контрольную группу вошли 30 условно здоровых женщин без патологии вульвы в возрасте от 20 до 70 лет. Все

клинические исследования проводились после получения информированного согласия пациенток. Оценку субъективных симптомов (жалоб) до и после лечения проводили с помощью Числовой рейтинговой шкалы для боли (Numeric rating scale for pain), являющейся цифровой версией визуально-аналоговой шкалы (VAS) [34], где 0 – «отсутствие боли», 5 – «умеренная боль» и 10 – «сильнейшая боль, какую можно только представить».

Исследование содержания ИЛ-20, ИЛ-23, ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-10 в периферической крови пациенток проводилось иммуноферментным методом с использованием фотометра Multiscan FC (Финляндия) и тест-систем производства R&D Systems (США), Bender Medsystems (Австрия) до и через 1 мес после иммунотерапии. Дезоксирибонуклеат натрия применяли по 1 ампуле (15 мг/мл) внутримышечно 1 раз в сутки с интервалом в 48 ч, курс – 10 инъекций, сочетали с местными (перед сном на область вульвы) аппликациями растительного (льняного) масла в качестве эмолента. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с применением статистической программы GraphPad Prism 6.0 с оценкой непараметрического U-критерия Манна–Уитни без оценки нормальности распределения. Статистически значимым считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе возраста дебюта заболевания у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы установлено, что дебют СЛ возникает не только у пожилых женщин в постменопаузе, как считалось ранее. Чаще начало заболевания приходилось на период до наступления менопаузы (54,5 \pm 4,9%), наиболее часто – в возрасте 35–55 лет.

Важной особенностью стало то, что практически все пациентки с атрофическим вариантом СЛ вульвы отмечали быстрое прогрессивное уменьшение малых половых губ и клитора вплоть до их полного исчезновения.

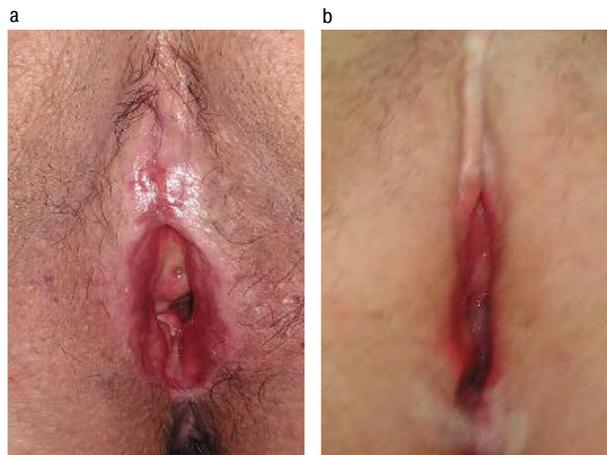
На рис. 1 представлен атрофический вариант СЛ вульвы у пациенток разного возраста. На рис. 1, а представлено изображение вульвы 29-летней пациентки с атрофическим вариантом СЛ. Возникло заболевание в довольно молодом возрасте – 25 лет. Жалобы на сухость в области вульвы, быстрое уменьшение и затем полное исчезновение малых половых губ. Зуд вульвы пациентка отмечала как незначительный (1 балл по шкале от 0 до 10). Депигментация тканей практически отсутствует. При обследовании НПО с помощью ватного тампона отмечается болезненность при касании кожи вульвы и слизистой в области преддверия влагалища (поверхностная вульводина – 6 баллов по шкале от 0 до 10), при вагинальном исследовании (одним пальцем) глубоких болей не отмечено. Осмотр в зеркалах затруднен в связи с наличием стеноза преддверия влагалища 2-й степени.

На рис. 1, б у больной 36 лет отмечены подобные жалобы и изменения тканей, как у пациентки на рис. 1, а, но зуд не беспокоил (0 баллов). Длительность заболевания – 5 лет. Кожа сухая, более гладкая и блестящая по типу «пергаментной» на фоне невыраженной депигментации. В области преддверия влагалища сквозь истонченный эпителий просвечивает сосудистая сеть. Утолщений кожи и изменений по типу склероза тканей нет. При обследовании НПО с помощью ватного тампона также выявлена умеренная поверхностная вульводина (5 баллов), при вагинальном исследовании болей нет. Осмотр в зеркалах возможен только при использовании гинекологического зеркала малого размера (S).

На рис. 1, с – изменения тканей вульвы, возникшие в течение 10 лет от дебюта заболевания (начало заболевания – в 30 лет). Жалобы лишь на небольшую сухость кожи.

Рис. 2. Атрофический вариант СЛ вульвы с воспалительным процессом в области вульвы и входа во влагалище: а – пациентке 55 лет, длительность процесса 2 года; б – пациентке 28 лет, длительность процесса 3 года.

Fig. 2. Atrophic variant of vulvar LS with inflammation of the vulva and vaginal opening: a – 55-year-old patient, the disease duration is 2 years; b – 28-year-old patient, the disease duration is 3 years.



У матери больной также выявлен СЛ вульвы. С учетом опыта матери пациентка с самого начала заболевания проводила профилактику и лечебные мероприятия для предупреждения обострений и прогрессии СЛ вульвы, в связи с чем даже через 10 лет имела минимальные субъективные и объективные признаки, в основном проявляющиеся аплазией клитора и малых половых губ. Зуд вульвы пациентку не беспокоил, вульводинии и диспареунии не отмечено.

Важной особенностью атрофического варианта течения СЛ вульвы является быстро возникающая атрофия тканей вульвы с истончением дермы и эпидермиса с их легкой травматизацией, что часто приводит к присоединению вторичной инфекции, воспалению и образованию синехий. На рис. 2 представлены пациентки с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы, осложненным воспалительным процессом.

В обоих случаях отмечаются полная атрофия клитора и малых половых губ, сухость в области НПО, чувство стягивания кожи, жжения, периодические рези и боли при мочеиспускании. На фоне истонченного эпидермиса, особенно в области преддверия влагалища, отмечаются фокусы воспаления (гиперемии) за счет вторичного инфицирования.

Рецидивирующие воспалительные процессы на фоне атрофии вульвы при отсутствии своевременного лечения приводят к серьезным и зачастую необратимым осложнениям, таким как стеноз влагалища различной степени вплоть до полного его заращения. На рис. 3 представлено изображение НПО пациентки 69 лет с осложнением атрофического варианта СЛ в виде стеноза преддверия влагалища 3-й степени. Моча через небольшое отверстие попадает во влагалище, где скапливается и затем через небольшое отверстие 2 мм в диаметре медленно вытекает наружу. Данное осложнение связано именно с длительным течением атрофического варианта СЛ (23 года), сопровождающимся частыми эпизодами воспалительных процессов в области вульвы и влагалища. Истонченные ткани на фоне воспалительного процесса слипались, а затем срастались. На протяжении 23 лет пациентку беспокоили незначительный зуд, сухость кожи, затем присоединились рези при мочеиспускании.

Рис. 3. Атрофический вариант течения СЛ у пациентки 69 лет, осложненный стенозом влагалища 3-й степени (длительность процесса 23 года).

Fig. 3. Atrophic variant of LS in a 69-year-old female patient complicated by grade 3 vaginal stenosis (the disease duration is 23 years).



На изображении мы видим изменения кожи по типу «пергаментной», полное исчезновение малых и срастание больших половых губ на фоне умеренного нарушения пигментации кожи. Пациентке успешно проведена срединная резекция вульвы с пластической реконструкцией преддверия влагалища.

В результате проведенного иммунологического исследования у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы выявлено значительное достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов: ФНО- α – в 2,7 раза ($p < 0,03$), ИФН- γ – в 2 раза ($p < 0,03$) по сравнению с группой контроля. Также имелась тенденция к снижению концентрации в крови уровня ИЛ-20 (4,91 [3,54; 8,11]) по сравнению с его уровнем в контрольной группе (7,66 [1,71; 20,6]). Концентрация противовоспалительного ИЛ-10 соответствовала возрастной норме, в то время как содержание ИЛ-23 достоверно возросло (19,01 [18,0; 38,5]) относительно группы контроля (16,6 [12,98; 20,71]). Таким образом, для атрофического варианта СЛ наиболее характерным является сочетание возрастания ИЛ-23 со снижением ФНО- α , а также снижение уровня большинства провоспалительных цитокинов. При этом известно, что ИЛ-23 способен усиливать секрецию ИЛ-17 и ИЛ-22 – активных участников аутоиммунитета [19], а ФНО- α помимо провоспалительной активности способен инициировать фибротический процесс [35]. Возможно, именно из-за низкой концентрации ФНО- α у пациенток с атрофическим вариантом СЛ отсут-

Таблица 1. Отклонения в цитокиновом статусе и иммуномодулирующие эффекты препарата ДНК эукариот при лечении пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ (Me [Q1; Q3])

Table 1. Cytokine status abnormalities and immunomodulatory effects of eukaryotic DNA during treatment atrophic LS (Me [Q1; Q3])

Показатель, пкг/мл	2-я группа (контроль; n=30)	1-я группа (атрофический вариант СЛ; n=58)	
		До лечения	После лечения
ИЛ-20	7,66 [1,71; 20,6]	4,91 [3,54; 8,11]	7,05 [5,95; 7,98]
ИЛ-23	16,6 [12,98; 20,71]	19,01 [18,0; 38,5] <i>p</i> <0,012*	16,31 [12,03; 21,51] <i>p</i> <0,012**
ФНО-α	1,830 [1,61; 1,95]	0,66 [0,583; 0,94] <i>p</i> <0,03*	1,85 [1,613; 1,940]
ИФН-γ	18,17 [17,71; 19,00]	8,83 [8,258; 9,3] <i>p</i> <0,03*	18,09 [14,87; 19,74] <i>p</i> <0,03**
ИЛ-10	3,41 [3,03; 3,65]	3,4 [3,1; 3,4]	3,6 [3,35; 3,72]

*Статистическая значимость различий по сравнению с контролем, **по сравнению с исходным уровнем.

ствуют явления фиброза и склероза тканей, характерные для других вариантов течения СЛ.

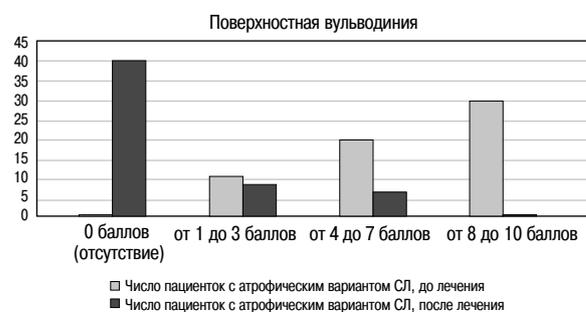
После проведения иммунотерапии (через 1 мес) у пациенток с атрофическим вариантом СЛ установлена иммуномодулирующая эффективность препарата ДНК эукариот в виде входящего большинства показателей в пределы нормы, что подтверждает целесообразность его применения у данной категории пациенток, а также подтверждает возможность использования показателей цитокинов в качестве критериев эффективности проводимой иммунотерапии (табл. 1).

Кроме нормализации иммунологических показателей, через 1 мес после проведенного курса лечения у значительной части пациенток отмечено клиническое улучшение в отношении основных субъективных критериев, в первую очередь наиболее часто и выраженно симптома – поверхностной вульводинии. При балльной оценке выраженности поверхностной вульводинии у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы до лечения выраженную вульводинию (от 8 до 10 баллов) отмечали 29 пациенток из 58 (50%), в то время как через месяц после терапии ни одна пациентка не отметила наличие выраженной поверхностной вульводинии от 8 до 10 баллов (0%). Лишь 6 (10%) пациенток после лечения оценили выраженность вульводинии от 4 до 7 баллов, тогда как до лечения таких пациенток отмечено 19 (32,7%). В то же время 44 (75,8%) пациентки после проведенного лечения отметили полное отсутствие поверхностной вульводинии, при том что до лечения пациентки без жалоб на вульводинию отсутствовали (0%). Клиническая эффективность иммунотерапии в отношении поверхностной вульводинии у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы представлена на рис. 4. Что касается зуда вульвы, то он является менее характерным симптомом для данного варианта течения СЛ, и до лечения проявлялся лишь в виде легкого зуда у 20 (40%) пациенток. После лечения жалобы на незначительный зуд остались лишь у 2 (3,4%) пациенток. Полученные данные подтверждают не только иммунологическую, но и клиническую эффективность применения препарата ДНК эукариот у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы.

Что же касается стандартной терапии СЛ вульвы, то полученные результаты уровня цитокинов при атрофическом варианте течения СЛ не только подтверждают целесообразность разделения данной патологии на различные варианты клинического течения, но и обосновывают дифференциро-

Рис. 4. Динамика клинической симптоматики у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы до и после лечения препаратом ДНК эукариот (субъективная оценка выраженности поверхностной вульводинии в баллах).

Fig. 4. Change over time of signs and symptoms in patients with the atrophic vulvar LS before and after the treatment with eukaryotic DNA (self-assessment of the superficial vulvodynia severity in points).



ванный подход к терапии пациенток с СЛ в зависимости от варианта его течения. Так, известно, что к терапии 1-й линии при СЛ относится применение местных ГК [36]. При этом в литературе встречаются противоречивые данные об эффективности топических ГК в лечении СЛ вульвы, свидетельствующие как о позитивных [37], так и о негативных (истончение кожи, реакции рикошета, рубцевание тканей, реактивация грибковой и папилломавирусной инфекции) результатах [38]. По нашему мнению, столь противоположные результаты лечения СЛ с помощью ГК можно объяснить отсутствием учета клинических вариантов течения СЛ. В частности, при наличии низких уровней провоспалительных цитокинов у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ применение ГК, обладающих иммуносупрессорным действием [39, 40], может только усугубить течение СЛ, а также усилить атрофию вульвы и вызвать еще большее снижение концентрации цитокинов в очаге поражения, что лишь повысит риски присоединения вторичной инфекции. Этим можно объяснить результаты многих клинических исследований с применением топических ГК у пациенток с СЛ вульвы, в которых в среднем у 30% пациенток клинический эффект либо отсутствовал, либо отмечены негативные последствия такой терапии. Возможно, у этих 30% пациенток имел место атрофический вариант течения СЛ, что и объясняет неэффективность применяемой терапии.

Таким образом, при лечении атрофического варианта течения СЛ вульвы в первую очередь необходимо исключить либо выявить и пролечить сопутствующий инфекционный процесс в области вульвы и влагалища. Кроме того, применение 1-й линии терапии в виде топических ГК у данной категории пациенток не только нецелесообразно, но и может привести к усугублению патологических процессов в вульве, еще большей атрофии и локальной иммуносупрессии, способствуя развитию вторичных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. В периоде обострения атрофического варианта СЛ вульвы наиболее рационально применение иммунокорректирующей терапии (дезоксирибонуклеат натрия), локальной противовоспалительной терапии (по показаниям), а также постоянное (пожизненное) применение эмолентов. Что касается топических препаратов женских половых гормонов, то их местное применение при атрофическом варианте СЛ обосновано лишь в том случае, если женщина находится в периоде пери- или постменопаузы.

Заключение

Выявленные различия в содержании цитокинов у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы подтверждают рациональность предлагаемой нами клинической классификации СЛ вульвы по вариантам его течения, обосновывают целесообразность оценки их содержания на этапе диагностики СЛ и с целью контроля эффективности иммуномодулирующей терапии, а также дифференцированный подход к лечению различных вариантов течения СЛ вульвы с учетом влияния применяемых лекарственных средств на цитокиновый статус.

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. Е.В. Колесникова – разработка концепции, дизайн исследования, сбор и обработка материала, проведение исследования, подготовка визуализации данных, написание текста; А.В. Жаров – разработка концепции, сбор и обработка материала, проведение исследования, подготовка визуализации данных; Г.А. Пенжоян – утверждение окончательного варианта статьи; Н.В. Мингалева – подготовка и редактирование текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. E.V. Kolesnikova – concept development, research design, material collection and processing, research, data visualization preparation, text writing; A.V. Zharov – concept development, material collection and processing, research, data visualization preparation; N.V. Mingaleva – text preparation and editing; G.A. Penzhoyan – approval of the final version of the article.

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. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №103 от 12.10.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Independent Ethical Committee of the Kuban State Medical University (protocol №103 dated 12.10.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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.

Литература/References

- Kirtschig G, Becker K, Gunthert A, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1-43. DOI:10.1111/jdv.13136
- Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, et al. Lichen Sclerosis: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(8):1224-30. DOI:10.1158/1055-9965
- Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):27-47. DOI:10.1007/s40257-012-0006-4
- Nelson DM, Peterson AC. Lichen sclerosis: epidemiological distribution in an equal access health care system. *J Urol*. 2011;185(2):522-5. DOI:10.1016/j.juro.2010.09.107
- Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е., Макасария А.Д., и др. Психосоциальный портрет пациенток со склерозирующим лихеном вульвы. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(2):203-10 [Solopova AG, Achkasov EE, Makatsariya AD, et al. Psychosocial profile of patients with vulvar lichen sclerosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):203-10 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.106
- Leis M, Singh A, Li C, et al. Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma in Lichen Sclerosis and Lichen Planus: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(2):182-92. DOI: 10.1016/j.jogc.2021.09.023
- Marfatia Y, Surani A, Baxi R. Genital lichen sclerosis et atrophicus in females: An update. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2019;40(1):6-12. DOI:10.4103/ijstd.IJSTD_23_19
- Guarneri F, Giuffrida R, Di Bari F, et al. Thyroid Autoimmunity and Lichen. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;27(8):146. DOI:10.3389/fendo.2017.00146
- Hoang MP, Reutter J, Papalas JA, et al. Vulvar inflammatory dermatoses: an update and review. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(9):689-704. DOI:10.1097/DAD.0000000000000149
- Tran DA, Tan X, Macri CJ, et al. Lichen sclerosis: an autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci*. 2019;15(7):1429-39. DOI:10.7150/ijbs.34613
- Campanati A, Martina E, Offidani A. The Challenge Arising from New Knowledge about Immune and Inflammatory Skin Diseases: Where We Are Today and Where We Are Going. *Biomedicines*. 2022;10(5):950. DOI:10.3390/biomedicines10050950
- Филиюшкина А.Ю., Крапошина Т.П., Атанян М.А. Особенности иммунного гомеостаза у пациенток со склерозирующим лишаем вульвы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):13-7 [Filyushkina AYU, Kraposhina TP, Atanyan MA. Specific features of immune homeostasis in patients with vulvar lichen sclerosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(1):13-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201515113-7
- Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosis: Current Perspectives. *Int J Womens Health*. 2020;15(12):11-20. DOI:10.2147/IJWH.S191200
- Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А., Жаров А.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты фоновых заболеваний вульвы. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):38-41 [Kolesnikova EV, Penzhoyan GA, Zharov AV. Clinico-morphological and immunological aspects underlying diseases of the vulva. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;7(2):38-41 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2019-12004
- Колесникова Е.В., Жаров А.В., Харитоновна И.А., и др. Цитокиновые маркеры вариантов склеротического лихена у женщин. *Медицинская иммунология*. 2020;22(3):551-6 [Kolesnikova EV, Zharov AV, Kharitonova IA, et al. Cytokine markers for different variants of sclerotic lichen in women. *Medical Immunology*. 2020;22(3):551-6 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-CMF-1864
- Rutz S, Wang X, Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines – from host defence to tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:783-95. DOI:10.1038/nri3766
- Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал*. 2013;1(3):18-41 [Simbirtsev AS. Cytokines in the pathogenesis of infectious and non-infectious human diseases. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal*. 2013;1(3):18-41 (in Russian)].
- Blumberg X, Conklin D, Xu VF, et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell*. 2001;104:9-19. DOI:10.1016/s0092-8674(01)00187-8
- Yoon J, Leyva-Castillo MG, Wang G, et al. IL-23 induced in keratinocytes by endogenous TLR4 ligands polarizes dendritic cells to drive IL-22

- responses to skin immunization. *J Exp Med.* 2016;213(10):2147-66. DOI:10.1084/jem.20150376
20. Clay FE, Cork MJ, Tarlow JK, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosis. *Hum Genet.* 1994;94(4):407-10. DOI:10.1007/BF00201602
21. Christodoulou C, Choy EH. Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med.* 2006;6:13-9. DOI:10.1007/s10238-006-0088-5
22. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017;8:521. DOI:10.3389/fimmu.2017.00521
23. Федоренко Т.В., Колесникова Н.В., Пашкова И.А. Ранние цитокиновые предикторы острого отторжения трансплантата почки. *Российский иммунологический журнал.* 2019;13(22):590-2 [Fedorenko TV, Kolesnikova NV, Pashkova IA. Early cytokine predictors of acute kidney transplant rejection. *Russian Journal of Immunology.* 2019;13(22):590-2 (in Russian)]. DOI:10.31857/S102872210006984-7
24. Konrad RJ, Higgs RE, Rodgers GH, et al. Assessment and Clinical Relevance of Serum IL-19 Levels in Psoriasis and Atopic Dermatitis Using a Sensitive and Specific Novel Immunoassay. *Sci Rep.* 2019;9(1):5211. DOI:10.1038/s41598-019-41609-z
25. Патрушев А.В., Самцов А.В., Сухарев А.В. Особенности цитокинового профиля и результативность санации очагов хронической инфекции у больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(2):32-40 [Patrushev AV, Samtsov AV, Soukharev A. Features of the cytokine profile and the effectiveness of radical treatment of focal infection in patients with psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2021;97(2):32-40 (in Russian)]. DOI:10.25208/vdv1200
26. Романова Н.В., Шилкина Н.П., Капрельянц Е.Ю., Романов В.А. Иммунопатологические нарушения и цитокиновый профиль при системной и ограниченной склеродермии. *Терапевтический архив.* 2012;84(5):28-31 [Romanova NV, Shilkina NP, Kaprel'iants Elu, Romanov VA. Immunopatologicheskie narusheniia i tsitokinovyi profil' pri sistemnoi i ogranichennoi sklerodermii. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2012;84(5):28-31 (in Russian)].
27. Порсоконова Д.Ф., Рахматуллаева С.Н., Якубович А.И., Алимухамедова Ю.А. Некоторые особенности цитокинового статуса у пациентов со склероатрофическим лихеном вульвы. *Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и репродуктивного здоровья.* 2020;235-40 [Porsokhonova DF, Rakhmatullaeva SN, Iakubovich AI, Alimukhamedova IuA. Nekotorye osobennosti tsitokinovogo statusa u patsientok so skleroatroficheskim likhenom vul'vy. *Aktual'nye voprosy dermatovenerologii, kosmetologii i reproductivnogo zdorov'ia.* 2020:235-40 (in Russian)].
28. Zemskov AM, Zemskov VM, Zemskova VA. Immunology of infections at the present stage, immunology of menopause and aging. *International Journal of Recent Scientific Research.* 2018;9:23416-9. DOI:10.24327/ijrsr.2018.0901.1464
29. Taylor AH, Guzail M, Al-Azzawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulvar lichen sclerosis and chronic vaginitis. *Br J Dermatol.* 2008;158(2):319-28. DOI:10.1111/j.1365-2133.2007.08371.x
30. Стамболиева А.В., Манухин И.Б., Богатырев В.Н. Оценка клинической эффективности лазерной терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы. *Российский онкологический журнал.* 2014;19(1):32-6 [Stambolieva AV, Manukhin IB, Bogatyrev VN. Evaluation of the laser therapy clinical efficacy in chronic vulvar dystrophic diseases. *Russian Journal of Oncology.* 2014;19(1):32-6 (in Russian)]. DOI:10.17816/onco40048
31. Mashayekhi S, Flohr C, Lewis FM. The treatment of vulvar lichen sclerosis in prepubertal girls: a critically appraised topic. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):307-16. DOI:10.1111/bjd.15202
32. Русинова Т.В., Чудилова Г.А., Колесникова Н.В. Сравнительная оценка иммуотропных эффектов in vitro дерината и синтетического агониста TLR9 на рецепторную функцию нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в норме и при инфекционном процессе. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016;5(160):94-7 [Rusinova TV, Chudilova GA, Kolesnikova NV. Comparative assessment of the in vitro immunotropic effects of Derinat and a synthetic TLR9 agonist on the receptor function of neutrophilic granulocytes and monocytes in normal conditions and during an infectious process. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2016;5(160):94-7 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2016-5-94-97
33. Ghoneum M, Gollapudi S. Synergistic apoptotic effect of arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) and curcumin (turmeric) on human multiple myeloma cell line U266 in vitro. *Neoplasma.* 2011;58(2):118-23. DOI:10.4149/neo_2011_02_118
34. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(11):240-52. DOI:10.1002/acr.20543
35. Максимова А.А., Шевела Е.Я., Сахно Л.В., и др. Продукция факторов, участвующих в регуляции фиброза, различными типами макрофагов человека. *Медицинская иммунология.* 2020;22(4):625-32 [Maksimova AA, Shevela EY, Sakhno LV, et al. Production of factors involved into fibrosis regulation by various types of human macrophages. *Medical Immunology.* 2020;22(4):625-32 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-POF-1954
36. 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(1):74-7. DOI:10.1097/gme.0b013e3180616689
37. Luque-Luna M, Bosch-Amate X, Morgado-Carrasco D. RF – Importance of Topical Corticosteroid Treatment for Vulvar Lichen Sclerosis to Prevent Recurrences of Vulvar Carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(7):722-3. DOI:10.1016/j.ad.2020.12.008
38. Von Krogh G, Dahlman-Ghozlan K, Syrjänen S. Potential human papillomavirus reactivation following topical corticosteroid therapy of genital lichen sclerosis and erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(2):130-3. DOI:10.1046/j.1468-3083.2002.00420.x
39. Adcock IM, Caramori G. Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol.* 2001;79(4):376-84. DOI:10.1046/j.1440-1711.2001.01025.x
40. Cain D, Cidlowski J. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:233-47. DOI:10.1038/nri.2017.1

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022

Сравнительная оценка различных методов профилактики функциональных запоров у беременных

Т.Н. Рыбакова[✉], Л.В. Назарова, М.С. Коваленко, И.И. Тузлуков

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Аннотация

Цель. Провести сравнительную оценку результатов различных методов профилактики функциональных запоров у беременных женщин.
Материалы и методы. В исследование включены 150 беременных женщин в возрасте от 18 до 42 лет, в сроке беременности от 22 до 36 нед, страдающих функциональными запорами. Так, 1-ю группу составили 50 пациенток, получавших помимо диетотерапии пищевые волокна «ОптиФайбер»; во 2-ю группу вошли 50 женщин, получавших диетотерапию в сочетании с препаратом лактулозы; 3-я группа включала 50 беременных женщин, у которых лечение ограничилось корректирующей диетотерапией. Результат оценивался на 14-й день наблюдения.
Результаты. Изолированная диета не показала достаточной эффективности для нормализации стула у беременных со сроком гестации 22–36 нед. К 14-му дню частота стула восстановилась у пациенток 1 и 2-й групп. Однако при применении лактулозы достоверно чаще сохранялись жалобы на дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта, не у всех пациенток удалось достичь нормализации стула при средней рекомендованной дозе, что потребовало повышения дозы; отмечены случаи появления неоформленного стула, потребовавшие отмены препарата. Лучшие результаты в отношении восстановления регулярности стула, купировании сопутствующих симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и переносимости достигнуты при сочетании диеты и частично гидролизованных пищевых волокон «ОптиФайбер».
Заключение. Растворимые пищевые волокна «ОптиФайбер» в комплексе с диетотерапией обеспечивают восстановление регулярного стула и устранение всех жалоб, связанных с запором беременных, хорошо переносятся и безопасны в применении в акушерской практике. Данные проведенного исследования позволяют рекомендовать «ОптиФайбер» для решения проблемы запоров у беременных.

Ключевые слова: функциональный запор, нарушения стула, беременность, пищевые волокна, «ОптиФайбер», лактулоза

Для цитирования: Рыбакова Т.Н., Назарова Л.В., Коваленко М.С., Тузлуков И.И. Сравнительная оценка различных методов профилактики функциональных запоров у беременных. Гинекология. 2022;24(5):369–373. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201928

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Comparative evaluation of functional constipation prevention methods in pregnant women

Tatiana N. Rybakova[✉], Lyudmila V. Nazarova, Maxim S. Kovalenko, Igor I. Tuzlukov

Pavlov Ryazan Medical University, Ryazan, Russia

Abstract

Aim. To perform a comparative evaluation of different methods for preventing functional constipation in pregnant women.
Materials and methods. The study included 150 pregnant women aged 18 to 42 years, 22 to 36 weeks of gestation, with functional constipation. Group 1 included 50 patients who received dietary fiber OptiFibre in addition to diet therapy; group 2 included 50 patients who received diet therapy in combination with lactulose; group 3, the control group, included 50 pregnant women who received corrective diet therapy only. The outcomes were evaluated on day 14 of observation.
Results. A diet only was not sufficiently effective in normalizing stools in pregnant women with a gestational age of 22–36 weeks. By day 14, stool frequency was restored in groups 1 and 2 patients. However, during lactulose use, gastrointestinal discomfort persisted more frequently; not all patients reported normal stools at the medium recommended dose, which required an increase of the dose. However, there were episodes of loose stool, which required discontinuation of the medicine. The best results were achieved with the combination of diet and partially hydrolyzed OptiFibre dietary fibers, both in terms of restoration of stool regularity, relief of associated gastrointestinal symptoms, and tolerance of the dietary fibers.
Conclusion. Soluble dietary fiber OptiFibre, combined with diet therapy, restores regular stools and resolves constipation in pregnant women. It is well tolerated and safe to use in obstetric practice. The findings suggest using OptiFibre for constipation in pregnant women.

Keywords: functional constipation, stool disorders, pregnancy, dietary fiber, OptiFibre, lactulose

For citation: Rybakova TN, Nazarova LV, Kovalenko MS, Tuzlukov II. Comparative evaluation of functional constipation prevention methods in pregnant women. Gynecology. 2022;24(5):369–373. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201928

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Рыбакова Татьяна Николаевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: rybakova_1992@bk.ru; ORCID: 0000-0002-3868-3746

Назарова Людмила Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: nazaro-mila@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5713-9829

Коваленко Максим Сергеевич – канд. мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: mskovalenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2275-5426

[✉]Tatiana N. Rybakova – Assistant of Professor, Pavlov Ryazan Medical University. E-mail: rybakova_1992@bk.ru; ORCID: 0000-0002-3868-3746

Lyudmila V. Nazarova – Assistant of Professor, Pavlov Ryazan Medical University. E-mail: nazaro-mila@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-5713-9829

Maxim S. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pavlov Ryazan Medical University. E-mail: mskovalenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2275-5426

Введение

По современным представлениям под запором понимают урежение актов дефекации до 2 и менее раз в неделю, сопровождающихся выделением твердых фекальных масс, ощущением напряжения и дискомфорта. Клиническую картину обычно дополняют чувство неполного опорожнения кишечника и дискомфорт в животе, натуживание не менее четверти времени дефекации [1]. Согласно классификации Connell и соавт., нормальной признана частота дефекаций от 3 раз в день до 3 раз в неделю [2–5].

Запоры являются самой распространенной патологией кишечника во время беременности в связи с увеличением количества предрасполагающих факторов [4]. Во время беременности, по данным разных авторов, процент лиц с функциональными запорами увеличивается до 11–62% [2, 4].

Предрасполагает к запорам и применение беременными женщинами некоторых препаратов: антацидных средств, нестероидных противовоспалительных средств, препаратов железа, противосудорожных средств, блокаторов кальциевых каналов, токолитиков. Хронические запоры у беременных женщин крайне нежелательны и могут вызывать ряд расстройств, в том числе активацию условно-патогенной микрофлоры в кишечнике, что может являться фактором риска, а иногда и непосредственной причиной развития некоторых осложнений беременности, родов и послеродового периода [4, 6–8]. Существует мнение, что течение беременности при наличии запоров нередко осложняется угрозой прерывания, несвоевременным излитием околоплодных вод, эндометритом [2, 8]. При отсутствии адекватного лечения запоры в итоге являются одним из факторов риска гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде [6, 8, 9]. Поэтому проблему хронических запоров во время беременности нельзя оставлять без внимания.

Чаще всего запоры возникают в период с 17 до 36-й недели гестации [6]. Во время беременности система пищеварения и ее регуляция претерпевают физиологическую перестройку [9]. Автоматическая ритмическая деятельность кишечника в этот период ослаблена из-за повышения порога возбудимости кишечных рецепторов к биологически активным веществам (гистамину, ацетилхолину, серотонину). Простагландины активизируют деятельность кишечника, влияя на тонус гладкой мускулатуры. Однако во время беременности снижается его чувствительность к физиологическим раздражителям. Матка и кишечник имеют общую иннервацию, и усиление перистальтики могло бы спровоцировать сократительную активность матки, вызвав угрозу прерывания беременности. Концентрация прогестерона в крови многократно возрастает к концу II триместра и держится высокой до момента родов. Этот гормон оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру. Тонус матки снижается, но расслабляется и мускулатура толстого кишечника. Для 2-й половины беременности характерны и некоторые анатомические изменения: растущая матка сдавливает кишечник, затрудняя пассаж каловых масс. Таким образом, гипотония кишечника при беременности – это защитная реакция организма, но ее следствием являются запоры [2–5, 9]. Запоры при беременности могут носить эпизодический характер или быть хроническими в случае, если продолжаются 3 мес и более [1, 9]. Ограничение фи-

зической активности также неблагоприятно отражается на функции кишечника (в том числе при длительном соблюдении постельного режима).

Основными принципами профилактики и лечения хронических функциональных запоров у беременных пациенток являются: диетические рекомендации, изменение двигательного режима и, в случае неэффективности этих мер, назначение слабительных средств [5, 9]. Некоторые виды слабительных препаратов имеют побочные эффекты и не могут широко или длительно применяться для лечения запоров у беременных. Так, размягчающие слабительные средства (вазелиновое, касторовое масло и др.) депонируются в стенке кишечника, что может приводить к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (витамины А, D). Раздражающие слабительные (препараты сенны, бисакодил) могут вызывать рефлекторные боли, диарею, нарушение электролитного обмена, развитие привыкания и обладают онкогенным действием [9]. Большинство слабительных препаратов, в том числе и лактулоза, вызывают газообразование, вздутие живота, дискомфорт в кишечнике, к ним развивается привыкание, снижая эффективность препарата при длительном лечении, что также вынуждает постоянно увеличивать дозу для достижения эффекта. Спектр слабительных препаратов, которые можно применять при беременности, довольно узок, так как они должны быть безопасны для женщины и плода [7, 8].

Согласно рекомендациям в Национальном руководстве по акушерству под редакцией Г.М. Савельевой (2018 г.) немедикаментозным методом терапии 1-й линии при запорах является увеличение в рационе беременной женщины пищевых волокон [10]. Важно, чтобы применяемые пищевые волокна не были запрещены для использования беременными.

Лактулоза (4-О-бета-D-галактопиранозил-D-фруктоза) – дисахарид, состоящий из остатков молекул галактозы и фруктозы, синтетический структурный изомер молочного сахара – лактозы. В природе не встречается. Лактулоза используется в качестве осмотического слабительного лекарственного средства, стимулирующего перистальтику кишечника, и применяется при запорах. В Российской Федерации зарегистрированы препараты, содержащие лактулозу, которые не запрещены к применению у беременных женщин.

Частично гидролизованные пищевые волокна «ОптиФайбер» (Nestle Health Science, Германия), получаемые в результате ферментативной обработки семян однолетнего травянистого растения семейства бобовых циамописа четырехкрыльчатого, имеют полностью натуральный состав, без вкуса и запаха. Пищевые волокна «ОптиФайбер» естественным образом активируют работу и освобождение кишечника, способствуют восстановлению баланса кишечной микрофлоры. Частичный гидролиз волокон «ОптиФайбер» обеспечивает его лучшую переносимость без газообразования и вздутия живота, полную растворимость в воде и отсутствие гелеобразующих свойств, которые бы меняли консистенцию воды и напитков. Попадая в толстую кишку, препарат частично ферментируется нормальной микрофлорой, в результате образуются короткоцепочечные жирные кислоты. Жирные кислоты с короткой цепью снижают pH кишечного тракта, способствуют росту полезных бактерий и стимулируют перистальтику кишечника. «ОптиФайбер»

Таблица 1. Жалобы и клинические проявления у беременных в зависимости от применяемой схемы, абс. (%)**Table 1. Signs and symptoms in pregnant women depending on the therapy regimen used, abs. (%)**

Основные жалобы	До начала наблюдения	14-й день наблюдения			
	Во всех группах (n=150)	1-я группа (n=50; диета + «ОптиФайбер»)	2-я группа (n=50; диета + лактулоза)	3-я группа (n=50; диета)	t ₁ – между 1 и 3-й группами t ₂ – между 1 и 2-й группами
Эпизоды задержки стула 3 дня и более	150 (100)	0	0	32 (64)	14,6* 0
Чувство неполного опорожнения кишечника	98 (65,3)	0	2 (4)	28 (56)	9,98* 3,44**
Вздутие живота	35 (23,3)	2 (4)	6 (12)	10 (20)	6,05* 2,17**
Дискомфорт и боли в животе	101 (67,3)	0	4 (8)	27 (54)	9,66* 4,08**
Боль в области заднего прохода после акта дефекации	18 (12)	1 (2)	2 (4)	5 (10)	1,99 1,55
Плотный кал	127 (84,7)	0	1 (2)	31 (62)	11,03* 3,1**
Натуживание во время дефекации	54 (36)	1 (2)	3 (6)	14 (28)	5,22* 1,66
Тошнота	29 (19,3)	1 (2)	4 (8)	8 (16)	3,68* 2,25**

Здесь и далее в табл. 2: * $p \leq 0,05$ 1-я группа («ОптиФайбер») по сравнению с 3-й группой (диетотерапия); ** $p \leq 0,05$ 1-я группа («ОптиФайбер») по сравнению со 2-й группой (диета + лактулоза).

не вызывает привыкания и не запрещен для применения при беременности.

Цель исследования – сравнительная оценка результатов различных методов профилактики функциональных запоров у беременных женщин.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами проведено рандомизированное открытое сравнительное исследование с участием 150 беременных женщин, которые наблюдались на базе ГБУ РО «Городской клинический родильный дом №1» г. Рязани.

Критерии включения в исследование:

1. Беременность от 22 до 36 нед.
2. Возраст 18–42 года.
3. Регулярная задержка стула 3 и более дней.
4. Наличие запоров до возникновения беременности.
5. Возникновение беременности самопроизвольно, без применения вспомогательных репродуктивных технологий.
6. Наличие информированного согласия пациента.

Критерии невключения:

1. Органическая патология кишечника.
2. Эндокринная патология: гипотиреоз, болезнь Аддисона, гиперпаратиреозидизм.
3. Системные заболевания.
4. Патология центральной и периферической нервной системы.
5. Индивидуальная непереносимость пищевых волокон «ОптиФайбер» и лактулозы.

Пациентки разделены на 3 группы, в соответствии с методом предупреждения нарушений стула.

В 1-ю группу вошли 50 женщин, получавших стандартную диетотерапию, направленную на профилактику запоров (5–6-разовое питание небольшими порциями, включающее нежирные сорта мяса, рыбу, продукты, богатые клетчаткой, кисломолочные продукты, хлеб из муки грубого помола, каши, супы, растительное масло для заправки блюд; большая часть рациона отводилась овощам и фруктам; при отсутствии отеков употребление жидкости не ограничивалось), и частично гидролизованное пищевое волокно «ОптиФайбер» в суточной дозе 15 г (3 саше по 5 г 3 раза в сутки) в течение 14 дней.

Во 2-ю группу включили 50 женщин, которые получали стандартную диетотерапию, направленную на профилактику запоров, и лактулозу согласно инструкции по применению: по 15–45 мл 1–2 раза в сутки в течение 14 дней.

Третью группу составили 50 женщин, получавших только стандартную диетотерапию, направленную на профилактику запоров, в течение 14 дней.

Группы сопоставимы по возрасту, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу. В случае необходимости коррекция соматического статуса и акушерско-гинекологических заболеваний проводилась согласно имеющимся клиническим протоколам и рекомендациям.

До начала терапии статистически значимых различий по наличию жалоб и интенсивности симптомов функциональных запоров между группами не отмечено, что позволило сравнить группы между собой.

Результаты мероприятий по предупреждению нарушений стула у беременных женщин оценивали по следующим критериям:

1. Количество пациенток с задержкой стула более 3 дней к 14-му дню от начала наблюдения.
2. Количество пациенток с чувством неполного опорожнения кишечника на 14-й день наблюдения.
3. Количество пациенток, предъявляющих жалобы на вздутие живота.
4. Количество пациенток с жалобами на боль в области заднего прохода после акта дефекации на 14-й день наблюдения.
5. Количество пациенток с жалобами на плотный кал на 14-й день наблюдения.
6. Количество пациенток с жалобами на натуживание во время дефекации на 14-й день наблюдения.
7. Количество пациенток с различными типами фекалий (I–VII) по Бристольской шкале на 14-й день наблюдения.

Статистическая обработка итоговых результатов проводилась с помощью программ Excel для Windows XP (Microsoft Co.) и Statistica (Stat Soft Inc.). Использовались методы параметрической и непараметрической статистики в данных программах. Для оценки достоверности различий до и после лечения применяли t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Динамика купирования жалоб и клинических проявлений запоров у беременных в зависимости от применяемой схемы продемонстрировала достоверное преимущество применения пищевых волокон «ОптиФайбер» (табл. 1).

Спустя 14 дней терапии у 64% пациенток группы получавших только диетотерапию сохранялись жалобы на задержку стула более 3 дней, у 54% сохранялись диспепсические

Таблица 2. Тип фекалий по Бристольской шкале в зависимости от схемы коррекции запора и периода наблюдения, абс. (%)
Table 2. Stool type according to the Bristol stool scale depending on the constipation therapy regimen and the observation period, abs. (%)

Тип фекалий	До начала наблюдения	На 14-й день наблюдения			
	Во всех группах (n=150)	1-я группа (n=50; диета + «ОптиФайбер»)	2-я группа (n=50; диета + лактулоза)	3-я группа (n=50; диета)	t ₁ – между 1 и 3-й группами t ₂ – между 1 и 2-й группами
I	56 (37,3)	0	0	3 (6)	3,79*
II	74 (49,4)	0	4 (8)	35 (70)	12,8* 4,08**
III	18 (12)	15 (30)	20 (40)	10 (20)	5,27* 3,07**
IV	2 (1,3)	33 (66)	18 (36)	2 (4)	9,64* 3,13**
V	0	2 (4)	5 (10)	0	3,44* 1,76
VI	0	0	3 (6)	0	3,79**
VII	0	0	0	0	0

явления: дискомфорт и боли в животе, у 56% сохранялось чувство неполного опорожнения кишечника, у 20% – вздутие живота, в 62% случаев отмечен плотный кал, что потребовало назначения медикаментозных препаратов.

В 1 и 2-й группах жалобы на отсутствие стула в течение 3 и более дней исчезли у всех пациенток.

Однако у пациенток, получавших препарат лактулозы и диету, достоверно чаще сохранялись такие неприятные симптомы, как чувство неполного опорожнения кишечника, вздутие живота, тошнота, плотный кал, дискомфорт и боли в животе, связываемые с функцией кишечника, чем в группе частично гидролизованных волокон «ОптиФайбер» (см. табл. 1). Необходимо также отметить, что у 4 (8%) женщин на фоне приема лактулозы на средней рекомендуемой дозе не удалось достичь послабляющего эффекта, что потребовало увеличения дозировок препарата до 45 мл/сут.

Ни у одной пациентки, применявшей «ОптиФайбер» и диету, через 2 нед не зафиксировано жалоб на задержку стула, чувство неполного опорожнения кишечника, дискомфорт, боли в животе и плотный кал.

Результаты исследования типа фекалий по Бристольской шкале [11] (табл. 2) подтвердили выводы, сделанные при оценке динамики жалоб пациенток. На 14-й день у получавших «ОптиФайбер» пациенток преобладал оптимальный IV тип фекалий (66%), а у 30% пациенток отмечен III тип, также относящийся к норме. В группе получавших лактулозу к концу наблюдения IV тип встретился только у 36% пациенток, а III тип – у 40%. В группе пациенток, получавших только диетотерапию, IV тип фекалий выявлялся только у 2 (4%) пациенток, в 76% случаев сохранялся I и II тип фекалий, характерный для запоров.

Также отмечено, что в группе принимавших «ОптиФайбер» у всех беременных улучшилось качество стула, тогда как у 8% пациенток в группе получавших лактулозу сохранялся плотный кал (II тип).

У 2 (4%) пациенток на фоне приема «ОптиФайбер» отмечено послабление стула (V тип), которое прекратилось после уменьшения дозы препарата до 10 г (2 саше) в сутки.

Во 2-й группе пациенток, принимавших лактулозу, число женщин с послаблением стула оказалось в 4 раза больше (16%). У 5 из них удалось купировать данную проблему уменьшением дозы препарата. Однако у 3 женщин по истечении 2 дней эта мера осталась неэффективной, что потребовало отмены препарата.

Таким образом, пищевые волокна «ОптиФайбер» применяли по рекомендуемой схеме, что являлось достаточным и эффективным. Нежелательных эффектов в группе беременных, получавших «ОптиФайбер», потребовавших его отме-

ны, не отмечено. Осложнений течения беременности также не зафиксировано.

Обсуждение

В ходе данного исследования проведена сравнительная оценка применения различных методик коррекции функциональных запоров у беременных женщин. Выявлено, что применение одной только диетотерапии не дает желаемых результатов.

Применение лактулозы в сочетании с диетой способствовало восстановлению частоты стула, но достоверно чаще, чем в случае использования «ОптиФайбер», пациенток продолжали беспокоить неприятные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и отмечены случаи необходимости повышения дозы препарата для нормализации стула, а также случаи отмены препарата по причине появления неоформленного стула.

Наиболее результативным для восстановления регулярности стула и купирования симптомов, сопровождающих запоры у беременных, стало применение частично гидролизованных пищевых волокон «ОптиФайбер» в сочетании с диетой, при этом отмечена наилучшая переносимость этого метода коррекции запоров. Случаев непереносимости пищевых волокон «ОптиФайбер», требующих их отмены, не выявлено.

Заключение

Растворимые пищевые волокна «ОптиФайбер» в комплексе с диетотерапией обеспечивают восстановление регулярного стула и устранение всех жалоб, связанных с запорами у беременных, хорошо переносятся и безопасны в применении в акушерской практике. Данные проведенного исследования позволяют рекомендовать «ОптиФайбер» для решения проблемы функциональных запоров у беременных.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» №10 от 22.04.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pavlov Ryazan Medical University (protocol №10 of 22.04.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Принципы лечения хронического запора. *Медицинский совет.* 2012;9:52-7 [Cheremushkin SV, Kucheriavyy YuA. Printsipy lecheniya khronicheskogo zapora. *Meditsinskii sovet.* 2012;9:52-7 (in Russian)].
2. Бурков С.Г. Запоры беременных: взгляд на проблему. Приложение РМЖ «Болезни органов пищеварения». 2006;1:28. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Zapory_beremennyh_vzglyad_na_problemu/. Ссылка активна на 10.10.2022 [Burkov SG. Constipation of pregnant women: a look at the problem. Appendix breast cancer "Diseases of the digestive system". 2006;1:28. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Zapory_beremennyh_vzglyad_na_problemu/. Accessed: 10.10.2022 (in Russian)].
3. Бурков С.Г. Запоры беременных: современный взгляд на проблему. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;144(8):97-100 [Burkov SG. Constipation in pregnant women: a modern view on the problem. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2017;144(8):97-100 (in Russian)].
4. Лебедев В.А., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Запоры у беременных: пути решения проблемы. *Трудный пациент.* 2012;8-9(10):6-9 [Lebedev VA, Pashkov VM, Klindukhov IA. Constipation in pregnancy: the ways to solve the problem. *Trudnyi patsient.* 2012;8-9(10):6-9 (in Russian)].
5. Рыкова С.М. Применение растительных препаратов при лечении запора. *Трудный пациент.* 2018;6(16):26-33 [Rykova SM. The Use of Herbal Remedies in Treatment of Constipation. *Trudnyi patsient.* 2018;6(16):26-33 (in Russian)].
6. Парфенов А.И. Современная терапия хронических запоров. *Медицинский совет.* 2013;1-2:98-103 [Parfyonov AI. Modern management of chronic constipation. *Meditsinskiy sovet.* 2013;1-2:98-100 (in Russian)].
7. Соколова М.Ю. Заболевания внутренних органов у беременных. М.: МИА, 2011; с. 262-89 [Sokolova MYu. Zabolevaniia vnutrennikh organov u beremennykh. Moscow: MIA, 2011; p. 262-89 (in Russian)].
8. Соколова М.Ю. Запоры у беременных. *Медицинский совет.* 2013;8:28-31 [Sokolova MYu. Constipation in pregnant women. *Meditsinskiy sovet.* 2013;8:28-31 (in Russian)].
9. Антоненко О.М. Лечение и профилактика запоров у беременных. *Медицинский совет.* 2012;7:52-5 [Antonenko OM. Lechenie i profilaktika zaporov u beremennykh. *Meditsinskii sovet.* 2012;7:52-5 (in Russian)].
10. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Серия «Национальные Руководства». Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449165.html>. Ссылка активна на 10.10.2022 [Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. GM Savel'evoi, GT Sukhikh, VN Serova, VE Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2018. Seriya "Natsional'nye Rukovodstva". Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449165.html>. Accessed: 10.10.2022 (in Russian)].
11. Guilera M, Balboa A, Mearin F. Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1174-84.

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Частота преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузы у носительниц патогенных вариантов *BRCA1*

С.Д. Рштуни[✉], Г.Е. Чернуха, А.Е. Донников, Г.И. Табеева, О.В. Бурменская, Л.А. Марченко

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

Аннотация

Цель. Выявление частоты встречаемости преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) и ранней менопаузы с учетом репродуктивного статуса у носительниц патогенного варианта гена *BRCA1*.

Материалы и методы. После соблюдения критериев включения и исключения из 90 пациенток – носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1* основную группу составили 38 женщин, контрольную – 110 пациенток без указанных патогенных вариантов. В исследуемых группах оценивались репродуктивный статус и возраст наступления менопаузы, перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза и паллиативные методы лечения.

Результаты. Частота встречаемости ПНЯ в группе носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1* статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,004$), в то время как в частоте встречаемости ранней менопаузы статистически значимых различий в анализируемых группах не выявлено (13,2% против 4,5%; $p < 0,069$). При анализе репродуктивного статуса статистически значимых различий также не выявлено.

Выводы. Носительницы патогенных вариантов в гене *BRCA1* и без таковых не различались по основным показателям репродуктивного статуса. У носительниц патогенных вариантов гена *BRCA1* частота встречаемости ПНЯ статистически значимо выше, чем в группе контроля. Нельзя исключить неблагоприятное влияние патогенных вариантов гена *BRCA* на овариальный резерв и репродуктивный потенциал женщин. Здоровым носителям патогенных вариантов в гене *BRCA1/2* рекомендовано планирование беременности в раннем репродуктивном периоде.

Ключевые слова: *BRCA1/2*, гены репарации ДНК, гены-кандидаты, преждевременная недостаточность яичников, ранняя менопауза

Для цитирования: Рштуни С.Д., Чернуха Г.Е., Донников А.Е., Табеева Г.И., Бурменская О.В., Марченко Л.А. Частота преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузы у носительниц патогенных вариантов *BRCA1*. Гинекология. 2022;24(5):374–379. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201688

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Incidence of premature ovarian failure and early menopause in carriers of *BRCA1* pathogenic variants

Sandra D. Rshtuni[✉], Galina E. Chernukha, Andrew E. Donnikov, Gyuzyal I. Tabeeva, Olga V. Burmenskaya, Larisa A. Marchenko

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

Abstract

Aim. To determine the incidence of premature ovarian failure (POF) and early menopause with regard to reproductive status in carriers of the pathogenic variant of the *BRCA1* gene.

Materials and methods. According to the inclusion and exclusion criteria, out of 90 carriers of pathogenic variants of the *BRCA1* gene, 38 females were included in the study group, and 110 females without these pathogenic variants were included in the control group. The reproductive status, age of menopause onset, history of pelvic surgeries, and palliative care were evaluated in the study groups.

Results. The incidence of POF in the group of carriers of pathogenic variants of the *BRCA1* gene was significantly higher compared to the control group ($p < 0,004$), while the incidence of early menopause showed no significant differences in the studied groups (13.2% vs. 4.5%, respectively; $p < 0,069$). No significant differences were found in the analysis of reproductive status.

Conclusions. Females with and without pathogenic variants of the *BRCA1* gene did not differ significantly by the main indices of reproductive status. Carriers of pathogenic *BRCA1* gene variants have a significantly higher incidence of POF vs. controls. Adverse effects of pathogenic *BRCA* gene variants on women's ovarian reserve and reproductive potential cannot be excluded. Healthy carriers of pathogenic variants of the *BRCA1/2* gene are recommended to plan pregnancy in the early reproductive period.

Keywords: *BRCA1/2*, DNA repair genes, candidate genes, premature ovarian failure, early menopause

For citation: Rshtuni SD, Chernukha GE, Donnikov AE, Tabeeva GI, Burmenskaya OV, Marchenko LA. Incidence of premature ovarian failure and early menopause in carriers of *BRCA1* pathogenic variants. Gynecology. 2022;24(5):374–379. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201688

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Рштуни Сандра Джониевна – аспирант отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: rshtunisandra@gmail.com

Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_chernukha@oparina4.ru

[✉]Sandra D. Rshtuni – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: rshtunisandra@gmail.com

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

Введение

Согласно российским и европейским клиническим рекомендациям критериями диагностики преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) является вторичная аменорея в возрасте до 40 лет на фоне повышения уровня фолликулостимулирующего гормона более 25,0 МЕ/л при двукратном определении с интервалом в 4–6 нед [1, 2].

По данным метаанализа 2019 г., распространенность ПНЯ и ранней менопаузы среди европейской популяции женщин прогрессивно растет и к настоящему времени достигает 3,7 и 12,2% соответственно [3]. Возраст наступления своевременной менопаузы в Российской Федерации колеблется от 49 до 51 года, менопауза в возрасте от 40 до 45 лет считается ранней [4].

Несмотря на значительные успехи в области молекулярной биологии, до настоящего времени окончательно не установлены ведущие механизмы, приводящие к нефизиологическому снижению овариального резерва. По данным зарубежных и отечественных авторов, на долю сочетанных молекулярно-генетических и эпигенетических нарушений в структуре причин ПНЯ приходится от 25 до 63%. ПНЯ рассматривают как олигогенную патологию, хотя до настоящего времени ведущие гены-кандидаты четко не определены, их идентификация позволит разработать предикторы диагностики преждевременного старения яичников [5]. Следует отметить, что в последние годы обсуждается роль не только генов, регулирующих внутриутробный и постнатальный фолликуло- и стероидогенез, скорость апоптоза примордиальных фолликулов, но и генов, вовлеченных в процессы репарации ДНК и механизмы мейотического деления (гены *BRCA1/2*).

Гены *BRCA1* и *BRCA2* относятся к группе генов-супрессоров, вовлеченных в процесс гомологичной АТМ-опосредованной репарации одно- и двухпочечных разрывов ДНК. Патогенный вариант данных генов ассоциирован с повышенным риском онкопатологии вследствие неконтролируемого апоптоза [6, 7]. Учитывая, что в периоде внутриутробного развития плода ген *BRCA1* экспрессируется в бластоцисте, играя важную роль как в митотических, так и в мейотических процессах деления, в случае его патогенного варианта может происходить ускорение физиологического истощения овариального пула, приводящее к снижению тотального яичникового резерва [8–10]. Несмотря на сказанное, продолжают научные споры о влиянии генов *BRCA1* и *BRCA2* на возраст наступления менопаузы, в связи с чем пока нет однозначного ответа на вопрос о повышенном риске развития ПНЯ у женщин – носительниц патогенного варианта гена *BRCA*.

Цель исследования – выявление частоты встречаемости ПНЯ и ранней менопаузы у носительниц патогенного ва-

рианта гена *BRCA1* на основе оценки их репродуктивного статуса.

Материалы и методы

В обсервационное ретроспективное исследование «случай-контроль» включены 2212 женщин в возрасте от 16 до 79 лет, которые были тестированы на наличие наиболее частых мутаций в гене *BRCA1* в связи с личным и/или семейным анамнезом по раку молочной железы (РМЖ) или яичников (РЯ). Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с июня 2015 по ноябрь 2021 г., одобрено локальным этическим комитетом, все пациентки подписали информированное согласие на участие в нем.

На основе результатов генетического обследования за период наблюдения выявлены 106 носительниц наиболее частых патогенных вариантов в гене *BRCA1*, соответственно у 2106 пациенток указанные патогенные варианты не установлены. Ввиду отсутствия полноценных данных анамнеза 16 женщин из числа носительниц исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, в группу носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1*, подвергшихся дальнейшему исследованию, вошли 90 пациенток, к которым в соотношении 1:3 была подобрана группа (n=270) без вышеуказанных вариантов, сопоставимая по году рождения и возрасту обращения в центр. На основании данных выкопировки из амбулаторных карт на первом этапе исследования проводили сравнительный анализ индекса массы тела (ИМТ), репродуктивной функции (возраст менархе, регулярность менструального цикла и его продолжительность, количество беременностей и их исходы), перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза, а также паллиативных методов лечения. Особое внимание уделяли возрасту наступления своевременной или преждевременной менопаузы.

Критерии включения в исследование:

- 1) женщины, тестированные на наиболее частые патогенные варианты в гене *BRCA1*;
- 2) подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- 1) пациентки с сохраненным ритмом менструаций, не достигшие возраста 45 лет;
- 2) ятрогенные формы ПНЯ (наличие в анамнезе оперативных вмешательств на яичниках и матке, проведение курсов химио- и радиолечения).

Для оценки частоты встречаемости ПНЯ и ранней менопаузы в обследуемых группах соблюдены критерии включения и исключения (рис. 1), основную группу составили 38 пациенток – носителей патогенных вариантов гена

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов, врач клинической лабораторной диагностики Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Табеева Гюзьяль Искандеровна – ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: doctor.gtab@gmail.com

Бурменская Ольга Владимировна – д-р биол. наук, зав. лаб. онкологической генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: o_bourmenskaya@oparina4.ru

Марченко Лариса Андреевна – д-р мед. наук, проф., научный консультант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: l_marchenko@yandex.ru

Andrew E. Donnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Gyuzyal I. Tabeeva – Senior Res. Officer, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: doctor.gtab@gmail.com

Olga V. Burmenskaya – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: o_bourmenskaya@oparina4.ru

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

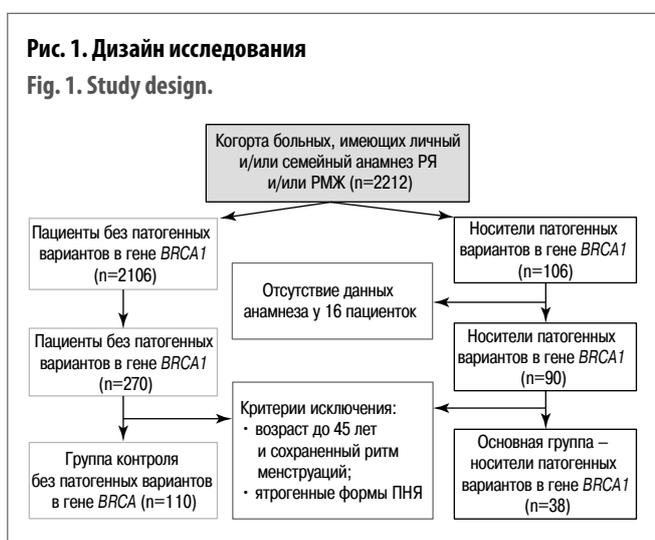
Таблица 1. Характеристика функций репродуктивной системы пациенток, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the reproductive system functions of the study patients

Показатели	Основная группа (n=90)				Группа контроля (n=270)				p-value
	Me	Q1	Q3	95% ДИ	Me	Q1	Q3	95% ДИ	
Возраст	55	48	63	50,34–58,40	57	50	64	54,75–58,61	0,348
Возраст менархе	13	13	14	13,18–13,63	13	13	14	13,41–13,82	0,276
Длительность цикла	28	28	28	25,84–29,01	28	28	30	28,17–28,87	0,131
Длительность менструации	5	4	5	4,41–5,07	5	4	5	4,54–4,83	0,506
Беременности	2	0	4	1,68–3,18	2	2	4	2,54–3,40	0,182
Роды	1	0	2	0,86–1,60	1	1	2	1,19–1,53	0,407
Аборты	0	0	2	0,60–1,74	1	0	2	0,91–1,56	0,778
Выкидыши	0	0	0	-0,01–0,18	0	0	0	0,06–0,52	0,400
ИМТ	24	22	28	23,47–26,89	25	22	29	24,80–27,13	0,487
Возраст менопаузы	50	47	52	45,74–50,93	50	47	53	49,43–50,93	0,466

*Здесь и далее в табл. 2–4: достоверные значения при $p < 0,05$.

Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design.



BRCA1 [средний возраст – 56,68 (10,23) года], контрольную – 110 пациенток без таковых [средний возраст – 54,37 (12,27) года].

Определение патогенных вариантов гена *BRCA1*: 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G (Cys61Gly), 2080delA, ассоциированных с риском развития РМЖ и РЯ, проводили с использованием наборов реагентов и детектирующих амплификаторов ДТПрайм производства «ДНК-Технология», Россия. Выявление генетических патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени и последующим анализом кривых плавления продуктов амплификации.

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS Excel и IBM SPSS 23.

По всем исследуемым показателям в каждой группе подсчитаны параметры распределения (среднее значение – *M*, стандартное отклонение – *SD*, частотный анализ). Оценка риска проводилась на основании расчета отношения шансов – *ОШ* (доверительный интервал – *ДИ* 95%).

Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы (*Me*) и квартилей 25 (*Q1*) и 75-го (*Q3*) процентилей. Показатели, представленные в номинативной шкале, оцени-

Таблица 2. Частота встречаемости онкологической патологии органов репродуктивной системы у пациенток, включенных в исследование

Table 2. Incidence of oncological diseases of the reproductive system in the study patients

Показатели	Основная группа (n=90)		Группа контроля (n=270)		Хи-квадрат	ОШ, 95%ДИ
	Абс.	%	Абс.	%		
Рак маточной трубы	4	10,53	2	1,82	0,019*	6,35, 1,11–36,22
РЯ	22	57,89	38	34,55	0,011*	2,61, 1,23–5,54
РМЖ	13	34,21	39	35,45	0,89	0,95, 0,44–2,06
Отсутствие онкопатологии	4	10,53	35	31,82	0,01*	0,25, 0,08–0,77

вались с помощью частотного анализа, с применением критерия Хи-квадрат Пирсона. Для удобства сравнительной визуализации количественные показатели в исследуемых группах и подгруппах представлены в форме Box & Whisker Plot.

Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ репродуктивного статуса у носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1* и пациенток из контрольной группы представлен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в результате сравнительного анализа по количественным показателям с применением непараметрического критерия Манна–Уитни не выявлено достоверных различий между группами по возрасту, ИМТ, возрасту менархе, характеру менструального цикла, паритету, исходам беременностей. Не обнаружено также достоверной межгрупповой разницы по возрасту наступления естественной менопаузы. Это свидетельствует о репрезентативности групп.

Проведенный анализ показал, что у носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1* отмечается пятикратное повышение частоты встречаемости рака маточной трубы и почти двукратное повышение частоты РЯ в сравнении в контрольной группой ($p=0,019$, $p=0,011$), в то время как частота РМЖ не зависела от носительства патогенного варианта *BRCA1* ($p=0,89$). В контрольной группе в 3 раза чаще были пациентки без указанных форм онкопатологии в сравнении с основной группой (31,8 и 10,5% соответственно, $p=0,01$); табл. 2.

Таблица 3. Частота встречаемости онкологической патологии органов репродуктивной системы у родственников пациенток, включенных в исследование**Table 3. Incidence of oncological diseases of the reproductive system in relatives of the study patients**

Показатели	Основная группа (n=90)		Группа контроля (n=270)		Хи-квадрат	ОШ, 95% ДИ
	Абс.	%	Абс.	%		
Онкопатология у отца (простата, сигмовидная кишка)	3	7,89	9	8,18	0,977	1,02, 0,26–3,99
Онкопатология у матери (молочная железа, яичники, маточная труба)	19	50,00	27	24,55	0,003*	3,07, 1,42–6,64
Онкопатология у бабушки, тети (молочная железа, яичники, маточная труба)	10	26,32	21	19,09	0,345	1,51, 0,64–3,59
Онкопатология у сестры (молочная железа, яичники, маточная труба)	6	15,79	5	95,45	0,023*	3,94, 1,13–13,76

Таблица 4. Частота встречаемости ПНЯ, ранней и своевременной менопаузы**Table 4. Prevalence of premature ovarian failure, early and timely menopause**

Состояние	Основная группа (n=38)			Группа контроля (n=110)			Хи-квадрат
	Абс.	%	Me	Абс.	%	Me	
ПНЯ (<40 лет)	3	7,9	31	0	0,00	–	0,003
Ранняя менопауза	5	13,2	44	5	4,5	44	0,069
Своевременная менопауза	30	78,9	52	105	95,5	50	0,004

Для гена *BRCA1* характерен аутосомно-доминантный тип наследования и высокая степень пенетрантности, в связи с чем проведен сравнительный анализ частоты встречаемости онкологической патологии органов репродуктивной системы у родственников 1–2-й степени родства.

Известно, что для носителей патогенных вариантов в гене *BRCA1* характерны наследственные варианты РМЖ и/или РЯ у родственников 1 и 2-й степени родства, что подтверждается в нашем исследовании. У матерей носительниц вышеуказанных патогенных вариантов случаи рака органов репродуктивной системы встречались почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе: 50 и 24,5% соответственно ($p=0,003$), у сестер – в 4 раза чаще – 15,8 и 4,5% соответственно ($p=0,023$); табл. 3.

В работах последних лет у носителей патогенных вариантов в гене *BRCA1* многими авторами обнаружено снижение овариального резерва, в связи с чем в соответствии с целью исследования проведена оценка частоты встречаемости полной формы ПНЯ и ранней менопаузы в обследуемых группах.

Для выявления доли женщин с ПНЯ и ранней менопаузой в структуре нарушений менструального цикла мы сравнили основную и контрольную группы по возрасту наступления менопаузы до 40 лет и с 40 до 45 лет соответственно (табл. 4). В основной группе ПНЯ встречается в 7,9% случаев, в то время как в контрольной группе данная патология не выявлена ($p<0,003$). Статистически значимых различий по частоте встречаемости ранней менопаузы в обследуемых группах не выявлено (13,2% в основной группе против 4,5% в группе контроля; $p<0,069$). У носительниц патогенных вариантов гена *BRCA1* выявлено статистически значимое снижение частоты встречаемости своевременной менопаузы в сравнении с группой контроля (78,9 против 95,5; $p<0,004$).

Анализ сочетания онкологической патологии у пациенток с ПНЯ показал, что из 3 пациенток только в 1 случае у носительницы патогенных вариантов в гене *BRCA1* через год после выключения функции яичников была диагностирована семейная форма РМЖ, в 2 других случаях РМЖ и РЯ не выявлены. При ранней менопаузе в 4 из 5 случаев выявлен РЯ, в 2 – по материнской линии, в 1 – по отцовской (рак предстательной железы) и 1 вариант спорадической формы. В одном случае выявлена семейная форма РМЖ, наследуемая по материнской линии.

Обсуждение

Впервые в 2010 г. К. Октау и соавт. в программах стимуляции супероовуляции в каждом третьем случае продемонстрирован бедный овариальный ответ у носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1* [11]. Выдвинутая ими гипотеза о роли вышеуказанных генетических «дефектов» в генезе формирования начальных форм преждевременного старения яичников явилась основанием для последующих дискуссий по этому вопросу. В последующем в ряде исследований выдвинутая точка зрения была подтверждена (I. Derks-Smeets, V. Turan и соавт.), в других опровергнута (M. Shapira и V. Guannala с соавт.) [12–15].

Дискуссия разрешена в 2017 г. W. Lin и соавт. на основе результатов морфофункциональной оценки ткани яичников, полученной от здоровых носительниц патогенных вариантов *BRCA1/2*, которым с профилактической целью проведена сальпингоовариэктомия. В группу контроля были включены образцы яичниковой ткани, взятые у женщин, погибших при чрезвычайных обстоятельствах. В исследовании показано, что плотность залегания примордиальных фолликулов в основной группе значительно ниже в сравнении с контрольной (11,2±2,0 фолликулов/мм³ против 44,2±6,2 фолликулов/мм³; $p=0,0002$), наряду с этим выявлялось нарушение репарации ДНК в ооцитах примордиальных фолликулов (62%±5,2% против 36%±3,4%; $p=0,0005$). Примечательно, что скорость потери примордиального пула нарастала после 30 лет, что подтверждалось линейным регрессионным анализом ($R^2=0,74$; $p=0,0001$ против $R^2=0,70$; $p=0,0001$) [16].

Авторами сделан вывод, что у пациенток с патогенными вариантами в гене *BRCA1/2* имеется дефицит репарации ДНК, который, в свою очередь, способствует повреждению ДНК в ооцитах. При этом фолликулы могут накапливать летальные повреждения ДНК, что приводит к неконтролируемой их гибели и нефизиологическому снижению овариального резерва как одному из патогенетических механизмов, приводящих к формированию ПНЯ [11].

В свете изложенного логично предположить возможность развития ПНЯ у носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1*.

В 2020 г. в журнале *Menopause Review* представлен систематический обзор и метаанализ, посвященный оценке возраста наступления своевременной менопаузы у носителей

патогенных вариантов генов *BRCA1/2* [17]. Авторами проанализировано 6 исследований по данной тематике, 1 работа исключена из метаанализа ввиду отсутствия контрольной группы. В трех работах выявлена ассоциация между патогенными вариантами указанных генов и более ранним возрастом наступления своевременной менопаузы в сравнении с женщинами из контрольной группы. Однако, по данным A. Finch с соавт., в его работе эта разница не имела клинической значимости, так как согласно систематическому обзору и метаанализу от 2014 г. установлено, что среднее значение возраста наступления естественной менопаузы составляет 48,8 года (95% ДИ 48,3–49,2) [18, 19]. В работе I. Rzerka-Górska и соавт. средний возраст менопаузы в группе носителей патогенных вариантов в гене *BRCA1* оказался гораздо ниже по отношению к средним популяционным значениям и составил 45,3 года [20, 21]. В двух работах продемонстрировано отсутствие зависимости возраста наступления менопаузы от наличия патогенных вариантов в генах *BRCA1/2* [22, 23]. Подобная закономерность выявлена и в нашем исследовании. Так, у носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1* менопауза наступала в 48,3 года, а в контрольной группе – в 50,2 года ($p=0,466$).

Несмотря на ранее высказанные теоретические предположения о влиянии гена *BRCA1* на овариальный пул, только в работе A. Finch и соавт. у носительниц патогенных вариантов в гене *BRCA1/2* дополнительно к возрасту наступления своевременной менопаузы анализировались частоты встречаемости ПНЯ и ранней менопаузы [19]. В нашем исследовании мы также уделили значительное место выявлению группы больных с преждевременным истощением овариального резерва. Полученные нами результаты частично согласуются с исследованием A. Finch и соавт. Нами показано, что частота встречаемости ПНЯ в основной группе была в 1,6 раза выше в сравнении с исследованием A. Finch (7,9% против 4,7%), в то время как ранняя менопауза встречалась в 1,7 раза реже в сравнении с нашими данными (13,1% против 22,1%) [19]. Однако в нашем исследовании статистически значимых различий в частоте встречаемости ранней менопаузы в обследуемых группах не выявлено ($p<0,069$).

Обсуждая возможный механизм развития ПНЯ у пациенток с патогенными вариантами в гене *BRCA1*, следует подчеркнуть, что на протяжении всего репродуктивного периода до момента рекрутирования фолликулов большинство ооцитов в примордиальных фолликулах заблокированы в первой профазе мейоза, что соответствует фазе G2/M клеточного цикла, в этот период они весьма чувствительны к различным эндогенным и экзогенным воздействиям, приводящим к повреждению ДНК [6]. При патологических вариантах генов *BRCA1/2* механизм репарации нарушается, что способствует развитию канцерогенеза, преждевременного старения яичников за счет ускоренного апоптоза примордиальных фолликулов с исходом в ПНЯ [24]. Наибольший риск гибели ооцитов совпадает с периодом их вхождения в профазу первого мейотического деления (8–8,5 нед внутриутробного развития плода), а также с началом периода формирования примордиальных фолликулов (11,5–13 нед) [25, 26].

Заключение

Несмотря на то что в проведенном нами исследовании в основной группе по сравнению с контрольной одновременно выявлялись больные как с ПНЯ, так и с ранней менопаузой, при сравнительном межгрупповом анамнестическом анализе по возрасту первой менструации, характеру менструального цикла, паритету, исходам беременностей статистически значимых различий между группами не выявлено.

Пенетрантность патогенных вариантов в гене *BRCA1* зависит как от эндогенных, так и экзогенных факторов (тип мутации, место ее локализации, сочетание с однонуклеотидными полиморфизмами, а также стиль жизни, репродуктивное поведение, гормональный метаболизм), которые, возможно, и определяют временные рамки реализации наследственной предрасположенности.

В 2021 г. состоялась встреча экспертов по проблемам репродукции Италии, в результате которой сформулировано заключение о том, что у носительниц патологических вариантов в гене *BRCA1/2* развивается нефизиологическое количественное и качественное снижение овариального резерва с исходом в преждевременное старение яичников, что полностью согласуется с полученными результатами в проведенном нами исследовании [26].

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. С.Д. Рштуни – обзор литературы; Л.А. Марченко, С.Д. Рштуни – концепция и дизайн исследования; А.Е. Донников, О.В. Бурменская, С.Д. Рштуни – сбор и обработка материала; Л.А. Марченко, С.Д. Рштуни – написание текста; Г.Е. Чернуха, Г.И. Табеева, А.Е. Донников – редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. S.D. Rshtuni – literature review; L.A. Marchenko, S.D. Rshtuni – study concept and design; A.E. Donnikov, O.V. Burmenskaya, S.D. Rshtuni – collection and processing of material; L.A. Marchenko, S.D. Rshtuni – writing the text; G.E. Chernukha, G.I. Tabeeva, A.E. Donnikov – 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.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (протокол №5 от 14.04.2016). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (protocol №5 from 14.04.2016). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–37. DOI:10.1093/humrep/dew027

2. Аменорея и олигоменорея. *Клинические рекомендации*. 2021 г. [Amenoreia i oligomenoreia. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2021 g. (in Russian)].
3. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2019;22(4):403-11.
4. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2021 г. [Менопауза i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2021 g. (in Russian)].
5. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Horm Res*. 2007;68(4):196-202.
6. Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death by apoptosis. *Trends Mol Med*. 2006;12(9):440-50. DOI:10.1016/j.molmed.2006.07.007
7. Cohen IS, Bar C, Paz-Elizur T, et al. DNA lesion identity drives choice of damage tolerance pathway in murine cell chromosomes. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(3):1637-45. DOI:10.1093/nar/gku1398
8. Stolz A, Ertych N, Kienitz A, et al. The CHK2-BRCA1 tumour suppressor pathway ensures chromosomal stability in human somatic cells. *Nat Cell Biol*. 2010;12:492-9.
9. Xiong B, Li S, Ai JS, et al. BRCA1 is required for meiotic spindle assembly and spindle assembly checkpoint activation in mouse oocytes. *Biol Reprod*. 2008;79:718-26.
10. Pal T, Keefe D, Sun P, Narod SA; the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Fertility in women with BRCA mutations: a case-control study. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1805-8.
11. Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol*. 2010;28:240-4.
12. Derks-Smeets IAP, van Tilborg TC, van Montfoort A, et al. BRCA1 mutation carriers have a lower number of mature oocytes after ovarian stimulation for IVF/PGD. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34:1475-82. DOI:10.1007/s10815-017-1014-3
13. Turan V, Bedoschi G, Emirdar V, et al. Ovarian Stimulation in Patients With Cancer: Impact of Letrozole and BRCA Mutations on Fertility Preservation. *Cycle Outcomes Reprod Sci*. 2018;25(1):26-32.
14. Shapira M, Raanani H, Feldman B, et al. BRCA mutation carriers show normal ovarian response in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1162-7.
15. Gunnala V, Fields J, Irani M, et al. BRCA carriers have similar reproductive potential at baseline to noncarriers: comparisons in cancer and cancer-free cohorts undergoing fertility preservation. *Fertil Steril*. 2019;111:363-71. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.10.014
16. Lin W, Titus S, Moy F, et al. Ovarian Aging in Women With BRCA Germline Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3839-47. DOI:10.1210/jc.2017-00765
17. Kępczyński Ł, Połatyńska K, Nykel A, et al. Age of natural menopause onset in BRCA1/2 carriers – systematic review and meta-analysis. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(4):171-3. DOI:10.5114/pm.2020.101946
18. Schoemaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542-62. DOI:10.1093/ije/dyu094
19. Finch A, Valentini A, Greenblatt E, et al. Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril*. 2013;99:1724-8.
20. Rzepka-Górska I, Tarnowski B, Chudecka-Głaz A, et al. Premature menopause in patients with BRCA1 gene mutation. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100: 59-63.
21. Lin WT, Beattie M, Chen LM, et al. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer*. 2013;119:1652-9.
22. Collins IM, Milne RL, McLachlan SA, et al. Do BRCA1 and BRCA2 mutation carriers have earlier natural menopause than their noncarrier relatives? Results from the Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3920-5.
23. van Tilborg TC, Broekmans FJ, Pijpe A, et al. Do BRCA1/2 mutation carriers have an earlier onset of natural menopause? *Menopause*. 2016;23:903-10.
24. Hofmann ER, Milstein S, Boulton SJ, et al. Caenorhabditis elegans HUS-1 is a DNA damage checkpoint protein required for genome stability and EGL-1-mediated apoptosis. *Curr Biol*. 2002;12:1908-18.
25. Уварова Е.В., Буралкина Н.А. Параметры овариального резерва девочек 15–17 лет с гармоничным половым и физическим развитием. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2010;3:20-8 [Uvarova EV, Buralkina NA. Parametry ovarial'nogo rezerva devochek 15–17 let s garmonichnym polovym i fizicheskim razvitiem. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2010;3:20-8 (in Russian)].
26. Buonomo B, Massarotti C, Dellino M, et al. Reproductive issues in carriers of germline pathogenic variants in the BRCA1/2 genes: an expert meeting. *BMC Med*. 2021;19(1):205. DOI:10.1186/s12916-021-02081-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Гормональные и эмбриологические параметры циклов овариальной стимуляции при использовании дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона

И.Е. Корнеева, А.И. Ковальчук , Т.А. Назаренко, Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, А.В. Бачурин, Т.Ю. Иванец

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

Аннотация

Цель. Оценить эффекты протокола овариальной стимуляции с назначением дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) на гормональные и эмбриологические параметры программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида).

Материалы и методы. Всего 79 женщинам с бесплодием и сохраненным овариальным резервом проводили овариальную стимуляцию в программе ЭКО/ИКСИ. В 1-й группе (n=38) для предотвращения преждевременного пика ЛГ использовали дидрогестерон, во 2-й группе (n=41) – антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ). Сравнивали параметры стимулированных циклов: стартовые и курсовые дозы гонадотропинов, длительность стимуляции, гормональные и эмбриологические показатели (число полученных и зрелых ооцитов, частоту оплодотворения, количество blastocyst и криоконсервированных эмбрионов).

Результаты. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту – 34,3±3,32 и 33,4±3,42 года, индексу массы тела – 24,1±2,1 и 23,3±1,9, уровню антимюллерова гормона – 2,6±1,11 и 2,8±1,43 нг/мл и количеству антральных фолликулов по данным УЗИ – 6,22±1,21 и 7,13±0,89 соответственно в 1 и 2-й группах. Гормональные параметры циклов овариальной стимуляции с назначением дидрогестерона или антГнРГ характеризовались сопоставимыми данными, касающимися курсовой дозы гонадотропина, продолжительности дней стимуляции, концентрации ЛГ и стероидных гормонов в сыворотке крови. Показатели эмбриологического этапа программы (число полученных и зрелых ооцитов, blastocyst и криоконсервированных эмбрионов) не имели значимых межгрупповых различий, несмотря на высокий уровень прогестерона в сыворотке крови у женщин, принимавших дидрогестерон.

Заключение. Протокол с дидрогестероном не уступает стандартному протоколу с антГнРГ по общепринятым клинико-лабораторным и эмбриологическим показателям. Пероральный прием препарата позволяет уменьшить количество инъекций в цикле лечения и быть более удобным для пациентов, не планирующих перенос эмбрионов.

Ключевые слова: овариальная стимуляция, антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона, прогестерон, дидрогестерон, экстракорпоральное оплодотворение

Для цитирования: Корнеева И.Е., Ковальчук А.И., Назаренко Т.А., Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Бачурин А.В., Иванец Т.Ю. Гормональные и эмбриологические параметры циклов овариальной стимуляции при использовании дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона. Гинекология. 2022;24(5):380–385. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201675

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

 **Ковальчук Алла Игоревна** – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: kovalchukalla27@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5253-9604

Корнеева Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния НОЦ ВРТ с клиническим отд-нием им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irina.korneeva@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8124-7659

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

Митюрин Елена Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния НОЦ ВРТ с клиническим отд-нием им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_mityurina@oparina4.ru

Перминова Светлана Григорьевна – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. отд-ния НОЦ ВРТ с клиническим отд-нием им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: perisvet@list.ru; ORCID: 0000-0003-4438-1354

Бачурин Алексей Владимирович – эмбриолог, науч. сотр. отд-ния НОЦ ВРТ с клиническим отд-нием им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

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

 **Alla I. Kovalchuk** – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: kovalchukalla27@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5253-9604

Irina E. Korneeva – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irina.korneeva@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8124-7659

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

Elena V. Mityurina – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_mityurina@oparina4.ru

Svetlana G. Perminova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: perisvet@list.ru; ORCID: 0000-0003-4438-1354

Aleksei V. Bachurin – embryologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

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

Hormonal parameters and embryological outcomes of in vitro fertilisation/ intra cytoplasmic sperm injection cycles in women using dydrogesterone for the prevention of premature luteinizing hormone surge during ovarian stimulation

Irina E. Korneeva, Alla I. Kovalchuk✉, Tatiana A. Nazarenko, Elena V. Mityurina, Svetlana G. Perminova, Aleksei V. Bachurin, Tatiana Yu. Ivanets

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

Abstract

Aim. To evaluate the hormonal parameters and embryological outcomes of an ovarian stimulation protocol using dydrogesterone to prevent the premature LH surge in IVF/ICSI programmes.

Materials and methods. A prospective study randomised, including 79 women with normal ovarian reserve undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI with recombinant FSH (rFSH) from Day 2 or 3 of the menstrual cycle. To prevent the premature LH surge, participants in Group 1 (n=38) received oral dydrogesterone 20 mg/day from the start of ovarian stimulation until the day of ovulation trigger administration. Participants in Group 2 (n=41) received a GnRH antagonist. We evaluated the starting and total dose of gonadotropins, duration of stimulation, serum levels of LH, oestradiol and progesterone on Day 1 and 6 of stimulation and the day of trigger administration, number of retrieved and mature oocytes, fertilization rate, and the number of blastocysts and cryopreserved embryos.

Results. There were no significant differences in most hormonal parameters, characteristics of the ovarian stimulation and embryological outcomes between the two groups. Serum levels of progesterone in the dydrogesterone arm were higher than in the GnRH antagonist arm (2.3 nmol/l [2.0–3.4] vs 1.5 [1.0–2.4] nmol/l; $p=0.026$), but without any impact on the embryological outcomes.

Conclusion. Prevention of premature LH surge in ovarian stimulation cycles using oral dydrogesterone may represent a convenient alternative to the conventional use of GnRH antagonists, reducing the number of required injections and potentially increasing the convenience in patients who are not planning a fresh embryo transfer.

Keywords: ovarian stimulation, gonadotrophin-releasing hormone antagonist, progesterone, dydrogesterone, in vitro fertilization

For citation: Korneeva IE, Kovalchuk AI, Nazarenko TA, Mityurina EV, Perminova SG, Bachurin AV, Ivanets TYu. Hormonal parameters and embryological outcomes of in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection cycles in women using dydrogesterone for the prevention of premature luteinizing hormone surge during ovarian stimulation. *Gynecology*. 2022;24(5):380–385. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201675

Введение

По оценкам экспертов, каждая 4-я пара в мире бесплодна [1]. Преодолеть практически все формы бесплодия в настоящее время возможно с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. В последние годы все большую актуальность при оказании различных видов медицинской помощи приобретает персонализированный подход. Поскольку овариальная стимуляция является ведущим этапом программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида), то совершенствование протоколов стимуляции яичников, имеющих высокую эффективность, безопасность и удобство для пациентов, не теряет своей актуальности. Подходы в этом направлении постоянно совершенствуются – широкое использование антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) и замена триггера финального созревания ооцитов на его агонисты позволили преодолеть синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), тяжелое осложнение программ ЭКО/ИКСИ, сопряженное в отдельных случаях с летальными исходами [2, 3].

Достижения в области криотехнологий позволили отказаться от обязательного переноса эмбрионов, использовать стратегию «заморозить все» и таким образом повысить безопасность циклов ЭКО/ИКСИ при риске развития СГЯ, у доноров ооцитов, при проведении преимплантационного генетического тестирования и ряде других состояний, а также снизить частоту многоплодной беременности без потери эффективности лечения [2, 3].

Стратегия удобства протоколов овариальной стимуляции и большей приемлемости заключается в уменьшении количества инъекций препаратов, что может достигаться как применением пролонгированной формы рекомбинантного гонадотропина, с успехом используемого в последние годы в широкой клинической практике, так и попыткой заменить инъекции антГнРГ, традиционно на-

значаемые для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) в стандартных программах ЭКО/ИКСИ, на пероральный гестаген [4]. Обоснованием подобного подхода послужили ранее проведенные исследования, показывающие, что прогестерон, секретруемый желтым телом, подавляет пульсирующую секрецию ГнРГ, снижает частоту импульсов ЛГ и не оказывает отрицательного влияния на качество ооцитов и эмбрионов [4–8].

Результаты первого исследования с использованием медроксипрогестерона ацетата (МПА) для предотвращения преждевременного пика ЛГ были опубликованы Y. Kuang и соавт. (2016 г.) и демонстрировали блокирующий эффект МПА на повышение уровня ЛГ, а также схожую частоту наступления беременности при последующем криопереносе в группах с МПА и антГнРГ [9]. Однако, как было показано в последующих исследованиях, введение в протокол овариальной стимуляции МПА было сопряжено с более сильным подавлением гипофиза, что требовало увеличения дозы гонадотропина, а долгосрочные эффекты МПА продолжают обсуждаться [9–11]. Поэтому в настоящее время оптимальный тип прогестагена продолжает изучаться.

Дидрогестерон – прогестаген, который по своей молекулярной структуре и фармакологическим свойствам тесно связан с эндогенным прогестероном. Дидрогестерон не мешает выработке эндогенного прогестерона, обладает меньшей андрогенной активностью, повышенной биодоступностью при пероральном приеме по сравнению с другими прогестагенами с периодом полувыведения 8 ч, высокой селективностью в отношении рецепторов прогестерона и имеет меньше побочных эффектов по сравнению с МПА [12–14]. Кроме того, пероральный путь введения препаратов более удобен для пациентов по сравнению с ежедневными инъекциями антГнРГ, что способствует лучшей приемлемости протокола лечения [9].

В настоящее время опубликованы результаты единичных исследований, касающихся возможности применения дидрогестерона в циклах ЭКО/ИКСИ для предотвращения преждевременного пика ЛГ. Авторами продемонстрирована способность препарата обеспечить сопоставимые результаты по числу полученных ооцитов и исходам беременности в сравнении со стандартным протоколом с антГнРГ [15, 16].

Новая возможность персонализации протокола овариальной стимуляции с целью его лучшей переносимости, безопасности, большего удобства для пациентов в плане уменьшения числа инъекций препарата без потери эффективности лечения послужила основанием к проведению настоящего исследования. **Цель исследования** – оценить эффекты протокола овариальной стимуляции с назначением дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика ЛГ на гормональные и эмбриологические параметры стимулированного цикла.

Материалы и методы

Обследованы 79 женщин с бесплодием, обратившихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России с целью проведения программы ЭКО/ИКСИ.

Все пациентки подписывали утвержденную форму информированного согласия. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Центра от 19 декабря 2019 г.

Критериями включения в исследование явились: возраст от 18 до 42 лет, уровень антимюллера гормона (АМГ) не менее 1,0 нг/мл, сохраненный овариальный резерв, планируемая сегментация цикла (отмена переноса эмбриона в полость матки) по различным показаниям.

В исследование не включены женщины со сниженным овариальным резервом, наружным генитальным эндометриозом III–IV стадии, тяжелой патозооспермией у партнера и другими противопоказаниями к проведению программ ВРТ.

1-ю группу составили 38 женщин, овариальная стимуляция которых проводилась в протоколе с одновременным назначением дидрогестерона в суточной дозе 20 мг и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рекФСГ) со 2–3-го дня менструального цикла. Введение дидрогестерона у пациенток 1-й группы заканчивали в день назначения триггера овуляции. Овариальную стимуляцию в стандартном протоколе с антГнРГ проводили 41 пациентке 2-й группы. В качестве триггера овуляции у женщин обеих групп использовали хориогонадотропин альфа 250 мкг или трипторелин в дозе 0,2 мг. При выборе триггера учитывали общее количество фолликулов. Если больше 15 в двух яичниках – вводили агонист ГнРГ. Трансвагинальную пункцию проводили через 36–37 ч после введения триггера овуляции. Эмбрионы культивировали в течение 5 сут с последующей криоконсервацией blastocyst хорошего качества.

При проведении овариальной стимуляции оценивали количество антральных, растущих и преовуляторных фолликулов при ультразвуковом мониторинге. Оценку параметров стероидогенеза проводили в день начала овариальной стимуляции, на 6-й день лечения и в день введения триггера финального созревания ооцитов. Оценивали стартовую и курсовую дозы гонадотропинов, длительность стимуляции, количество полученных и зрелых ооцитов, число полученных и криоконсервированных эмбрионов. На 5-е сутки культивирования проводили криоконсервацию эмбрионов хорошего качества.

Статистический анализ. Результаты обрабатывали на персональном компьютере с использованием статистического анализа для Microsoft Excel 2010 и SPSS V22.0.

Таблица 1. Клиническая характеристика женщин
Table 1. Clinical characteristics of women

	1-я группа (n=38)	2 группа (n=41)	p
	РекФСГ+ДГГ	РекФСГ+антГнРГ	
Возраст, лет	34,3±3,32	33,4±3,42	0,141
Индекс массы тела, кг/м ²	24,1±2,12	23,3±1,9	0,187
Длительность бесплодия, лет	3,4±1,24	3,6±0,97	0,115
Бесплодие I, лет, %	64,3	65,8	0,089
Бесплодие II, лет, %	36,7	35,2	0,056
Факторы бесплодия, %:			
трубно-перитонеальный	38,2	41,1	0,112
наружный генитальный эндометриоз	34,9	31,3	0,089
мужской	42,1	44,1	0,358
миома матки	14,2	12,8	0,297
эндокринный	8,9	9,2	0,321
сочетанный	68,7	71,2	0,148
Безуспешные попытки ЭКО/ИКСИ в анамнезе, %	59,7	65,3	0,371
Количество антральных фолликулов	6,22±1,21	7,13±0,89	0,118
АМГ, нг/мл	2,6±1,11	2,8±1,43	0,171

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ДГГ – дидрогестерон.

Для каждого количественного параметра определены среднеарифметическое значение, стандартное среднее квадратическое отклонение и стандартная ошибка средней, медиана, 95% доверительный интервал. Для качественных показателей определяли показатели частоты. Для определения вида распределения данных перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах проводили тест Колмогорова–Смирнова или Шапиро–Уилка в зависимости от размера выборки. При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики. При распределении данных, отличном от нормального, применяли методы непараметрической статистики – тест Краскала–Уоллиса для сравнения данных в нескольких группах с проведением теста Манна–Уитни и поправкой значений Бонферрони. Все критерии считались значимыми при значении менее 0,05. При множественном сравнении и нормальном распределении выборки применяли метод параметрической статистики – t-тест.

Результаты

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту – 34,3±3,32 и 33,4±3,42 года, индексу массы тела – 24,1±2,1 и 23,3±1,9, уровню АМГ – 2,6±1,11 и 2,8±1,43 нг/мл и количеству антральных фолликулов по данным УЗИ – 6,22±1,21 и 7,13±0,89 соответственно в 1 и 2-й группах, общей длительности и факторам бесплодия, а также наличию беременностей в анамнезе (табл. 1). В обеих группах преобладали сочетанные причины нарушений репродуктивной функции (68,7 и 71,2%), в структуре которых ведущее место занимали мужской (42,1 и 44,1%), трубно-перитонеальный факторы (38,2 и 41,1%) и наружный генитальный эндометриоз (34,9 и 31,3%) соответственно в 1 и 2-й группах.

Программа ЭКО/ИКСИ с запланированной сегментацией цикла (отменой переноса эмбриона в полость матки) произведена 79 пациенткам обеих групп. Показаниями к плановой сегментации цикла явились: проведение преимплантационного генетического тестирования на анеу-

Таблица 2. Характеристика протоколов овариальной стимуляции
Table 2. Characteristics of ovarian stimulation protocols

	1-я группа (n=38) РекФСГ+ДГГ	2-я группа (n=41) РекФСГ+антГнРГ	p
Суточная доза гонадотропинов, МЕ	192 (150–225)	187 (150–225)	0,211
Длительность стимуляции, дни	10 (8–12)	9 (8–11)	0,389
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	2112 (1450–2720)	1986 (1368–2630)	0,018

плоидии у 18 (47,4%) и 22 (53,6%) пациенток в связи с ранее неудачными попытками ЭКО в анамнезе; сохранение репродуктивного материала перед планируемыми хирургическими вмешательствами (миомэктомией, разделением внутриматочных синехий, резекцией яичников по поводу эндометриозных кист) у 8 (21,1%) и 7 (17,2%) пациенток; риск развития СГЯ у 7 (18,4%) и 8 (19,5%) пациенток 1 и 2-й групп соответственно. Риск развития СГЯ устанавливали на основании данных анамнеза о развитии ятрогенного синдрома в предыдущих попытках ЭКО/ИКСИ.

Характеристика протоколов овариальной стимуляции и гормональные параметры циклов представлены в табл. 2 и 3.

Результаты, представленные в табл. 2, показывают, что пациентки обеих групп не имели различий в стартовой и суммарной дозах гонадотропина, а также в продолжительности овариальной стимуляции.

Данные табл. 3 демонстрируют, что базальные уровни гонадотропных и стероидных гормонов в сыворотке крови не имели значимых межгрупповых различий на день начала протокола лечения и составили: ФСГ – 6,9 (5,8–9,8), 7,5 (5,9–9,6) МЕ/л, ЛГ – 7,5 (4,5–10,7) и 7,9 (3,9–9,3) МЕ/л, эстрадиол – 183 (124–326) и 168 (125–224) пмоль/л, прогестерон – 0,7 (1,2–2,2) и 1,1 (0,8–1,8) нмоль/л соответственно в 1 и 2-й группах.

Динамика концентрации ЛГ у пациенток обеих групп имела различные характеры. Так, у пациенток 2-й группы прослежена тенденция к снижению уровня ЛГ от дня начала протокола до дня введения триггера овуляции с 7,9 (3,9–9,3) до 5,1 (3,1–7,2) МЕ/л, однако значимые различия не выявлены. Напротив, у женщин 1-й группы концентрация ЛГ в день завершения гонадотропной стимуляции статистически значимо снижалась до 3,9 (2,9–6,3) МЕ/л по сравнению с днем начала лечения ($p<0,05$). Таким образом, в день введения триггера овуляции уровень ЛГ был значимо снижен у пациенток 1-й группы – 3,9 (2,9–6,3) МЕ/л ($p<0,05$).

Уровень эстрадиола значимо возрастал во всех группах к дню введения триггера и составил 4935 (3167–7694) и 4135 (2871–6968) пмоль/л в 1 и 2-й группах соответственно. Концентрация прогестерона в день завершения овариальной стимуляции у пациенток 1-й группы достоверно увеличивалась по сравнению с исходным показателем с 0,7 (1,2–2,2) до 2,3 (2,0–3,4) нмоль/л ($p<0,05$). У женщин 2-й группы уровень прогестерона не претерпевал существенных изменений на протяжении протокола овариальной стимуляции и был существенно ниже – 1,5 (1,0–2,4) нмоль/л – аналогичного показателя у женщин 1-й группы в день введения триггера овуляции – 2,3 (2,0–3,4) нмоль/л.

Показатели оогенеза и раннего эмбриогенеза представлены в табл. 4.

Согласно данным табл. 4, не выявлено значительных межгрупповых различий в количестве фолликулов диаметром >17 мм в день введения триггера овуляции (10,2±3,4 vs

Таблица 3. Гормональные параметры циклов ЭКО/ИКСИ
Table 3. Hormonal parameters of IVF/ICSI cycles

Показатели	1-я группа (n=38) РекФСГ+ДГГ	2-я группа (n=41) РекФСГ+антГнРГ	p-value
ФСГ, МЕ/л (день начала ОС)	6,9 (5,8–9,8)	7,5 (5,9–9,6)	0,019
ЛГ-1, МЕ/л (день начала ОС)	7,5 (4,5–10,7)*	7,9 (3,9–9,3)	0,702
ЛГ-2, МЕ/л (6-й день ОС)	6,7 (4,0–7,9)	6,2 (3,8–8,6)	0,648
ЛГ-3, МЕ/л (день введения триггера ОС)	3,9 (2,9–6,3)*	5,1 (3,1–7,2)	0,041
Эстрадиол-1, пмоль/л	183 (124–326)*	168 (125–224)*	0,012
Эстрадиол-2, пмоль/л	2154 (1489–3276)	2562 (1515–3661)	0,204
Эстрадиол-3, пмоль/л	4935 (3167–7694)*	4135 (2871–6968)*	0,017
Прогестерон-1, нмоль/л	0,7 (1,2–2,2)*	1,1 (0,8–1,8)	0,101
Прогестерон-2, нмоль/л	1,1 (0,6–1,6)	1,4 (1,0–2,3)	0,034
Прогестерон-3, нмоль/л	2,3 (2,0–3,4)*	1,5 (1,0–2,4)	0,026

Примечание. * $p<0,05$ по сравнению с днем начала протокола и днем введения триггера овуляции; ОС – овариальная стимуляция; -1, -2, -3 в показателях уровней гормонов – на 2-й день менструального цикла, 6-й день овариальной стимуляции и в день введения триггера овуляции соответственно.

Таблица 4. Показатели оогенеза и раннего эмбриогенеза
Table 4. Indicators of oogenesis and early embryogenesis

Показатель	1-я группа (n=38) РекФСГ+ДГГ	2 группа (n=41) РекФСГ+антГнРГ	p-value
Количество фолликулов диаметром >14 мм в день введения триггера овуляции	10,2±3,4	11,3±4,1	0,174
Количество полученных ооцитов	8,8±3,2	7,8±4,8	0,243
Количество ооцитов класса MI	7,7±1,4	6,9±1,6	0,475
Количество оплодотворенных ооцитов	5,2±0,6	4,9±1,8	0,198
Количество зигот	5,1±0,4	4,7±0,6	0,521
Количество бластоцист	3,1±0,2	2,9±0,6	0,461
Количество криоконсервированных эмбрионов	1,4±0,3	1,6±0,1	0,387
Количество зрелых ооцитов, %	78,2	76,8	0,291
Количество оплодотворений, %	64,5	66,7	0,197
Количество бластуляций, %	77,6	78,2	0,264

11,3±4,1), полученных ооцитов (8,8±3,2 и 7,8±4,8), зрелых ооцитов (5,2±0,6 и 4,9±1,8), бластоцист (3,1±0,2 и 2,9±0,6), криоконсервированных эмбрионов (1,4±0,3 и 1,6±0,1) в 1 и 2-й группах соответственно.

Обсуждение

Концепция «триггер агонист ГнРГ» и «заморозить все» является распространенной стратегией при сегментации цикла по различным показаниям. Для этой цели используются протоколы с антГнРГ. В последнее время применены прогестагенов для предотвращения преждевременного пика ЛГ стало новым вариантом протоколов овариальной стимуляции при необходимости сегментации цикла [4].

Результаты проведенного исследования показывают, что общепринятые клинико-лабораторные показатели в протоколе овариальной стимуляции с дидрогестероном у женщин с сохраненным овариальным резервом были

сопоставимы с аналогичными в стандартном протоколе с антГнРГ. Количество дней стимуляции, курсовая доза гонадотропина, число полученных и зрелых ооцитов, бластоцист и криоконсервированных эмбрионов не имели межгрупповых различий. Сообщения о возможности применения дидрогестерона на этапе стимуляции функции яичников у пациенток появились в 2017 г. [10].

В проспективном рандомизированном исследовании ($n=516$) дидрогестерон сравнивали с МПА. Авторы не выявили различий в количестве извлеченных ооцитов ($10,8\pm 6,3$) для группы «человеческий менопаузальный гонадотропин + дидрогестерон» по сравнению с группой «человеческий менопаузальный гонадотропин + МПА» ($11,1\pm 5,8$; $p=0,33$). Доля жизнеспособных эмбрионов на извлеченный ооцит не различалась между двумя группами: 37,4% для группы с дидрогестероном по сравнению с 35,6% для группы с МПА. Средний уровень ЛГ в основной группе был выше, чем в группе сравнения с МПА ($p<0,001$), однако преждевременный пик гормона не выявлен. Различия в частоте клинической беременности в первом криоцикле отсутствовали (57,6% для группы с дидрогестероном vs 62,3% для группы с МПА) [9].

Частота клинической и прогрессирующей беременности, а также клиничко-лабораторные и эмбриологические параметры в протоколах овариальной стимуляции с дидрогестероном и антГнРГ позднее оценены в проспективном когортном исследовании с участием 251 женщины, которым в период наблюдения произведено 397 криоциклов. Частота клинической и прогрессирующей беременности была сопоставима и составила 52,8 и 40,0% в группе дидрогестерона и 49,5 и 38,1% – в контрольной группе [17].

Аналогичные результаты при сравнении эффектов овариальной стимуляции с использованием рекФСГ в группах с дидрогестероном и антГнРГ представили А. Gurbuz и соавт. (2020 г.) [18]. Авторы указали на увеличение продолжительности стимуляции яичников в группе дидрогестерона до $10,5\pm 1,18$ дня vs $9,67\pm 1,04$ дня в группе антГнРГ и курсовой дозе рекФСГ: $1840,5\pm 475,88$ МЕ против $1618,99\pm 313$ МЕ соответственно ($p<0,001$). Эмбриологические параметры циклов овариальной стимуляции и частота наступления клинической беременности при переносе размороженных эмбрионов в группах не различались [18].

В настоящей публикации мы не представили данные о частоте наступления беременности, так как исследование еще продолжается. В представленной части работы мы оценивали клиничко-лабораторные и эмбриологические параметры сегментированных циклов. Результаты, полученные нами, согласуются с данными исследования N. Iwami и соавт. (2018 г.) относительно отсутствия межгрупповых различий по продолжительности дней овариальной стимуляции, количеству полученных и зрелых ооцитов, числу криоконсервированных эмбрионов в протоколах с дидрогестероном и антГнРГ. Согласно нашим данным, гормональные параметры стимулированных циклов у женщин 1-й группы (с дидрогестероном) характеризовались значимым снижением уровня ЛГ с $7,5$ ($4,5-10,7$) в день начала стимуляции до $3,9$ ($2,9-6,3$) МЕ/л в день введения триггера овуляции и возрастанием концентрации прогестерона с $0,7$ ($1,2-2,2$) до $2,3$ ($2,0-3,4$) нмоль/л соответственно ($p<0,05$). Во 2-й группе (с антГнРГ) снижение уровня ЛГ ко дню введения триггера овуляции не достигло значимых различий. Концентрация прогестерона также не претерпевала существенных изменений от момента начала овариальной стимуляции до ее завершения. Уровень эстрадиола имел одинаковую динамику в обеих группах исследования, значимо возрастал у женщин 1-й группы с 183 ($124-326$) до 4935 ($3167-7694$) нмоль/л ко дню введения

триггера овуляции; у пациенток 2-й группы – с 168 ($125-224$) до 4135 ($2871-6968$) нмоль/л соответственно ($p<0,05$).

Результаты эмбриологического этапа программы ЭКО/ИКСИ не показали негативного влияния дидрогестерона, используемого при стимуляции яичников, на число полученных и зрелых ооцитов, количество полученных и криоконсервированных эмбрионов. Это подтверждает ранее опубликованные данные об отсутствии отрицательного влияния прогестерона на пик ЛГ [9, 15, 16, 18].

Таким образом, пероральное применение дидрогестерона может быть новым, альтернативным подходом для предотвращения преждевременного пика ЛГ при необходимости сегментации цикла по различным показаниям, в том числе в донорских программах. Стремление сделать циклы овариальной стимуляции более безопасными, с лучшей переносимостью, удобными и менее затратными обосновывает использование новых подходов, в числе которых так называемая прогестинная стимуляция яичников.

Заключение

Гормональные параметры циклов овариальной стимуляции с назначением дидрогестерона или антГнРГ для предотвращения преждевременного пика ЛГ характеризуются сопоставимыми данными, касающимися курсовой дозы гонадотропина, продолжительности дней стимуляции, концентрации ЛГ и стероидных гормонов. У пациенток обеих групп наблюдались значимое снижение уровня ЛГ в день введения триггера овуляции и отсутствие преждевременного пика ЛГ. Динамика концентрации стероидных гормонов в сыворотке крови характеризовалась увеличением уровня эстрадиола в день завершения гонадотропной стимуляции у всех пациентов. Уровень прогестерона значимо увеличивался в день введения триггера овуляции у женщин 1-й группы и не имел выраженных колебаний у пациенток 2-й группы. Показатели эмбриологического этапа программы сопоставимы и не имели значимых различий, несмотря на высокий уровень прогестерона в сыворотке крови у пациенток, принимавших дидрогестерон. Протокол с дидрогестероном не уступает стандартному протоколу с антГнРГ по общепринятым клиничко-лабораторным и эмбриологическим показателям. Пероральный прием препарата позволяет уменьшить количество инъекций в цикле лечения и быть более удобным для пациентов, не планирующих перенос эмбрионов.

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.И. Ковальчук – лечение пациенток, сбор и анализ данных, редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи; И.Е. Корнеева – проверка критически важного содержания, лечение пациенток, редактирование статьи, одобрение окончательной версии статьи; Т.А. Назаренко – редактирование и финальное утверждение рукописи; Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Т.Ю. Иванец – проверка критически важного содержания, одобрение окончательной версии статьи; А.В. Бачурин – обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.I. Kovalchuk – management of patients, data collection and analysis, editing of the article, literature review; I.E. Korneeva –

reviewing of critical content, management of patients, editing of the article, approving the final edition of the article; T.A. Nazarenko – editing and final approval of the manuscript; E.V. Mityurina, S.G. Perminova, T.Yu. Ivanets – reviewing of critical content, approving the final edition of the article; A.V. Bachurin – literature review.

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. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (№11 от 19.12.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (protocol №11 from 19.12.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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.

Литература/References

- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356. DOI:10.1371/journal.pmed.1001356
- Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Humaidan P, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger and “freeze-all” approach in GnRH antagonist protocol. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1008-11. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.01.019
- Griesinger G, Schultz L, Bauer T, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention by gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of final oocyte maturation in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in combination with a “freeze-all” strategy: a prospective multicentric st. *Fertil Steril.* 2011;95(6):2029-33.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.01.163
- La Marca A, Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reprod Biomed.* 2019;39(2):321-31. DOI:10.1016/j.rbmo.2019.03.212
- Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the Progesterone Receptor Modulator VA2914 in a Continuous Low Dose on the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis and Endometrium in Normal Women: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3582-9. DOI:10.1210/jc.2006-2816
- Kuang Y, Hong Q, Chen Q, et al. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(1):105-11. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.09.007
- Wang N, Wang Y, Chen Q, et al. Luteal-phase ovarian stimulation vs conventional ovarian stimulation in patients with normal ovarian reserve treated for IVF: a large retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(5):720-8. DOI:10.1111/cen.12983
- Richter TA, Robinson JE, Evans NP. Progesterone Blocks the Estradiol-Stimulated Luteinizing Hormone Surge by Disrupting Activation in Response to a Stimulatory Estradiol Signal in the Ewe1. *Biol Reprod.* 2002;67(1):119-25. DOI:10.1095/biolreprod67.1.119
- Kuang Y, Chen Q, Fu Y, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2015;104(1):62-70.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.03.022
- Yu S, Long H, Chang HY, et al. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod.* 2018;33(2):229-37. DOI:10.1093/humrep/dex367
- Wang Y, Chen Q, Wang N, et al. Controlled Ovarian Stimulation Using Medroxyprogesterone Acetate and hMG in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Treated for IVF. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(9):e2939. DOI:10.1097/MD.0000000000002939
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003;46(9):7-16. DOI:10.1016/j.maturitas.2003.09.014
- Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas.* 2009;65(9):S3-S11. DOI:10.1016/j.maturitas.2009.10.011
- Nadarajah R, Rajesh H, Wong K, et al. Live birth rates and safety profile using dydrogesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques. *Singapore Med J.* 2017;58(6):294-7. DOI:10.11622/smedj.2016080
- Huang J, Xie Q, Lin J, et al. Progestin-Primed Ovarian Stimulation with Dydrogesterone versus Medroxyprogesterone Acetate in Women with Polycystic Ovarian Syndrome for in vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Study. *Drug Des Devel Ther.* 2020;13:4461-70. DOI:10.2147/DDDT.S230129
- Eftekhari M, Hoseini M, Saeed L. Progesterone-primed ovarian stimulation in polycystic ovarian syndrome: An RCT. *Int J Reprod Biomed.* 2019;13:4461-70. DOI:10.18502/ijrm.v17i9.5103
- Iwami N, Kawamata M, Ozawa N, et al. New trial of progestin-primed ovarian stimulation using dydrogesterone versus a typical GnRH antagonist regimen in assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(3):663-71. DOI:10.1007/s00404-018-4856-8
- Gurbuz AS, Gode F. Dydrogesterone-primed ovarian stimulation is an effective alternative to gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for freeze-all cycles in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(8):1403-11. DOI:10.1111/jog.14267

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Саркома матки и диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз в лапароскопической гинекологии, ретроспективный анализ

А.А. Серёгин^{✉1}, Я.А. Косова², П.А. Серегина³, Ю.Н. Пономарева¹, А.Б. Надежденская⁴,
Э.В. Кирилова¹, А.В. Асатурова¹, А.В. Трегубова¹, А.С. Магнаева¹, М.П. Ищук¹, Д.Л. Оводенко¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

⁴ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать частоту и варианты неблагоприятных исходов и осложнений лапароскопических миомэктомий.

Материалы и методы. Данная работа представляет собой ретроспективное исследование, основанное на данных ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Проведен анализ 711 историй болезни пациенток с диагнозом миомы матки, получивших хирургическое лечение в отделении инновационной онкологии и гинекологии за период с 2015 по 2019 г. Проведена сравнительная оценка частоты выявления злокачественных новообразований, верифицированных патоморфологическим исследованием, а также характеристик хирургических вмешательств, выполненных этим пациенткам.

Результаты. Хирургические вмешательства по поводу миомы матки занимают лидирующие позиции в гинекологии вследствие высокой распространенности этой патологии. «Золотым стандартом» в органосохраняющем лечении остается консервативная миомэктомия. Во время хирургических вмешательств по поводу предполагаемых доброкачественных новообразований существует риск морцелляции злокачественной опухоли. А это, в свою очередь, значительно ухудшает результаты выживаемости пациенток. В ходе нашего исследования частота встречаемости лейомиосаркомы матки при предполагаемых доброкачественных новообразованиях составляла 0,98%. Вероятность возникновения паразитарных миом или диссеминированного перитонеального лейомиоматоза после морцелляции миоматозных узлов – 0,19%.

Заключение. До окончательного патоморфологического исследования невозможно получить достоверную информацию о злокачественном потенциале опухоли и ее пролиферативной активности. Это обуславливает необходимость рутинного использования профилактических мер, направленных на предотвращение диссеминации опухолевых клеток.

Ключевые слова: миома матки, морцелляция, лапароскопическая миомэктомия, мешки для морцелляции, диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз, лейомиосаркома

Для цитирования: Серёгин А.А., Косова Я.А., Серегина П.А., Пономарева Ю.Н., Надежденская А.Б., Кирилова Э.В., Асатурова А.В., Трегубова А.В., Магнаева А.С., Ищук М.П., Оводенко Д.Л. Саркома матки и диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз в лапароскопической гинекологии, ретроспективный анализ. Гинекология. 2022;24(5):386–392. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201860

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

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

Косова Яна Александровна – студентка фак-та лечебного дела ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: Yana_kosova@icloud.com; ORCID: 0000-0002-4803-2541

Серегина Полина Александровна – студентка фак-та лечебного дела ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Seregina_04@list.ru; ORCID: 0000-0001-6149-6212

Пономарева Юлия Николаевна – д-р мед. наук, проф., врач – акушер-гинеколог, зав. отд-нием оперативной гинекологии и роботизированной хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: juliyaon@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9888-4219

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

Кирилова Элеонора Валерьевна – врач – акушер-гинеколог, аспирант ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: kirilova.ellie@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2793-9814

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

[✉]Alexander A. Seregin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ggk32@ya.ru; ORCID: 0000-0001-5236-3194

Yana A. Kosova – Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: Yana_kosova@icloud.com; ORCID: 0000-0002-4803-2541

Polina A. Seregina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: Seregina_04@list.ru; ORCID: 0000-0001-6149-6212

Yulia N. Ponomareva – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: juliyaon@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9888-4219

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

Eleonora V. Kirilova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: kirilova.ellie@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2793-9814

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

Uterine leiomyosarcoma and disseminated peritoneal leiomyomatosis in the surgical treatment of uterine myoma: a retrospective analysis

Alexander A. Seregin^{✉1}, Yana A. Kosova², Polina A. Seregina³, Yulia N. Ponomareva¹, Anastasiia B. Nadezhdenskaia⁴, Eleonora V. Kirilova¹, Aleksandra V. Asaturova¹, Anna V. Tregubova¹, Alina S. Magnaeva¹, Maria P. Ishchuk¹, Dmitry L. Ovodenko¹

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

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

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

⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract

Aim. To analyze the incidence and types of adverse outcomes and complications of laparoscopic myomectomies.

Materials and methods. This work is a retrospective study based on data from the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology. We analyzed 711 case histories of patients diagnosed with uterine myoma who received surgical treatment in the Department of Innovative Oncology and Gynecology from 2015 to 2019. The frequency of malignant neoplasms, verified by pathomorphological examination, and the characteristics of surgical interventions performed in these patients were comparatively evaluated.

Results. Surgical interventions for uterine myoma are leading in gynecology due to the high prevalence of such disorders. Conservative myomectomy remains the "gold standard" in organ-sparing surgery. However, during surgeries for suspected benign neoplasms, there is a risk of morcellation of the malignant tumor, significantly worsening patient survival outcomes. In our study, the incidence of uterine leiomyosarcoma in suspected benign neoplasms was 0.98%. The probability of parasitic myomas or disseminated peritoneal leiomyomatosis after myomatous nodule morcellation is 0.19%.

Conclusion. No reliable information about the malignant potential of the tumor and its proliferative activity can be obtained until a definitive pathomorphological examination. The above considerations warrant the routine use of prophylactic measures to prevent tumor cell dissemination.

Keywords: uterine myoma, morcellation, laparoscopic myomectomy, morcellation bags, disseminated peritoneal leiomyomatosis, leiomyosarcoma

For citation: Seregin AA, Kosova YaA, Seregina PA, Ponomareva YuN, Nadezhdenskaia AB, Kirilova EV, Asaturova AV, Tregubova AV, Magnaeva AS, Ishchuk MP, Ovodenko DL. Uterine leiomyosarcoma and disseminated peritoneal leiomyomatosis in the surgical treatment of uterine myoma: a retrospective analysis. *Gynecology*. 2022;24(5):386–392. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201860

Введение

Миома матки в настоящее время занимает 2-е место в структуре гинекологических заболеваний и составляет примерно 1/3 всех обращений пациенток к гинекологу [1]. Частота встречаемости данного заболевания, по данным различных исследователей, составляет около 4% у женщин в возрасте 20–30 лет, 11–18% у женщин 30–40 лет и 33% у женщин 40–60 лет [2, 3]. Средний возраст пациенток, у которых впервые диагностирована миома матки, – 33–35 лет [4, 5].

Несмотря на большое количество проведенных эпидемиологических исследований, истинная частота встречаемости данного заболевания неизвестна, так как в ряде случаев отмечается бессимптомное течение. Хирургические вмешательства по поводу миомы матки занимают лидирующие позиции в гинекологии вследствие ее большой распространенности.

R. Palmer впервые использовал лапароскопический доступ для выполнения операций на органах малого таза в 1940 г., после чего он активно начал внедрять данный метод в гинекологическую практику [6]. С 1979 г. лапароско-

пическая миомэктомия рассматривается большинством оперирующих гинекологов как альтернатива открытым операциям [7]. Несмотря на большое количество проведенных исследований, в международной литературе последних лет появляются разноречивые данные, касающиеся эффективности и безопасности малоинвазивного доступа при выполнении консервативных миомэктомий. Тем не менее в большинстве ведущих мировых центров в настоящее время лапароскопический доступ наиболее часто применяют при хирургическом лечении пациенток с миомой матки [8–10].

В 2004 г. H. Marret и соавт. на основании ретроспективного мультицентрового исследования показали, что миомэктомии, выполненные с помощью лапароскопии, не уступают по безопасности и эффективности традиционным открытым операциям [11].

Современные технологии выполнения лапароскопических консервативных миомэктомий позволяют надежно ушивать рану на матке. В связи с этим некоторые специалисты полагают, что после таких операций возможно безопасное ведение вагинальных родов при условии соблюдения

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

Мagnaeva Алина Станиславовна – врач-патологоанатом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_magnaeva@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-5223-9767

Ищук Мария Павловна – врач-ординатор, акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: marumariyaish@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9577-1777

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

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

Alina S. Magnaeva – pathologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_magnaeva@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-5223-9767

Maria P. Ishchuk – Medical Resident, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: marumariyaish@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9577-1777

Dmitry L. Ovodenko – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: d_ovodenko@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-0700-8374

общепринятых правил, разработанных для пациенток с рубцом после операции кесарева сечения [12]. J. Kumakiri и соавт. (2008 г.) провели проспективное исследование безопасности самостоятельных родов после лапароскопической миомэктомии. Авторы пришли к выводу, что возможно проведение родов через естественные родовые пути, если дефект матки восстановлен должным образом [13–15].

Показатель реализации репродуктивной функции после лапароскопической миомэктомии составляет до 61–76% для пациенток, у которых данное заболевание являлось единственной причиной бесплодия [16].

Ретроспективные исследования демонстрируют, что лапароскопический доступ при миомэктомиах позволяет уменьшить интраоперационную кровопотерю, снизить уровень болевых ощущений в послеоперационном периоде, сократить сроки пребывания в стационаре и продолжительность нетрудоспособности пациенток, улучшить косметический эффект, сократить риск гнойно-септических осложнений [17–20].

Таким образом, малоинвазивный доступ при миомэктомии не ухудшает результаты лечения пациенток с миомой матки. Кроме того, современные хирургические технологии обеспечивают лучшие косметические результаты, снижают количество осложнений и неблагоприятных исходов операций. Так, в зарубежной и отечественной литературе широко представлены исследования о развитии спаечного процесса после любых хирургических вмешательств, выполненных с помощью лапаротомного доступа [21].

В Кокрановском обзоре 2014 г. опубликованы результаты метаанализа, включающего 23 исследования 808 пациенток с миомой матки. Показано, что лапароскопическая миомэктомия снижает уровень субъективных ощущений послеоперационной боли, послеоперационную температурную реакцию и характеризуется более коротким сроком пребывания в стационаре по сравнению со всеми типами лапаротомической миомэктомии (традиционной и минилапаротомией). При этом различий в частоте интраоперационных осложнений при лапароскопических и открытых миомэктомиах не выявлено [21].

Таким образом, в гинекологических отделениях все чаще выполняют органосохраняющие операции по поводу миомы матки с помощью лапароскопического доступа.

Тем не менее лапароскопическим операциям при миомах матки присущи определенные недостатки и ограничения. Так, вследствие необходимости морцелляции удаленных миоматозных узлов перед их извлечением W. Nugent и соавт. в своих исследованиях рассуждают о том, что выполнение миомэктомии может привести к необоснованному риску, связанному с диссеминацией клеток злокачественных новообразований [22]. Это исследование дало почву для дискуссии о приемлемости применения лапароскопического доступа при органосохраняющих операциях по поводу миомы матки.

До окончательного патоморфологического исследования невозможно получить достоверную информацию о злокачественном потенциале опухоли. Следовательно, во время хирургических вмешательств по поводу предполагаемых доброкачественных новообразований существует риск морцелляции злокачественной опухоли. А это, в свою очередь, значительно ухудшает результаты выживаемости пациенток.

По мере развития и внедрения лапароскопических операций при органосохраняющих вмешательствах по поводу миомы матки в литературе появляется большое количество публикаций о выявлении лейомиосарком матки после гистологического исследования препаратов [23–25].

Другим неблагоприятным исходом лапароскопических миомэктомий является развитие паразитарных миом. Они представляют собой миоматозные узлы, по строению соответствующие лейомиоме матки, но развивающиеся за пределами органа [26]. Известно, что в 44% случаев данное состояние связано с перенесенными хирургическими вмешательствами по поводу миомы матки, а в 39% всех случаев выявляется связь с лапароскопической морцелляцией удаленных миоматозных узлов [27]. Согласно данным эпидемиологических исследований в 0,2–1,0% случаев после перенесенных гистерэктомий или миомэктомий развиваются паразитарные лейомиомы. Данные литературы говорят об увеличении количества подобных осложнений, однако, учитывая часто встречающееся бессимптомное течение, реальная частота их неизвестна, а существующие в литературе отрывочные данные являются, вероятно, необъективными [28].

Одним из вариантов неблагоприятного течения паразитарных миом является диссеминированный паразитарный лейомиоматоз, который представляет собой большое количество паразитарных миоматозных узлов различных размеров, возникающих в самых разных участках париетальной и висцеральной брюшины. В патогенезе указанных состояний может играть роль миграция «отшнуровавшихся» от матки миоматозных узлов, а в некоторых исследованиях выявлена связь развития данного осложнения с морцелляцией.

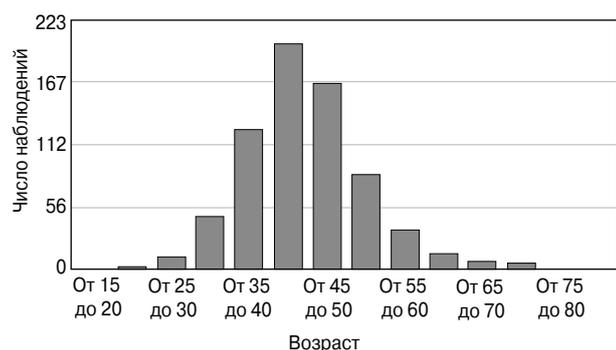
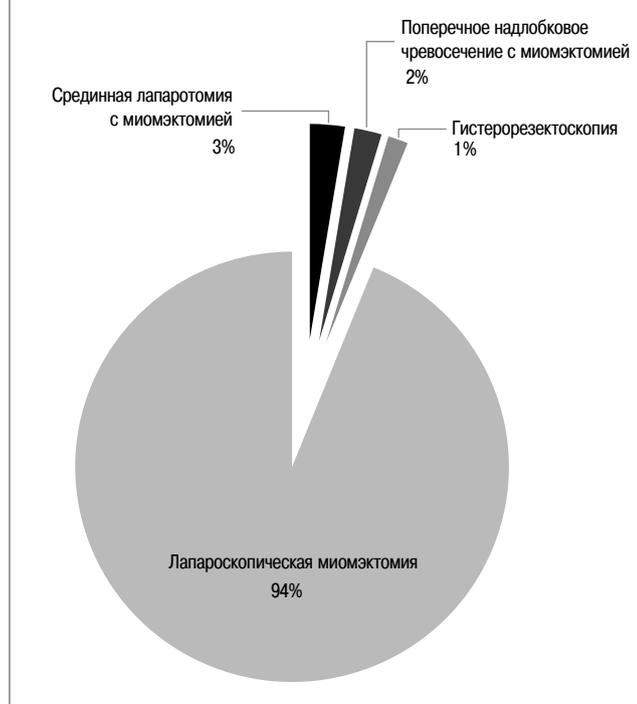
Кроме того, в ряде работ продемонстрировано влияние способа выполнения морцелляции (с применением контейнеров и без них) на частоту развития паразитарных миом и диссеминированного перитонеального лейомиоматоза [27, 28]. Так, в исследованиях сообщается, что морцелляция удаленных миоматозных узлов во время лапароскопии может способствовать возникновению диссеминированного перитонеального лейомиоматоза и паразитарных миом [29, 30]. Несмотря на то что «отшнуровавшиеся» миоматозные узлы имеют строение лейомиом без признаков озлокачествления, в некоторых ситуациях возникают показания к повторным хирургическим вмешательствам. Так, O. Donnez и соавт. обследовали 1405 пациенток, перенесших лапароскопические миомэктомии с морцелляцией узлов. Обнаружены 8 случаев (0,57%) диспареунии и тазовой боли, вызванных паразитарными миомами. Симптомы появлялись между 2 и 9-м годами после операции. Пациентам выполнены повторные операции [31].

Цель исследования – проанализировать частоту и варианты неблагоприятных исходов и осложнений лапароскопических миомэктомий.

Материалы и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ данных хирургического лечения в отделении инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». За период с 2015 по 2019 г. изучены 711 историй болезни пациенток с диагнозом миомы матки. Проведена сравнительная оценка частоты выявления злокачественных новообразований, верифицированных патоморфологическим исследованием, а также характеристик хирургических вмешательств, выполненных этим пациенткам.

Статистическую обработку данных, построение графиков, анализ результатов выполняли на персональном компьютере с помощью Microsoft Word 7.0 и электронных таблиц Microsoft Excel 7.0. Статистические расчеты производили с помощью пакета Statistica 10.0. Для каждого количественного параметра в зависимости от вида распределения данных определяли среднее значение (M) и стандартное отклонение (δ) или медиану (Me) и интерквартильный размах, для ка-

Рис. 1. Распределение пациенток по возрасту.**Fig. 1. The distribution of patients by age.****Рис. 2. Частота органосохраняющих операций.****Fig. 2. The proportion of organ-sparing surgeries.**

качественных данных – частоты (%). Несколько групп сразу (более двух) сравнивали с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса, затем попарно сравнивали их с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни и применяли также параметрический критерий Стьюдента (*t*-критерий). Для определения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Возраст всех пациенток варьировался от 21 до 27 лет и в среднем составил $44,3 \pm 8$ лет. Распределение пациенток по возрасту представлено на рис. 1.

Органосохраняющее лечение получили 545 (76,6%) человек, органосохраняющие операции выполнены 166 (23,3%) пациенткам. В группе органосохраняющих операций выполнено 505 (71,1%) лапароскопических миомэктомий, 8 (1,1%) гистерорезектоскопий, посредством лапаротомии выполнили 32 (4,5%) операции (рис. 2).

При экстирпации матки лапароскопический доступ применяли у 125 (17,6%) пациенток, лапаротомный – у 41 (5,8%). Размеры миоматозных узлов в группе лапароскопических операций составили от 3,96 до 8,2 см, в среднем $6,1 \pm 2,1$ см, у пациенток, оперированных открытым доступом, – от 5,3 до 16,1 см, в среднем – $10,7 \pm 5,4$ см. В целом по группам размеры узлов были $6,1 \pm 2,1$ см. Уровень маркера пролиферативной активности опухолевой клетки Ki-67 – от 1,1 до 9,7%, в среднем – $5,4 \pm 4,3\%$.

При анализе течения хирургических вмешательств описанные в литературе и непосредственно связанные с морцелляцией осложнения нам не встретились. У 1 (0,2%) пациентки произошло ущемление петли тонкой кишки в троакарном отверстии, что потребовало повторного хирургического вмешательства – резекции кишки через минилапаротомный доступ.

Данная пациентка 36 лет госпитализирована с диагнозом миомы матки по данным ультразвукового исследования: 3 интерстициальных миоматозных узла, расположенных по задней стенке матки, размер большего из узлов – $6 \times 7 \times 6$ см. Произведена лапароскопическая миомэктомия с морцелляцией узлов, продолжительность операции – 1 ч 55 мин. Кровопотеря – 150 мл.

На 4-е сутки после операции пациентка отметила жалобы на тошноту, рвоту, боль в области левого троакарного отверстия.

Проведена релапароскопия, при ревизии – в области левого троакарного отверстия визуализирована петля тонкой кишки. Расширен доступ в левой подвздошной области, под апоневрозом обнаружена петля тонкой кишки на протяжении 10 см с признаками ишемии и некроза. Выполнена резекция кишки с наложением анастомоза «бок-в-бок». Продолжительность операции – 1 ч 15 мин, кровопотеря – 50 мл.

На 6-е сутки пациентка не отмечала жалоб, выписана из стационара.

Данное осложнение не связано с морцелляцией и может встречаться при любых лапароскопических операциях, тем не менее оно характерно для лапароскопического доступа в тех случаях, когда используются разрезы брюшной стенки более 5 мм.

Среди пациенток, которым выполнены миомэктомии с морцелляцией ($n=505$), у 1 пациентки спустя 3 года выявлен диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз. Этой пациентке в 2018 г. по поводу миомы матки (узел диаметром 16 см) проведена лапароскопическая миомэктомия. В 2020 г. по данным магнитно-резонансной томографии малого таза диагностировались множественные миоматозные узлы в полости таза по наружной поверхности матки, а также многочисленные внеорганные миоматозные узлы в клетчатке таза и брюшной полости. В декабре 2020 г. пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме лапароскопии, миомэктомии, иссечения узлов брюшины, оментэктомии. При морфологическом изучении удаленных препаратов подтверждено строение опухолевых узлов, характерное для лейомиомы. Уровень Ki-67 – 20%. В апреле 2021 г. при обследовании выявлены множественные миоматозные узлы, в связи с чем проведена гистерэктомия с маточными трубами, частичная тазовая перитонэктомия, реконструкция культи влагалища, дренирование брюшной полости.

Тем не менее частота паразитарных миом (морцеллом) может быть и выше, поскольку в ряде случаев данное состояние клинически не проявляется. За 2020–2021 гг. в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» проведено лечение 7 пациенток с диагнозом диссеминированного перитонеального лейомиоматоза. Они не включены в статистический

анализ настоящей работы, поскольку первичные операции им выполняли в других лечебных учреждениях.

В анамнезе у этих пациенток – $2,0 \pm 0,4$ миомэктомии с применением морцелляции. Промежуток между миомэктомиями и выявленным диссеминированным перитонеальным лейомиоматозом составил от 1 года до 17 лет ($6,5 \pm 5,2$ года). Уровень экспрессии Ki-67 в удаленных узлах – $9,6 \pm 9\%$.

Таким образом, несмотря на относительно редкую встречаемость диссеминированного перитонеального лейомиоматоза и отсутствие статистической достоверности данных, можно утверждать, что частота развития этого заболевания увеличивается. Относительно неблагоприятное клиническое течение, а также тот факт, что поражение наблюдается у сравнительно молодых пациенток, может свидетельствовать о его значении в проблеме миомэктомии и морцелляции.

В рамках данного исследования проанализировано 711 патоморфологических заключений. В 590 (83%) случаях выявлялась простая миома матки, в 86 (12%) – клеточная миома, в 28 (4%) – атипичная миома, в 7 (1%) – веретеноклеточная лейомиосаркома тела матки (рис. 3).

Истории болезни 7 пациенток со злокачественными мезенхимальными новообразованиями тела матки детально проанализированы. Средний возраст пациенток – $43 \pm 5,9$ года. Минимальный возраст – 35 лет, максимальный – 55. На этапе предоперационного обследования и во время операций новообразования матки не вызывали подозрений в плане малигнизации. Обращало на себя внимание быстрое увеличение узлов в размерах в течение 1 года.

В группе женщин со злокачественными новообразованиями матки, выявленными после хирургических вмешательств, 2 (28,6%) пациенткам на I этапе выполняли экстирпацию матки в связи с большим размером опухолей и отсутствием заинтересованности пациенток в реализации репродуктивной функции в дальнейшем. Размеры опухолевых узлов варьировали от 16 до 25 см ($20,5 \pm 4,5$ см) и гистологически соответствовали лейомиосаркоме матки. Экспрессия Ki-67 в клетках опухоли – $35 \pm 7,07\%$.

На I этапе 5 (71,4%) пациенткам выполнены органосохраняющие операции – лапароскопические консервативные миомэктомии с морцелляцией миоматозных узлов в брюшной полости. У этих пациенток интракорпоральную морцелляцию удаленных препаратов осуществляли без пластиковых контейнеров. Размер опухолей в данной группе составил от 5,8 до 14,8 см ($10 \pm 4,2$ см), что оказалось достоверно меньше ($p=0,024$), чем у пациенток, которым на I этапе выполняли радикальные операции. Обращает на себя внимание, что средние размеры опухоли в группах пациенток, у которых выявлены саркомы матки, достоверно не превышали таковые среди больных ($p=0,173$), у которых гистологически верифицировались миоматозные узлы без признаков малигнизации (от 3,5 до 11,4 см, в среднем $7,6 \pm 3,8$ см).

После гистологического заключения пациенткам, у которых была выявлена лейомиосаркома после органосохраняющих операций, II этапом производили радикальные хирургические вмешательства в объемах экстирпации матки. В 2 (28,6%) случаях использовали лапароскопический, в 3 (42,9%) – открытый доступ. В представленной группе гистологическая характеристика новообразований матки соответствовала лейомиосаркоме. Уровень Ki-67 в среднем был $69,2 \pm 36,2\%$, что оказалось достоверно выше, чем у пациенток с саркомами, которым выполняли экстирпации матки на I этапе лечения ($p=0,017$).

В адъювантной химиотерапии нуждались 3 пациентки: 2 – после повторной радикальной операции, 1 – после экс-

Рис. 3. Структура патоморфологических заключений, %.

Fig. 3. Structure of pathomorphological findings, %.



тирпации матки, выполненной на I этапе с помощью лапаротомного доступа.

После лечения проводили динамическое наблюдение от 6 до 37 мес (медиана наблюдения – 17 мес). Рецидивы отмечены у 2 (28,6%) пациенток после органосохраняющих хирургических вмешательств. Из них 1 (14,3%) погибла вследствие генерализации процесса и 1 на момент написания данной работы проходит химиотерапию 3-й линии.

Таким образом, из проведенного ретроспективного анализа историй болезни пациенток с миомами матки можно сделать вывод, что, к сожалению, примерно в 1% случаев при предполагаемых доброкачественных новообразованиях тела матки у больных встречаются лейомиосаркомы. Анализ течения заболевания показывает, что пациентки, у которых в гистологическом исследовании выявляли злокачественные новообразования матки, не отличались по возрасту и размерам узлов от больных доброкачественными новообразованиями этого органа. С учетом сравнительно молодого возраста больных, необходимости длительной терапии, а также порой неблагоприятного прогноза все более значимой представляется необходимость профилактических мероприятий во время хирургического вмешательства у таких пациенток.

Заключение

По результатам обследования 711 женщин с первичным диагнозом миомы матки частота выявления злокачественных мезенхимальных новообразований миометрия составляет 0,98%, диссеминированного перитонеального лейомиоматоза – 0,19%.

Интраоперационных осложнений, непосредственно связанных с морцелляцией, при лапароскопических миомэктомиях не отмечено.

Саркома матки и перитонеальный лейомиоматоз выявляются достаточно редко и не всегда приводят к неблагоприятному исходу, тем не менее увеличение количества лапароскопических миомэктомий сопряжено с риском возникновения этой патологии, что может свидетельствовать о необходимости внедрения профилактических мероприя-

тий, направленных на предотвращение диссеминации опухолевых клеток во время морцелляции.

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 patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Адамьян Л., Андреева Е., Артымук Н. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Миома-матки-диагностика-лечение-и-реабилитация.pdf>. Ссылка активна на 24.08.2022 [Adamian L, Andreeva E, Artyumuk N, et al. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2015. Available at: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Миома-матки-диагностика-лечение-и-реабилитация.pdf>. Accessed: 24.08.2022 (in Russian)].
- Lurie S, Piper I, Woliovitch I, Glezerman M. Age-related prevalence of sonographically confirmed uterine myomas. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25(1):42-4. DOI:10.1080/01443610400024583
- Lurie S, Piper I, Woliovitch I, Glezerman M. Age-related prevalence of sonographically confirmed uterine myomas. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25(1):42-4. DOI:10.1080/01443610400024583
- Gofur NRP. Uterine Myoma, Risk Factor and Pathophysiology: A Review Article. *Clin Onco.* 2021;4(3):1-4.
- Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004 [Vikhliayeva EM. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniiu leiomiomy матки. Moscow: MEDpress-inform, 2004 (in Russian)].
- Palmer R. Instrumentation and technique of gynecological laparoscopy. *Gynecol Obstet (Paris).* 1947;46(4):420-31.
- Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD004638. DOI:10.1002/14651858.CD004638.pub3
- Gil Y, Badeghiesh A, Suarathana E, et al. Risk of uterine rupture after myomectomy by laparoscopy or laparotomy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(8):101843. DOI:10.1016/j.jogoh.2020.101843
- Александров М.С. Хирургическое лечение фибромиом матки. М.: Медгиз, 1958 [Aleksandrov MS. Khirurgicheskoe lechenie fibromiom матки. Moscow: Medgiz, 1958 (in Russian)].
- Кулаков В.И., Адамьян Л.В. Реконструктивная хирургия в гинекологии. *Акушерство и гинекология.* 1994;4:51-7 [Kulakov VI, Adamian LV. Rekonstruktivnaia khirurgiia v ginekologii. *Akusherstvo i ginekologiya.* 1994;4:51-7 (in Russian)].
- Marret H, Chevillot M, Giraudeau B; Study Group of the French Society of Gynaecology and Obstetrics (Ouest Division). Factors influencing laparoconversions during the learning curve of laparoscopic myomectomy. *Acta Obstetrica Gynecol Scand.* 2006;85(3):324-9. DOI:10.1080/00016340500438165
- Uzunlar O, Ibanoglu MC, Kaplan A. Technique to reduce blood loss during open abdominal myomectomy: transverse or vertical incision? *Rev Assoc Med Bras.* 2021;67(3):426-30. DOI:10.1590/1806-9282.20200880
- Kumakiri J, Takeuchi H, Itoh S, et al. Prospective Evaluation for the Feasibility and Safety of Vaginal Birth after Laparoscopic Myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(4):420-4. DOI:10.1016/j.jmig.2008.04.008
- Миннуллина Ф.Ф., Мухаметзянова Л.М., Ахметшина Л.Р. Консервативная миомэктомия во время беременности. *Norwegian Journal of Development of the International Science.* 2021;58-1:27-31 [Minnullina FE, Mukhametzhanova LM, Ahmetshina LR. Myomectomy in pregnancy. *Norwegian Journal of Development of the International Science.* 2021;58-1:27-31 (in Russian)]. DOI:10.24412/3453-9875-2021-58-1-27-31
- Петракова С.А., Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В. Возможность миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2009;1:30-5 [Petrakova SA, Buianova SN, Mgeliasvili MV. Vozmozhnosti miomektomii v korrektsii reproduktivnogo zdorov'ia zhenshchin s miomoi матки. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2009;1:30-5 (in Russian)].
- Зязева И.П., Ощепкова С.Ю. Современные аспекты консервативной миомэктомии. *Международный студенческий научный вестник.* 2021;1:24 [Ziazeva IP, Oshchepkova SU. Sovremennye aspekty konservativnoi miomektomii. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik.* 2021;1:24 (in Russian)].
- Туксанова Д.И., Негматуллаева М.Н., Ахмедов Ф.К., Бобокулова С.Б. Консервативная миомэктомия у женщин репродуктивного возраста. *Университетская наука: взгляд в будущее.* 2020:609-12 [Tuksanova DI, Negmatullaeva MN, Akhmedov FK, Bobokulova SB. Konservativnaia miomektomiia u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Universitetskaia nauka: vzgliad v budushchee.* 2020:609-12 (in Russian)].
- Fujimoto A, Morimoto C, Hosokawa Y, Hasegawa A. Suturing method as a factor for uterine vascularity after laparoscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;211:146-9. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.02.027
- Glasser MH. Minilaparotomy myomectomy: A minimally invasive alternative for the large fibroid uterus. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(3):275-83. DOI:10.1016/j.jmig.2005.03.009
- Benedetti-Panici P, Maneschi F, Cuttillo G, et al. Surgery by minilaparotomy in benign gynecologic disease. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):456-9. DOI:10.1016/0029-7844(95)00441-6
- Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD004638. DOI:10.1002/14651858.CD004638.pub3
- Nugent W, Engelke G, Reicke S, et al. Laparoscopic supracervical hysterectomy or myomectomy with power morcellation: risk of uterine leiomyosarcomas. A retrospective trial including 35.161 women in Germany. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6s):S2-3. DOI:10.1016/j.jmig.2015.08.013
- Oduyebo T, Hinchcliff E, Meserve EE, et al. Risk factors for occult uterine sarcoma among women undergoing minimally invasive gynecologic surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(1):34-9. DOI:10.1016/j.jmig.2015.07.017

24. Rodriguez AM, Zeybek B, Asoglu MR, et al. Incidence of occult leiomyosarcoma in presumed morcellation cases: a database study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:31-5. DOI:10.1016/j.ejogrb.2015.11.009
25. Lieng M, Berner E, Busund B. Risk of morcellation of uterine leiomyosarcomas in laparoscopic supracervical hysterectomy and laparoscopic myomectomy, a retrospective trial including 4791 women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(3):410-4. DOI:10.1016/j.jmig.2014.10.022
26. Kade G, Spaleniak S, Frankowska E, et al. Disseminated peritoneal leiomyomatosis – a rare complication of laparoscopic myomectomy with intraperitoneal morcellation. *OncoReview.* 2020;10(3):113-6. DOI:10.24292/01.OR.320290920
27. Park BY, Leslie KO, Chen L, et al. A case of simultaneous benign metastasizing leiomyomas and disseminated peritoneal leiomyomatosis following endoscopic power morcellation for uterine disease. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017;23(1):e1-3. DOI:10.1097/SPV.0000000000000342
28. Nguyen D, Maheshwary R, Tran C, et al. Diffuse peritoneal leiomyomatosis status post laparoscopic hysterectomy with power morcellation: a case report with review of literature. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;19:59-61. DOI:10.1016/j.gore.2017.01.001
29. Cucinella G, Granese R, Calagna G, et al. Parasitic myomas after laparoscopic surgery: an emerging complication in the use of morcellator? Description of four cases. *Fertil Steril.* 2011;96(2):e90-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.05.095
30. Leren V, Langebrekke A, Qvigstad E. Parasitic leiomyomas after laparoscopic surgery with morcellation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(10):1233-6. DOI:10.1111/j.1600-0412.2012.01453.x
31. Donnez O, Squifflet J, Leconte I, et al. Posthysterectomy pelvic adenomyotic masses observed in 8 cases out of a series of 1405 laparoscopic subtotal hysterectomies. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(2):156-60. DOI:10.1016/j.jmig.2006.09.008

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022

Особенности ассоциаций полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы

Н.В. Павлова¹, И.В. Пономаренко², М.И. Чурносков^{✉2}

¹ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Россия;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Аннотация

Цель. Изучить особенности ассоциаций полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ (ММП) *MMP3* (*rs679620*), *MMP8* (*rs1940475*) и *MMP9* (*rs17576* и *rs3787268*) с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Выборку для исследования составили 285 пациенток с РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов (n=153 – люминальный А и В, n=108 – тройной негативный и n=24 – HER2-положительный – HER2+) и 746 женщин контрольной группы. В исследуемых группах проведено генотипирование 4 полиморфных локусов генов *MMP3* (*rs679620*), *MMP8* (*rs1940475*) и *MMP9* (*rs17576* и *rs3787268*).

Результаты. Роль полиморфных локусов генов ММП в формировании РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов различается. Протективное значение для развития РМЖ люминального А- и В-подтипов имеет полиморфизм с.836 А>G *MMP9* (*rs17576*, для аллеля G отношение шансов – ОШ 0,67–0,71), подверженность РМЖ тройного негативного молекулярно-биологического подтипа связана с полиморфным локусом с.1331-163 G>А *MMP9* (*rs3787268*, для генотипа АА ОШ 4,51), а с формированием HER2+ РМЖ ассоциированы 2 полиморфизма генов *MMP3* (с.133 Т>С, *rs679620*, для аллеля Т ОШ 0,46–0,49) и *MMP8* (с.259 Т>С, *rs1940475*, для аллеля Т ОШ 0,37–0,48). Согласно данным *in silico*, указанные полиморфные локусы проявляют выраженные функциональные эффекты в органах и тканях, являющихся патогенетически значимыми для заболевания, и в том числе в органе-мишени – молочной железе.

Заключение. Полиморфизм с.836 А>G *MMP9* (*rs17576*) ассоциирован с РМЖ люминального А- и В-подтипов, с.1331-163 G>А *MMP9* (*rs3787268*) связан с тройным негативным РМЖ, а с.133 Т>С *MMP3* (*rs679620*) и с.259 Т>С *MMP8* (*rs1940475*) вовлечен в формирование HER2+ РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, матриксные металлопротеиназы, *MMP3*, *MMP8*, *MMP9*, полиморфизм, молекулярно-биологический подтип, ассоциации

Для цитирования: Павлова Н.В., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Особенности ассоциаций полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы. Гинекология. 2022;24(5):393–398. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201808

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Association of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with different biological subtypes of breast cancer

Nadezhda V. Pavlova¹, Irina V. Ponomarenko², Mikhail I. Churnosov^{✉2}

¹Belgorod Regional Oncological Dispensary, Belgorod, Russia;

²Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Abstract

Aim. To investigate the associations of matrix metalloproteinase (MMP) *MMP3* (*rs679620*), *MMP8* (*rs1940475*), and *MMP9* (*rs17576* and *rs3787268*) gene polymorphisms with different biological subtypes of breast cancer (BC).

Materials and methods. The study sample consisted of 285 patients with BC of various biological subtypes (luminal A and B [n=153], triple negative [n=108], and HER2 positive [HER2+, n=24]) and 746 females in the control group. Genotyping of four polymorphic sites of *MMP3* (*rs679620*), *MMP8* (*rs1940475*), and *MMP9* (*rs17576* and *rs3787268*) genes was performed in the study groups.

Results. The role of MMP gene polymorphisms in the BC development of various biological subtypes differs. The c.836 A>G *MMP9* polymorphism (*rs17576*, the odds ratio is 0.67–0.71 for the G allele) has a protective effect on the development of luminal A- and B-subtypes of BC; susceptibility to triple-negative BC is associated with the polymorphic site c.1331-163 G>A *MMP9* (*rs3787268*, OR 4.51 for genotype AA), and two polymorphisms of the *MMP3* (c.133 T>C, *rs679620*, OR 0.46–0.49 for T allele) and *MMP8* (c.259 T>C, *rs1940475*, OR 0.37–0.48 for T allele) genes are associated with HER2+ BC development. According to the *in silico* data, the above polymorphisms have pronounced functional effects in organs and tissues that are pathogenetically significant for the disease, including the target organ, the breast.

Conclusion. The c.836 A>G *MMP9* (*rs17576*) polymorphism is associated with luminal A- and B-subtype of BC; c.1331-163 G>A *MMP9* (*rs3787268*) is associated with triple negative BC, and c.133 T>C *MMP3* (*rs679620*) and c.259 T>C *MMP8* (*rs1940475*) are involved in HER2+ BC development.

Keywords: breast cancer, matrix metalloproteinases, *MMP3*, *MMP8*, *MMP9*, polymorphism, biological subtype, associations

For citation: Pavlova NV, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Association of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with different biological subtypes of breast cancer. Gynecology. 2022;24(5):393–398. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201808

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Чурносков Михаил Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

✉ **Mikhail I. Churnosov** – D. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний у женщин [1]. Ежегодно РМЖ обнаруживают более чем у 2 млн женщин во всем мире, и эта цифра не имеет тенденции к снижению [1]. Аналогичная ситуация по заболеваемости РМЖ наблюдается и в России [2]. За период с 2008 по 2018 г. заболеваемость РМЖ (стандартизованный показатель заболеваемости) возросла с 42,83 до 51,63 на 100 тыс. населения при среднегодовом темпе прироста в 1,97% [2]. Максимальные показатели заболеваемости РМЖ в России приходятся на возрастные категории 70–74 года (147,85 на 100 тыс. человек), 65–69 лет (145,35 на 100 тыс. человек) и 75–79 лет (135,76 на 100 тыс. человек) [2]. Не меньшее значение РМЖ имеет и в структуре смертности женского населения России: наиболее высокий удельный вес заболевания в структуре смертности женского населения наблюдается в возрастных группах 45–49 лет (23,01%), 35–39 лет (22,71%), 40–44 года (22,60%), 50–54 года (22,44%). То есть практически каждая 4–5-я женщина, умершая в возрасте 35–54 лет, имеет причиной смерти РМЖ [2].

Согласно современным представлениям, большое значение в формировании РМЖ отводится наследственным факторам [3–5]. На основе результатов крупномасштабных близнецовых исследований в европейских популяциях показано, что причиной возникновения практически 1/3 всех случаев заболевания (31%) служат генетические факторы [3]. В результате полногеномных исследований РМЖ выявлены ассоциации с заболеванием около 200 различных генетических факторов (полиморфизмов), с которыми связано 18% наследуемости заболевания [4]. В рамках этого значения показателя наследуемости на долю высокопенетрантных мутаций в известных генах-кандидатах РМЖ (*BRCA1* и *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* и др.) приходится около 5% [5]. Таким образом, значительная часть наследственных факторов (≈40%), детерминирующих развитие РМЖ, к настоящему моменту времени остается неизвестной, что определяет актуальность дальнейших исследований по этому вопросу.

Современные данные литературы указывают на большое значение в патогенетике РМЖ генов матриксных металлопротеиназ (ММП) [5–9]. ММП задействованы в каскаде процессов, связанных с ремоделированием внеклеточного матрикса, что предопределяет их вовлеченность в патогенетически значимые для РМЖ процессы роста и инвазии опухоли, ее метастазирование и др. [6, 10]. При этом следует отметить, что, несмотря на убедительную патогенетическую связь ММП с РМЖ, результаты ассоциативных исследований по вопросу вовлеченности функционально значимого полиморфизма генов ММП в формирование заболевания, имеющиеся в настоящее время, неоднозначны и нередко не согласуются между собой [6–9]. Например, аллельный вариант А *rs3787268* *MMP9* продемонстрировал рисковое значение для РМЖ в одной работе [7] и отсутствие ассоциаций с заболеванием в других исследованиях [8, 9]. Такая «неопределенность» в характере ассоциаций полиморфных локусов генов ММП с РМЖ диктует необходимость продолжения исследований в этой области, и в том числе среди населения Российской Федерации.

Цель исследования – изучить особенности ассоциаций полиморфизмов генов *MMP3* (*rs679620*), *MMP8* (*rs1940475*) и *MMP9* (*rs17576* и *rs3787268*) с различными молекулярно-биологическими подтипами РМЖ.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено исследование по типу «случай-контроль».

Участники исследования и условия проведения

Для настоящего исследования в профильных хирургическом и поликлиническом отделениях ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер» была сформирована выборка из 285 больных РМЖ (выборку формировали в период 2010–2016 гг.). В исследуемой выборке пациенток с впервые выявленными карциномами молочной железы согласно результатам иммуногистохимического исследования образцов опухолевой ткани, полученных интраоперационно, и определенных в результате этого молекулярно-биологических подтипов РМЖ (исследование выполнено в отделении иммуногистохимии ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро») сформировали 3 подгруппы больных, имеющих следующие молекулярно-биологические подтипы РМЖ: люминальный А и В (*LumA* и *LumB*; n=153), тройной негативный фенотип (triple negative breast cancer, TNBC; n=108), HER2-положительный (HER2+; n=24). Объединение пациенток с люминальным А и люминальным В молекулярно-биологическими подтипами РМЖ в одну подгруппу вызвано необходимостью формирования репрезентативных по численности подгрупп больных с целью обеспечения необходимой мощности ассоциативного анализа. Контрольная группа (сформировалась в перинатальном центре ОГБУЗ БОКБ при проведении периодических профессиональных осмотров) для 3 указанных подгрупп пациенток с РМЖ оказалась одинакова и включала женщин, не имеющих клинико-анамнестических признаков РМЖ (n=746).

Критерии соответствия

В исследуемые выборки больных и группу контроля включали женщин русской национальности (на основе их самоидентификации), родившихся (проживающих) в Центральном-Черноземном районе России, не являющихся родственниками [11]. Из исследуемых выборок исключали индивидуумов не русской национальности, родившихся (проживающих) вне Центрального-Черноземного района, имеющих родственные связи между собой. Возраст исследуемых групп больных и контроля был сопоставим.

Методы оценки целевых показателей

И пациенткам с РМЖ, и женщинам группы контроля выполнено генотипирование 4 полиморфных локусов 3 генов ММП: *MMP3* (*rs679620*), *MMP8* (*rs1940475*) и *MMP9* (*rs17576* и *rs3787268*). Критерием включения вышеуказанных локусов в исследование являлась их связь с РМЖ, подтвержденная в ранее выполненных исследованиях [6–9]. Методики экспериментального исследования ДНК (выделение и генотипирование) описаны в работе, опубликованной ранее [12].

Павлова Надежда Витальевна – зав. поликлиникой ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер». E-mail: doc.ss@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7754-5231

Пономаренко Ирина Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

Nadezhda V. Pavlova – Department Head, Belgorod Regional Oncological Dispensary. E-mail: doc.ss@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7754-5231

Irina V. Ponomarenko – D. Sci. (Med.), Belgorod State National Research University. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

Таблица 1. Распределение полиморфных маркеров генов MMP у пациенток с РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов и женщин контрольной группы**Table 1. Distribution of MMP gene polymorphic markers in breast cancer patients of different biological subtypes and control group females**

Локус	Генотипы, аллели, генетические модели	Больные РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов, абс. (%); для аллелей данные приведены в %			Контрольная группа (n=746), абс. (%); для аллелей данные приведены в %
		Люминальный А и В (n=153)	Тройной негативный (n=108)	HER2+ (n=24)	
rs679620 MMP3	CC	41 (26,80)	26 (24,30)	9 (39,13)	190 (25,71)
	CT	80 (52,29)	57 (53,27)	13 (56,52)	361 (48,85)
	TT	32 (20,91)	24 (22,43)	1 (4,35)	188 (25,44)
	Минорный аллель Т	47,13	49,08	47,81	49,92
rs1940475 MMP8	CC	40 (26,49)	18 (16,67)	10 (41,67)	210 (28,34)
	CT	76 (50,33)	70 (64,81)	11 (45,83)	337 (45,48)
	TT	35 (23,18)	20 (18,52)	3 (12,50)	194 (26,18)
	Минорный аллель Т	48,29	50,91	51,19	48,94
rs17576 MMP9	AA	68 (45,03)	46 (43,81)	12 (50,00)	284 (38,22)
	AG	66 (43,71)	43 (40,95)	8 (33,33)	340 (45,76)
	GG	17 (11,26)	16 (15,24)	4 (16,67)	119 (16,02)
	Минорный аллель G	33,08	35,68	34,32	38,93
rs3787268 MMP9	GG	94 (61,43)	60 (58,82)	15 (61,18)	451 (61,03)
	GA	49 (32,03)	34 (33,34)	7 (31,82)	258 (34,91)
	AA	10 (6,54)	8 (7,84)	0 (0,00)	30 (4,06)
	Минорный аллель А	22,62	24,47	24,08	21,49

Соответствие принципам этики

Выполнение исследования поддержано Этическим комитетом ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» (протокол №4 от 11.04.2012) и проводилось на основе получения информированного (письменного) согласия всех женщин, включенных в исследование. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Статистический анализ

Генетико-статистический анализ экспериментальных данных включал оценку наблюдаемого распределения генотипов согласно закономерности Харди–Вайнберга [13], выявление ассоциаций полиморфных локусов с РМЖ разных молекулярно-биологических подтипов с расчетом показателей отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ) при учете ковариаты «возраст женщины» с подтверждением ассоциации пермутационным тестом [определяет показатель p_{perm} ; расчеты проводили в программном обеспечении gPLINK (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>)]. Статистически значимый уровень соответствовал показателю $p_{perm} \leq 0,05$ [14]. Для полиморфизмов, ассоциированных с РМЖ разных молекулярно-биологических подтипов, детально рассмотрены их функциональные эффекты в организме – использовали метод *in silico* с применением онлайн-ресурсов HaploReg (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>), GTExportal (<https://gtexportal.org/home/>) и Blood eQTL browser (<http://genenetwork.nl/bloodqtlbrowser/>).

Результаты

Данные о распределении полиморфных вариантов генов MMP в изучаемых 3 подгруппах больных и в контрольной группе представлены в табл. 1. Анализ этих популяционно-генетических данных показал, что во всех рассматриваемых подгруппах больных РМЖ с различными молекулярно-биологическими подтипами заболевания (люминальный А и В, тройной негативный фенотип, HER2+) по всем изучаемым молекулярно-генетическим маркерам генов MMP зарегис-

трированное нами распределение генотипических классов согласуется с ожидаемыми параметрами их распределения при выполнении равновесия Харди–Вайнберга с учетом порогового значения уровня статистической значимости $p_{bonf} > 0,004$ ($0,05/(4 \times 3)$) – введена поправка Бонферрони, равная 12, соответствующая числу анализируемых полиморфизмов ($n=4$) и числу сравниваемых подгрупп больных ($n=3$).

При изучении ассоциаций полиморфных локусов генов MMP с РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов (табл. 2) установлен ряд особенностей генетической детерминации этих подтипов РМЖ. Так, обнаружено, что с риском развития РМЖ люминального А- и В-подтипов ассоциирован полиморфизм с.836 А>G MMP9 (rs17576) согласно аддитивной (GG vs AG vs AA, ОШ 0,71, 95% ДИ 0,53–0,95, $p=0,022$, $p_{perm}=0,023$) и доминантной (GG и AG vs AA, ОШ 0,67, 95% ДИ 0,45–0,99, $p=0,044$, $p_{perm}=0,044$) генетико-статистическим моделям (см. табл. 2). При этом минорный аллель G rs17576 играет протективную роль в формировании этого подтипа РМЖ (ОШ 0,67–0,71).

Подверженность РМЖ тройного негативного молекулярно-биологического подтипа связана с полиморфным локусом с.1331-163 G>A MMP9 (rs3787268; рецессивная модель AA vs GA и GG, ОШ 4,51, 95% ДИ 1,70–11,97, $p=0,003$, $p_{perm}=0,004$; см. табл. 2). Следует подчеркнуть, что генотип AA rs3787268 MMP9 представляет риск для развития тройного негативного фенотипа РМЖ (ОШ>1).

С формированием HER2+ РМЖ ассоциированы 2 полиморфизма генов MMP MMP3 (с.133 Т>С, rs679620) и MMP8 (с.259 Т>С, rs1940475). Полиморфизм rs679620 MMP3 связан с РМЖ этого подтипа согласно аллельной (Т vs С, ОШ 0,49, 95% ДИ 0,26–0,91, $p=0,021$, $p_{perm}=0,022$) и аддитивной (ТТ vs СТ vs СС, ОШ 0,46, 95% ДИ 0,22–0,97, $p=0,041$, $p_{perm}=0,042$) генетическим моделям, а rs1940475 MMP8 ассоциирован с HER2+ РМЖ в рамках аддитивной (ТТ vs СТ vs СС, ОШ 0,48, 95% ДИ 0,24–1,00, $p=0,050$, $p_{perm}=0,050$) и доминантной (ТТ и СТ vs СС, ОШ 0,37, 95% ДИ 0,15–1,00, $p=0,050$, $p_{perm}=0,050$) генетико-статистических моделей (см. табл. 2).

Таблица 2. Показатели ассоциации полиморфных маркеров генов MMP с РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов
Table 2. Association rates of MMP gene polymorphic markers with breast cancer of different biological subtypes

Локус	Генотипы, аллели, генетические модели	РМЖ люминального А- и В-подтипов	РМЖ тройного негативного подтипа	РМЖ HER2+ подтипа
<i>rs679620 MMP3</i>	C vs T (1)	ОШ 0,89 (95% ДИ 0,70–1,14), $p=0,372$	ОШ 0,96 (95% ДИ 0,72–1,28), $p=0,770$	ОШ 0,49 (95% ДИ 0,26–0,91), $p=0,021$
	CC vs CT vs TT (2)	ОШ 0,84 (95% ДИ 0,64–1,11), $p=0,223$	ОШ 0,92 (95% ДИ 0,60–1,42), $p=0,715$	ОШ 0,46 (95% ДИ 0,22–0,97), $p=0,041$
	CC vs CT+TT (3)	ОШ 0,91 (95% ДИ 0,58–1,42), $p=0,677$	ОШ 0,92 (95% ДИ 0,47–1,08), $p=0,800$	ОШ 0,59 (95% ДИ 0,21–1,65), $p=0,316$
	CC+CT vs TT (4)	ОШ 0,68 (95% ДИ 0,41–1,10), $p=0,117$	ОШ 0,88 (95% ДИ 0,42–1,83), $p=0,731$	ОШ 0,01 (95% ДИ 0,00–*), $p=0,992$
<i>rs1940475 MMP8</i>	C vs T (1)	ОШ 0,98 (95% ДИ 0,76–1,25), $p=0,855$	ОШ 1,08 (95% ДИ 0,81–1,44), $p=0,582$	ОШ 0,57 (95% ДИ 0,31–1,04), $p=0,065$
	CC vs CT vs TT (2)	ОШ 1,05 (95% ДИ 0,80–1,38), $p=0,735$	ОШ 1,11 (95% ДИ 0,73–1,68), $p=0,624$	ОШ 0,48 (95% ДИ 0,24–1,00), $p=0,050$
	CC vs CT+TT (3)	ОШ 0,99 (95% ДИ 0,64–1,54), $p=0,980$	ОШ 1,12 (95% ДИ 0,56–2,23), $p=0,742$	ОШ 0,37 (95% ДИ 0,15–1,00), $p=0,050$
	CC+CT vs TT (4)	ОШ 1,15 (95% ДИ 0,73–1,79), $p=0,551$	ОШ 1,18 (95% ДИ 0,60–2,32), $p=0,629$	ОШ 0,39 (95% ДИ 0,09–1,74), $p=0,218$
<i>rs17576 MMP9</i>	A vs G (1)	ОШ 0,78 (95% ДИ 0,60–1,01), $p=0,059$	ОШ 0,87 (95% ДИ 0,65–1,18), $p=0,375$	ОШ 0,79 (95% ДИ 0,43–1,44), $p=0,436$
	AA vs AG vs GG (2)	ОШ 0,71 (95% ДИ 0,53–0,95), $p=0,022$	ОШ 1,14 (95% ДИ 0,74–1,75), $p=0,564$	ОШ 0,80 (95% ДИ 0,40–1,62), $p=0,539$
	AA vs AG+GG (3)	ОШ 0,67 (95% ДИ 0,45–0,99), $p=0,044$	ОШ 1,20 (95% ДИ 0,63–2,27), $p=0,582$	ОШ 0,78 (95% ДИ 0,30–2,03), $p=0,616$
	AA+AG vs GG (4)	ОШ 0,57 (95% ДИ 0,30–1,08), $p=0,083$	ОШ 1,17 (95% ДИ 0,52–2,59), $p=0,709$	ОШ 0,68 (95% ДИ 0,15–3,02), $p=0,612$
<i>rs3787268 MMP9</i>	G vs A (1)	ОШ 1,06 (95% ДИ 0,79–1,43), $p=0,690$	ОШ 1,18 (95% ДИ 0,84–1,67), $p=0,332$	ОШ 0,69 (95% ДИ 0,30–1,56), $p=0,371$
	GG vs GA vs AA (2)	ОШ 0,98 (95% ДИ 0,69–1,38), $p=0,907$	ОШ 1,53 (95% ДИ 0,93–2,51), $p=0,093$	ОШ 0,79 (95% ДИ 0,32–1,99), $p=0,621$
	GG vs GA+AA (3)	ОШ 0,89 (95% ДИ 0,59–1,34), $p=0,569$	ОШ 1,23 (95% ДИ 0,66–2,27), $p=0,515$	ОШ 0,87 (95% ДИ 0,31–2,39), $p=0,782$
	GG+GA vs AA (4)	ОШ 1,61 (95% ДИ 0,67–3,85), $p=0,289$	ОШ 4,51 (95% ДИ 1,70–11,97), $p=0,003$	ОШ 0,01 (95% ДИ 0,00–*), $p=0,997$

Примечание. Данные получены методом логистического регрессионного анализа с коррекцией на возраст. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые различия, подтвержденные пермутационным тестом. Приведены данные по 4 генетическим моделям: аллельной (1), аддитивной (2), доминантной (3), рецессивной (4); * – показатель не определяется.

Вышеприведенные данные указывают на протективное значение редких аллельных вариантов Т *rs679620 MMP3* (ОШ 0,46–0,49) и *rs1940475 MMP8* (ОШ 0,37–0,48) при формировании HER2+ РМЖ.

Итак, полученные нами результаты свидетельствуют о наличии существенных генетических особенностей различных молекулярно-биологических подтипов РМЖ по полиморфизмам генов MMP. С риском развития РМЖ люминального А- и В-подтипов ассоциирован полиморфизм с.836 А>G *MMP9* (*rs17576*), подверженность РМЖ тройного негативного молекулярно-биологического подтипа связана с полиморфным локусом с.1331-163 G>A *MMP9* (*rs3787268*), а с формированием HER2+ РМЖ ассоциированы 2 полиморфизма генов *MMP3* (с.133 Т>С, *rs679620*) и *MMP8* (с.259 Т>С, *rs1940475*).

При изучении функциональных эффектов полиморфных локусов, связанных с формированием различных молекулярно-биологических подтипов РМЖ – с.836 А>G *MMP9* (*rs17576*), с.1331-163 G>A *MMP9* (*rs3787268*), с.133 Т>С *MMP3* (*rs679620*) и с.259 Т>С *MMP8* (*rs1940475*; использовали анализ *in silico* материалов, представленных в генетической базе данных HaploReg), – установлена значимая эпигенетическая роль всех 4 вышеуказанных полиморфных локусов генов MMP в органе-мишени при РМЖ. Эти полиморфизмы локализируются в регуляторных участках генома человека (энхансеры), определяющих модуляцию транскрипционной активности соответствующих генов в первичных эпителиальных (Epigenome ID: E119 – *rs17576 MMP9*, *rs1940475 MMP8*; Epigenome ID: E028 – *rs17576* и *rs3787268 MMP9*) и миоэпителиальных (Epigenome ID: E027 – *rs17576* и *rs3787268 MMP9*, *rs679620 MMP3*) клетках молочной железы. Также полиморфизм с.836 А>G *MMP9* (*rs17576*) расположен в участке генома, определяющем эффективность транскрипции гена *MMP9* (промоторный регион данного гена, обеспечивающий связывание ДНК с ферментом РНК-полимеразой, осуществляющим транскрипцию гена) в первичных эпителиальных (Epigenome ID: E119) и миоэпителиальных (Epigenome ID: E027) клетках молочной железы.

Кроме того, 3 полиморфных локуса из 4 изученных – с.836 А>G *MMP9* (*rs17576*), с.259 Т>С *MMP8* (*rs1940475*) и с.133 Т>С *MMP3* (*rs679620*) – обуславливают несинонимические замены аминокислот в кодируемых ими белках – *MMP9* (Q279R), *MMP8* (K87E) и *MMP3* (K45E) соответственно.

Материалы баз данных GTExportal и Blood eQTL browser указывают на связь всех 4 полиморфизмов, определяющих подверженность РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов, с экспрессией и альтернативным сплайсингом различных генов. Так, аллель А *rs3787268*, ассоциированный с высоким риском развития тройного негативного фенотипа РМЖ (ОШ>1), связан с низкой экспрессией генов *AL162458.10-3* и *MMP9* в периферической крови (Z -score=-11,51, $p_{FDR}=0$). Также аллель А *rs3787268 MMP9* связан с низкой интенсивностью экспрессии ряда генов в висцеральной и подкожной жировой ткани – *NEURL2* (нормализованный показатель ассоциации – NES=-0,32, $p<0,001$ и NES=-0,31, $p<0,001$ соответственно), *RP3-337O18.9* (NES=-0,32, $p<0,001$ и NES=-0,23, $p<0,001$ соответственно), *SLC12A5* (NES=-0,40, $p<0,001$ и NES=-0,26, $p=0,00002$ соответственно), *SPATA25* (NES=-0,33, $p<0,001$, висцеральная жировая ткань), *ZSWIM1* (NES=-0,28, $p<0,001$, висцеральная жировая ткань), *PLTP* (NES=-0,14, $p<0,001$, подкожная жировая ткань), *PLTP* во фронтальной коре головного мозга (NES=-0,14, $p<0,001$) и надпочечниках (NES=-0,31, $p<0,001$), а также с высокой экспрессией гена *ZNF335* в периферической крови (NES=0,12, $p<0,001$) и гена *CD40* в подкожной жировой ткани (NES=0,18, $p=0,000022$). Наряду с этим аллель А *rs3787268 MMP9* ассоциирован с высоким уровнем альтернативного сплайсинга гена *PLTP* как в подкожной жировой ткани (NES=0,36, $p<0,001$, ID интрона – 45907904:45909942:clu_30841), так и, что особенно важно, в молочной железе (NES=0,41, $p<0,001$, ID интрона – 45907904:45909942:clu_31248).

Выраженной связью с экспрессией и альтернативным сплайсингом различных генов характеризуется и аллель G *rs17576 MMP9*, ассоциированный с низким риском развития РМЖ люминального А- и В-подтипов (ОШ<1). Дан-

ный аллельный вариант связан с транскрипционной активностью различных генов в висцеральной и подкожной жировой ткани – CD40 (NES=0,17, $p<0,001$ и NES=0,14, $p<0,001$ соответственно), NEURL2 (NES=-0,25, $p<0,001$ и NES=-0,26, $p<0,001$ соответственно), PLTP (NES=-0,17, $p<0,001$ и NES=-0,17, $p<0,001$ соответственно), RP3-337O18.9 (NES=-0,24, $p<0,001$ и NES=-0,23, $p<0,001$ соответственно), SLC12A5 (NES=-0,20, $p<0,001$, подкожная жировая ткань), SPATA25 (NES=-0,26, $p<0,001$, висцеральная жировая ткань), ZSWIM1 (NES=-0,26, $p<0,001$, висцеральная жировая ткань); в надпочечниках – SLC12A5 (NES=-0,49, $p<0,001$) и RP11-465L10.10 (NES=-0,42, $p<0,001$), PLTP (NES=-0,25, $p<0,001$), PCIF1 (NES=0,31, $p<0,001$); в щитовидной железе – PLTP (NES=-0,17, $p<0,001$) и NEURL2 (NES=-0,22, $p<0,001$); гена ZNF335 в периферической крови (NES=0,09, $p<0,001$); гена PLTP в гипофизе (NES=-0,22, $p<0,001$). Вместе с этим аллель G rs17576 MMP9 ассоциирован с высоким уровнем альтернативного сплайсинга гена SLC12A5 в гипофизе (NES=0,63, $p<0,001$, ID интрона – 46021886:46023369:clu_29529) и низким уровнем альтернативного сплайсинга этого же гена в коре головного мозга (NES=-0,45, $p<0,001$, ID интрона – 46023071:46023369:clu_24852).

Установлена ассоциация аллеля T rs1940475 MMP8, играющего защитную роль в формировании HER2+ РМЖ, с низкой экспрессией генов MMP27 и RP11-817J15.3 в периферической крови (NES=-0,24, $p<0,001$ и NES=-0,17, $p<0,001$ соответственно) и высокой экспрессией этих генов в подкожной жировой ткани (MMP7, NES=0,15, $p<0,001$) и печени (RP11-817J15.3, NES=0,44, $p<0,001$). Полиморфизм rs679620 MMP3 связан с транскрипционной активностью гена MMP1 в клеточной культуре трансформированных фибробластов (NES=0,31, $p<0,001$ – для аллеля С).

Обсуждение

Полученные нами данные о вовлеченности полиморфных локусов с.836 А>G MMP9 (rs17576), с.1331-163 G>А MMP9 (rs3787268), с.133 Т>С MMP3 (rs679620) и с.259 Т>С MMP8 (rs1940475) в развитие РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов согласуются с ранее опубликованными материалами по этой теме. Так, в работе S. Chan [15] показана протективная роль минорного аллеля T rs679620 MMP3 (в гетерозиготном состоянии) для тяжелого течения РМЖ с возникновением удаленных метастазов (ОШ<1), что соответствует нашим данным о протективном значении этого аллельного варианта для развития HER2+ РМЖ. В исследованиях других авторов [7, 16] продемонстрирована связь аллеля А rs3787268 MMP9 (в составе генотипов АА и GА) с повышенным риском возникновения РМЖ (ОШ 1,52) [7] и плохой безрецидивной выживаемостью пациенток с РМЖ [16], что в полной мере коррелирует с нашими данными о риском значении генотипа АА rs3787268 MMP9 для развития тройного негативного фенотипа РМЖ (ОШ>1). Протективное значение аллеля Т rs1940475 MMP8 (ОШ 0,60) в развитии метастазов при РМЖ установлено в работе J. Decock и соавт. [17]. Следует отметить и наличие работ, в которых не обнаружены ассоциации рассмотренных в данном исследовании полиморфных локусов с РМЖ [8, 9]. Наряду с этим по локусу с.836 А>G MMP9 (rs17576) полученные нами данные о протективной роли аллеля G в формировании РМЖ люминального А- и В-подтипов (ОШ 0,67–0,71) отличаются от результатов работ [18, 19], в которых показано рисковое значение генотипа GG rs17576 для возникновения РМЖ в азиатских популяциях. Различия в характере ассоциаций локуса с.836 А>G MMP9 (rs17576) с РМЖ могут быть связаны с межэтническими различиями в исследуемых выборках (европейская

популяция в нашем исследовании и азиатские популяции в исследованиях [18, 19]).

Современные данные литературы о роли MMP в формировании РМЖ убедительно указывают на их важное патогенетическое значение [20]. Так, MMP3 вовлечен в процессы онкогенеза, что показано как в экспериментальных исследованиях на модели трансгенных мышей (обуславливает возникновение предраковых и злокачественных очагов, инициирует геномную нестабильность в молочной железе и прогрессирование опухоли), так и в клинических исследованиях (наблюдаются изменения концентрации MMP3 в очаге поражения, а также в крови и моче пациенток с РМЖ) [20]. Предлагается использовать MMP3 в качестве биомаркера с целью прогнозирования риска развития метастазов РМЖ [20]. Связь MMP9 с развитием РМЖ тоже не вызывает сомнений: продукция этой MMP в опухоли существенно выше в сравнении с нормальной тканью [6], и уровень MMP9 в организме напрямую коррелирует с прогрессированием заболевания и выживаемостью больных [8]. Предполагается и вовлеченность MMP8 в развитие РМЖ за счет своих противоопухолевых эффектов (расщепление субстрата эфрин-В1, активация PI3K/Akt/Rac1-пути, повышение продукции трансформирующего фактора роста β_1 и др.) [10].

Заключение

Установлены особенности вовлеченности в формирование РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов полиморфных локусов генов MMP. С риском развития РМЖ люминального А- и В-подтипов ассоциирован полиморфизм с.836 А>G MMP9 (rs17576), подверженность РМЖ тройного негативного молекулярно-биологического подтипа связана с полиморфным локусом с.1331-163 G>А MMP9 (rs3787268), с формированием HER2+ РМЖ ассоциированы 2 полиморфизма генов – MMP3 (с.133 Т>С, rs679620) и MMP8 (с.259 Т>С, rs1940475). Согласно данным *in silico*, эти полиморфные локусы проявляют выраженные функциональные эффекты в органах и тканях, являющихся патогенетически значимыми для заболевания, и в том числе в органе-мишени – молочной железе.

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.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ «Изучение генетических факторов репродуктивного здоровья женщин» (МД-3284.2022.1.4).

Funding source. The work was carried out with the financial support of the President of Russian Federation grant "Study of genetic factors of women's reproductive health" (MD-3284.2022.1.4).

Соответствие принципам этики. Выполнение исследования поддержано Этическим комитетом ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» (протокол №4 от 11.04.2012) и проводилось на основе получения информированного (письменного) согласия всех женщин, включенных в исследование. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was supported by the Ethics Committee of the Belgorod State National Research University

(protocol №4 of 11.04.2012) and was conducted on the basis of obtaining informed (written) consent of all women included in the study. The approval and procedure for the protocol were obtained according to the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021. DOI:10.1002/ijc.33588
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М, 2019. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2018_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf. Ссылка активна на 16.08.2022 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2018 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow, 2019. Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Zabol_2018_Elekt.pdf. Accessed: 16.08.2022 (in Russian)].
3. Mucci LA, Hjelmberg JB, Harris JR, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA*. 2016;315(1):68-76. DOI:10.1001/jama.2015.17703. Erratum in: *JAMA*. 2016;315(8):822.
4. Michailidou K, Lindström S, Dennis J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. 2017;551(7678):92-4. DOI:10.1038/nature24284
5. Павлова Н.В., Орлова В.С., Батлутская И.В., и др. Роль высокопенетрантных мутаций в генах BRCA1 и CHEK2 в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(2):180-97 [Pavlova NV, Orlova VS, Batlutskaia IV, et al. The role of highly penetrant mutations in BRCA1 and CHEK2 genes in the pattern of associations of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(2):180-97 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4
6. Przybyłowska K, Kluczna A, Zadrozny M, et al. Polymorphisms of the promoter regions of matrix metalloproteinases genes MMP-1 and MMP-9 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;95(1):65-72. DOI:10.1007/s10549-005-9042-6
7. Slattery ML, John E, Torres-Mejia G, et al. Matrix metalloproteinase genes are associated with breast cancer risk and survival: The Breast Cancer Health Disparities Study. *PLoS ONE*. 2013;8:e63165. DOI:10.1371/journal.pone.0063165
8. Zhang X, Jin G, Li J, Zhang L. Association between four MMP-9 polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2015;21:1115-23. DOI:10.12659/MSM.893890
9. Xu T, Zhang S, Qiu D, et al. Association between matrix metalloproteinase 9 polymorphisms and breast cancer risk: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Gene*. 2020;759:144972. DOI:10.1016/j.gene.2020.144972
10. Juurikka K, Butler GS, Salo T, et al. The Role of MMP8 in Cancer: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4506. DOI:10.3390/ijms20184506
11. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:66-72 [Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:66-72 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.4.66-72
12. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91 [Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic LHCGR gene loci associated with the development of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86-91 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.10.86-91
13. Свинаярева Д.И. Вклад ген-генных взаимодействий полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ в подверженность к первичной открытоугольной глаукоме у мужчин. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):63-77 [Svinareva DI. The contribution of gene-gene interactions of polymorphic loci of matrix metalloproteinases to susceptibility to primary open-angle glaucoma in men. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):63-77 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-6
14. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:98-104 [Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, Churnosov MI. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98-104 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.2.98-104
15. Chan SC. Identification and analysis of single nucleotide polymorphisms in matrix metalloproteinase 2 and 3 genes in Malaysian breast cancer patients [doctor's thesis]. Serdang: Universiti Putra Malaysia Institutional Repository, 2013. Available at: <http://psasir.upm.edu.my/id/eprint/38622/> Accessed: 17.08.2022.
16. Fu F, Wang C, Chen LM, et al. The influence of functional polymorphisms in matrix metalloproteinase 9 on survival of breast cancer patients in a Chinese population. *DNA Cell Biol*. 2013;32(5):274-82. DOI:10.1089/dna.2012.1928
17. Decock J, Long JR, Laxton RC, et al. Association of matrix metalloproteinase-8 gene variation with breast cancer prognosis. *Cancer Res*. 2007;67:10214-21. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-1683
18. Chahil JK, Munretnam K, Samsudin N, et al. Genetic polymorphisms associated with breast cancer in Malaysian cohort. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(2):134-9. DOI:10.1007/s12291-013-0414-0
19. Oliveira VA, Chagas DC, Amorim JR, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 gene polymorphism and breast cancer in Brazilian women. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1762. DOI:10.6061/clinics/2020/e1762
20. Suhaimi SA, Chan SC, Rosli R. Matrix Metalloproteinase 3 Polymorphisms: Emerging genetic Markers in Human Breast Cancer Metastasis. *J Breast Cancer*. 2020;23(1):1-9. DOI:10.4048/jbc.2020.23.e17

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022

Возможности преодоления неудач имплантации при бесплодии маточного генеза, обусловленных хроническим эндометритом

К.В. Краснополянская^{1,2}, Л.М. Михалева³, М.Р. Оразов^{✉4}, Е.Д. Долгов⁴

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;

²ООО «ПРИОР КЛИНИКА», Москва, Россия;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

По-прежнему одной из самых контраверсионных проблем современной гинекологии остается хронический эндометрит. Высокая актуальность научных исследований в этой области подтверждается не только широкой распространенностью, но и крайне негативным влиянием данного заболевания на репродуктивный потенциал пациенток. Сложность механизма патогенеза хронического воспалительного процесса эндометрия стимулирует неподдельный интерес мирового гинекологического сообщества к изучению ключевых паттернов нарушения рецепторной, в том числе имплантационной, состоятельности эндометрия и развития повторных репродуктивных неудач. В этой связи важно обобщить накопленные результаты мировых исследований, которые направлены на поиск наиболее оптимальных и эффективных диагностических и терапевтических подходов.

Ключевые слова: хронический эндометрит, неудачи имплантации, антибиотикотерапия, физиотерапия, гиалуронидаза

Для цитирования: Краснополянская К.В., Михалева Л.М., Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Возможности преодоления неудач имплантации при бесплодии маточного генеза, обусловленных хроническим эндометритом. Гинекология. 2022;24(5):400–407. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201892

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Options for overcoming implantation failures in infertility of uterine genesis due to chronic endometritis. A review

Kseniya V. Krasnopolskaya^{1,2}, Liudmila M. Mikhaleva³, Mekan R. Orazov^{✉4}, Evgeny D. Dolgov⁴

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;

²PRIOR CLINIC, Moscow, Russia;

³Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

⁴People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Chronic endometritis remains one of the most controversial issues of modern gynecology. The high relevance of research in this area is confirmed not only by the high prevalence but also by the extremely negative impact of this disease on the reproductive potential of patients. The complexity of the pathogenesis mechanism of the chronic inflammatory process of the endometrium stimulates the genuine interest of the world gynecological community to study the main patterns of endometrial receptor disorder, including implantation status and repeated reproductive failures. In this regard, it is essential to summarize the accumulated results of worldwide research to find the most optimal and effective diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: chronic endometritis, implantation failure, antibiotic therapy, physiotherapeutic treatment, hyaluronidase

For citation: Krasnopolskaya KV, Mikhaleva LM, Orazov MR, Dolgov ED. Options for overcoming implantation failures in infertility of uterine genesis due to chronic endometritis. A review. Gynecology. 2022;24(5):400–407. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201892

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Краснополянская Ксения Владиславовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд.-ния вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОНИИАГ, мед. рук. ООО «ПРИОР КЛИНИКА». E-mail: guzmoniiag@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1275-9220

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, дир. Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: mikhalevalm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Долгов Евгений Денисович – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

✉ **Mekan R. Orazov** – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Kseniya V. Krasnopolskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, PRIOR CLINIC. E-mail: guzmoniiag@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1275-9220

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Petrovsky National Research Center of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Болезнь-загадка или хорошо известный «недруг»?

Бесплодие является одной из самых актуальных, важных и наиболее обсуждаемых проблем в области акушерства и гинекологии среди врачей разных стран мира. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения бесплодие – это отсутствие возможности иметь детей у пары, ведущей регулярную сексуальную жизнь и не использующей методы контрацепции, в течение 1 года и более [1]. Количество людей, страдающих бесплодием, по всему миру достигает 186 млн человек, что существенно влияет на демографическую ситуацию и в конкретных странах, и в мире в целом [1]. Вместе с тем важно отметить, что причиной бесплодного брака могут служить как мужской, так и женский факторы нарушения фертильности, распространенность которых практически идентична [2].

Одной из наиболее важных причин нарушения фертильности является маточный фактор, связанный со структурными повреждениями органа или с имплантационной несостоятельностью эндометрия. Точная мировая статистика распространенности данного фактора бесплодия крайне размыта, однако представим результаты последних научных исследований. Так, по итогам недавнего систематического обзора С. Sallée и соавт. (2022 г.), включавшего 188 исследований, оказалось, что на распространенность маточного фактора бесплодия пришлось от 2,1 до 16,7% всех причин нарушения фертильности. Кроме того, есть данные намного более ранних исследований (1970-е годы), исходя из которых маточный фактор бесплодия отмечается у 3–5% всего женского населения [3].

В этой связи важно отметить, что ведущей причиной маточного фактора бесплодия, реализуемого за счет имплантационной несостоятельности эндометрия, является хронический эндометрит (ХЭ), который определяется как воспалительное заболевание эндометрия, характеризующееся отеком тканей, повышением стромальной плотности и диссоциативными взаимоотношениями между пролиферативными показателями клеток эпителиального компартмента и фибробластами стромы.

Кроме того, весьма патогномичным критерием ХЭ является инфильтрация плазматическими клетками, отражающими наличие хронического воспалительного процесса [4]. Исходя из этого, важно отметить, что за счет описанных гистологических изменений ХЭ отрицательно влияет на рецепторный профиль эндометрия, что является его главной проблемой и приводит к возникновению репродуктивных неудач, а именно неудач имплантации, и, как следствие, к нарушению фертильности [5].

Данное заболевание по-прежнему вызывает невероятное количество споров и вопросов относительно основных патогенетических паттернов и подходов к верификации. Однако если аспекты патогенеза ХЭ все же приоткрыли для нас завесу тайны, то вопросы диагностики по-прежнему остаются неприступными. Но кроме трудностей поиска диагностических подходов еще большее количество вопросов оставляет выбор оптимальной терапевтической тактики.

Как же распознать ХЭ и какой диагностический алгоритм необходимо использовать? Что скрывает в себе пучина патогенеза данного заболевания? Как найти наиболее оптимальный подход к преодолению репродуктивных неудач, ассоциированных с ХЭ? Вопросов действительно много. Однако во всем разберемся по порядку.

Эпидемиологические аспекты и факторы риска ХЭ

Четко сформулированных данных о мировой статистике верификации ХЭ нет. Однако важно отметить обобщенные

результаты мировых исследований: морфологические признаки ХЭ верифицируются в основе расстройств менструального цикла, таких как аномальные маточные кровотечения (3–10%), пролиферативных заболеваний эндометрия (10–11%) и всех воспалительных заболеваний органов малого таза (72%) [6]. А что же касается эпидемиологических аспектов ХЭ у женщин, имеющих репродуктивные неудачи? К сожалению, здесь также наблюдается отрицательная тенденция.

ХЭ обнаруживают у 40,7–55,7% женщин с идиопатическим бесплодием, у 13,95–57,55% пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и у 42,9–56% женщин с неудачами имплантации [7–10]. Вместе с тем есть и другие данные, которые показывают, что распространенность ХЭ у женщин с бесплодием составляет от 0,2 до 46%, у пациенток с повторными неудачами имплантации – 14%, а частота имплантации в циклах ЭКО после лечения ХЭ существенно ниже (11,5%), чем у женщин без хронического воспаления эндометрия [11].

Исходя из всего сказанного, мы характеризуем ХЭ как заболевание, имеющее сравнительно высокий диапазон распространенности. Кроме того, отрицательное влияние данной нозологии на репродуктивный потенциал и последующие исходы ЭКО у пациенток уже не оставляет никаких сомнений. В этой связи важно разобраться в основных факторах, реализующих процессы персистирующего воспалительного процесса эндометрия, чтобы построить единую концепцию патогенетического каскада заболевания.

Этиопатогенетические паттерны ХЭ

Причины возникновения ХЭ не являются загадкой и обусловлены воздействием на эндометрий патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Долгое время считалось, что полость матки является абсолютно обособленной от нижних отделов урогенитального тракта за счет ряда биологических барьеров, включая так называемую цервикальную пробку, что должно обеспечивать ее полную стерильность. Однако данная гипотеза разбилась о скалы доказательной медицины. Так, по результатам множества научных исследований, оказалось, что даже у абсолютно здоровых женщин в полости матки обнаруживается ряд микробиологических представителей, что свидетельствует о неполной состоятельности барьеров и хорошо известной перистальтической активности миометрия, способной создавать отрицательное давление в полости матки, что также способствует миграции инфекта [12].

Важно отметить, что ключевыми и доминирующими представителями эндометриального микробиома являются *ацидофильные лактобактерии*, которые за счет секреции молочной кислоты способствуют поддержанию кислотного рН и ограничению роста условно-патогенной микрофлоры. Протективная роль лактобактерий в отношении ХЭ не оставляет никаких сомнений и подтверждается результатами ряда научных исследований [13–16].

Исходя из этого, важно отметить, что основным триггером запуска воспалительного процесса эндометрия является снижение численности лактобактерий и активация инфекционных агентов в полости матки. Вместе с тем необходимо упомянуть и о спектре микроорганизмов, способных вызвать ХЭ.

Так, наиболее частыми возбудителями являются «классические» условно-патогенные обитатели урогенитальной зоны, среди которых *Streptococcus* (27%), *Escherichia coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%) и *Ureaplasma urealyticum* (11%). Однако отмечается, что микроорганизмом, ассоциированным с

развитием ХЭ, является *Chlamydia trachomatis*, обнаруживаемая значительно реже (2,7%), чем указанные возбудители [12]. В этой связи невозможно не упомянуть о результатах крайне показательного исследования E. Cicinelli и соавт. (2009 г.), в котором сравнивали микробиом 181 пациентки с верифицированным ХЭ из трех отделов (экзоцервикса, эндоцервикса и полости матки). В эндометриальных образцах 59,7% женщин обнаружены указанные условно-патогенные микроорганизмы, однако процент верификации *U. urealyticum* оказался существенно ниже (11%), а *C. trachomatis* обнаружена только у 2,8% пациенток [17].

В изучаемой когорте проводили сравнение мазков из указанных компартментов урогенитального тракта, результаты которого оказались следующими: уровень соответствия между эндоцервикальными и эндометриальными образцами для условно-патогенных бактерий составил 48,3%; 100% для *C. trachomatis* и 58,3% для *U. urealyticum*. В ходе сравнения образцов с экзоцервикса и эндометрия уровни соответствия составили 50,2% для условно-патогенных бактерий, только 16,7% для *C. trachomatis* и 48,8% для *U. urealyticum* [17]. Результаты исследования наглядно демонстрируют высокую степень диссоциации эндометриального и экстраэндометриального микробиома, что создает ряд вопросов для исследователей о механизмах проникновения микрофлоры, ассоциированной с ХЭ, в полость матки.

Однако если этиологические триггеры ХЭ не создают большого количества вопросов, то патогенетические механизмы различного рода эндометриальных нарушений, начиная с развития аутоиммунного персистирующего воспаления и заканчивая нарушением рецепторного профиля, оставляют ряд недосказанностей. В этой связи необходимо описать ведущие патогенетические паттерны ХЭ, ответственные за развитие неудач имплантации и отрицательных исходов ЭКО у пациенток репродуктивного возраста.

Исходя из сказанного, мы не можем не упомянуть о крайне показательном и крупном систематическом обзоре G. Buzzaccarini и соавт. (2020 г.), в котором авторам удалось соотнести все звенья механизма развития репродуктивных неудач и составить единую концепцию патогенетического каскада ХЭ. Как уже упомянуто, пусковым механизмом реализации хронического воспаления эндометрия является воздействие на него инфекционного агента, содержащего на своей поверхности липополисахарид, который является лигандом к толл-подобному рецептору 4 на поверхности клеток эндометрия. Данный процесс приводит к созданию неадекватной среды за счет секреции ряда паракринных факторов, вызывая рекрутинг клеток иммунной системы из сосудов эндометрия [18]. В этой связи важно упомянуть о ряде механизмов нарушения иммунного гомеостаза, провоцируемых ХЭ.

В основе патогенеза неудач имплантации лежит нарушение децидуализации эндометрия. Так, хронический воспалительный процесс усиливает экспрессию miR-124-3p (микроРНК-124-3p), являющейся специфическим супрессором интерлейкина (ИЛ)-11, который играет ключевую роль в инвазии трофобласта. Кроме того, данный медиатор способствует децидуализации эндометрия за счет потенцирования эффектов прогестерона на процессы ангиогенеза и ремоделирования сосудистой сети эндометрия матери.

Вместе с тем есть данные об усилении экспрессии инсулиноподобного белка, связывающего фактор роста 1 (IGFBP-1), который отрицательно влияет на инвазию трофобласта, являясь своеобразным демпфером взаимодействия эмбриона и децидуальной ткани [18]. В свою очередь, децидуальная ткань обладает гормон-продуцирующей функцией и спо-

собствует выработке ряда биологически активных веществ, таких как пролактин, кортикотропин-рилизинг-фактор, инсулиноподобный фактор роста, а также IGFBP-1 и ИЛ-15. Пролактин в реализации процессов имплантации ингибирует ИЛ-2 и повышает экспрессию фактора некроза опухоли α , чувствительность стромальных клеток эндометрия к Fas-опосредованному апоптозу и способствует выработке медиаторов, благоприятствующих адекватной имплантации трофобласта. При хроническом воспалительном процессе эндометрия достоверно снижаются основные маркеры децидуализации (пролактин и IGFBP-1), что приводит к развитию репродуктивных неудач [18].

Кроме того, хроническое воспаление подавляет выработку хемокина CCL4, реализующего миграцию НК-клеток и макрофагов, которые стимулируют экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, также ответственного за процессы ангиогенеза и ремоделирования спиральных артерий, играющих важную роль в имплантации трофобласта. Снижение экспрессии ряда маркеров васкулогенеза провоцирует целый ряд патологических изменений сосудистой стенки, а именно увеличивает плотность сосудов с пролиферацией эндотелия и отеком, связанным с гиалиновым утолщением сосудистой стенки и окклюзией просвета, а также вызывает тромбозы мелких сосудов [18].

Немаловажным является и влияние хронического воспаления на пролиферативный потенциал клеток эндометрия. Так, ХЭ способствует активации факторов BCL-2 и BAX, снижающих экспрессию гена CASP-8, который реализует ряд проапоптотических эффектов, что свидетельствует о нарушении процессов апоптоза [18].

Важно также отметить, что хронический воспалительный процесс стимулирует экспрессию селектина E в спиральных артериолах эндометрия. Необходимо упомянуть, что данный маркер в здоровой ткани не верифицируется, хоть и играет определенную роль в имплантации, способствуя миграции трофобласта в спиральные артериолы. Авторы отмечают, что нормальный процесс инвазии трофобласта происходит за счет баланса между различными видами селектинов (E, L и P) и существенно нарушается при наличии хронического воспалительного процесса [18].

Немаловажными являются и механизмы, поддерживающие персистенцию воспалительного процесса эндометрия. Так, хроническое воспаление повышает экспрессию CXCL1 (хемокинового лиганда воспаления 1), который стимулирует рекрутинг наивных В-лимфоцитов в железистый эпителий. Кроме того, нарушается баланс в системе провоспалительных (ИЛ-17) и противовоспалительных (ИЛ-10, трансформирующего фактора роста – ТФР – β 1) цитокинов. Так, экспрессия первых неуклонно повышается, а вторых – снижается, что также способствует хронизации воспалительного процесса [18].

Важно отметить, что указанные нарушения молекулярного гомеостаза провоцируют фиброзирующие изменения эндометрия, которые возникают вследствие иммунных нарушений и повышения экспрессии ТФР- β , регулирующего рост и дифференцировку фибробластов и реализующего свой профиброгенный потенциал через сигнальный путь ТФР- β 1/SMAD3, результатом которого является тотальный и субтотальный фиброз [19]. Данные изменения, возможно, являются ключевым паттерном репродуктивных неудач, что впоследствии может определить вектор дальнейшего поиска терапевтических подходов к ХЭ.

Таким образом, концепция патогенетического каскада развития репродуктивных неудач, ассоциированных с ХЭ, включает 3 ключевых паттерна: нарушение иммунного гомеостаза,

дизрегуляцию процессов децидуализации и нарушение имплантации трофобласта. Данное трио представляет ключ к раскрытию «сокровенных тайн» ХЭ, которых, по нашему мнению, осталось немало. Однако уже сейчас мы имеем достаточный информационный пул для понимания ключевых механизмов неудач имплантации у пациенток с данной нозологией. Весьма часто ХЭ проявляет себя как молчаливый враг и не дает никакой клинической симптоматики.

Однако если ХЭ все же дебютирует, то чаще всего клиническая картина является крайне неспецифической, когда женщина сообщает о нарушениях менструального цикла, отмечает хроническую тазовую боль, патологические выделения и ряд других симптомов [6]. Исходя из этого, ХЭ можно охарактеризовать как «заболевание-Зорро» в связи с необходимостью крайне обширных дифференциально-диагностических подходов, не способных «снять маску с мистера-Х» без их сочетания с гистологическим исследованием биоптата эндометрия и методами прямой и непрямой визуализации.

Основные подходы к верификации ХЭ

Ключевую роль в верификации ХЭ играет гистологическое исследование биоптата эндометрия, которое на данный момент является «золотым стандартом» диагностики ХЭ [20]. Вместе с тем до сих пор не установлено четкое количество CD138 позитивных клеток, свидетельствующих о хроническом воспалительном процессе, что нередко внушает определенные сомнения в ходе верификации.

Однако интерес современных исследователей к поиску новых диагностических предикторов ХЭ отнюдь не угасает. Исходя из этого, необходимо упомянуть о результатах недавнего и крайне показательного ретроспективного исследования E. Cicinelli и соавт. (2022 г.), в котором сравнивали точность и надежность иммуногистохимического (ИГХ) анализа, направленного на обнаружение белка MUM-1 (регуляторного фактора интерферона 4) и «классического» мембранного белка плазматических клеток CD138. Так, по результатам исследования, чувствительность и специфичность маркеров MUM-1 и CD138 составили 89,13 и 79,59% против 93,48 и 85,03% соответственно. При этом общий показатель диагностической ценности оказался сходным (площадь под кривой – 0,893 против 0,844 соответственно). Однако ИГХ-анализ на обнаружение MUM-1 позволил выявить большее количество плазматических клеток у пациенток с верифицированным ХЭ, чем исследование на обнаружение CD138 (6,50 против 5,05; $p=0,017$) [21].

Кроме того, в качестве метода диагностики ХЭ можно использовать гистероскопию. Однако если с явными проявлениями ХЭ в виде внутриматочных синехий все предельно ясно, то менее выраженные морфологические изменения представляют трудность для визуальной оценки. В этой связи необходимо упомянуть о результатах работы D. Song и соавт. (2019 г.), в которой сравнивали эффективность гистероскопии и ИГХ биоптатов эндометрия у 1189 пациенток. Основными критериями визуальной диагностики оказались гиперемия эндометрия (у 52,5% пациенток), интрастициальный отек эндометрия (у 8,4%), а также микропилы эндометрия (у 3,4%) [22].

В ходе исследования проведена оценка чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности и диагностической точности гистероскопии как метода диагностики ХЭ. Указанные показатели составили 59,3, 69,7, 42,1, 82,8 и 66,9% соответственно. Точность данного метода – 67%, что свидетельствует о невозможности его использования для монодиагностики либо в

качестве замены гистологического исследования эндометриальных образцов [22].

Исходя из этого, мы предполагаем, что в ближайшем будущем в диагностическом арсенале клинициста окажется как минимум еще один достоверный диагностический маркер ХЭ, который позволит повысить точность и процент верификации хронического воспаления эндометрия, особенно у пациенток с неудачами имплантации в анамнезе. Однако и в этой идеалистичной схеме есть свои контрверсии. Так, многие ученые отмечают отсутствие четко сформулированных показателей численности плазматических клеток, которые бы достоверно подтверждали данный диагноз. В этой связи мы ожидаем выпуска мировых и отечественных клинических рекомендаций с четкими показателями плазматоза, а до этого времени клиницисту следует осуществлять комплексный диагностический подход к верификации ХЭ, основываясь прежде всего на данных ИГХ-исследования биоптата эндометрия и на оценке репродуктивного анамнеза пациентки.

Современные подходы к преодолению репродуктивных неудач, ассоциированных с ХЭ

Однако одним из самых контрверсионных вопросов проблемы ХЭ является поиск наиболее оптимального терапевтического подхода, который бы не только позволил редуцировать ХЭ-ассоциированные клинические проявления, но и способствовал профилактике неудач имплантации и отрицательных результатов ЭКО. На данный момент мы не имеем четко сформулированных гайдлайнов, определяющих и регламентирующих тактику ведения пациенток с данной нозологией. В этой связи важно упомянуть о наиболее часто используемых подходах к терапии ХЭ и рассмотреть современные методы лечения данной когорты пациенток.

Физиотерапевтические методы. Так, одним из самых эффективных и недооцененных способов преодоления неудач имплантации у пациенток с ХЭ является физиотерапевтическое лечение. Спектр методик физического воздействия на эндометрий весьма разнообразен: ультразвуковое лечение, внутрисполостная фотодинамическая терапия, импульсная электротерапия, а также электромагнитная терапия.

Одним из наиболее современных и в то же время эффективных методов преодоления повторных неудач имплантации при ХЭ является ультразвуковая кавитация полости матки с низкочастотным ультразвуком. Данная процедура дает ряд позитивных эффектов – бактерицидный, анальгезирующий, противовоспалительный, иммуномодулирующий и гипосенсибилизирующий. Однако ее недостатком является инвазивность, что демонстрирует высокую актуальность персонализированной тактики выбора наиболее оптимального физиотерапевтического лечения [23].

Еще одним крайне обсуждаемым методом является инфракрасное лазерное ремоделирование, которое, воздействуя на очаг асептического воспаления, стимулирует проангиогенные и пропролиферативные процессы эндометрия, способствующие нормализации процессов имплантации [24].

Важно упомянуть о крайне интересных результатах исследования отечественных коллег, в котором изучалась эффективность электроимпульсного воздействия на эндометрий. Оказалось, что после данной процедуры у пациенток изучаемой когорты существенно улучшились ангиогенные показатели. Кроме того, положительная тенденция отмечена в отношении параметров кровотока (активация капиллярного кровотока и повышение конечной диастолической скорости в маточных артериях). Немаловажным является

влияние данной методики на снижение количества макрофагов, а также экспрессии эпидермального фактора роста и ТФР в эндометрии. Все указанное способствует нормализации рецепторного профиля эндометрия и увеличению его толщины, что налаживает имплантационную состоятельность эндометрия [23].

Контраверсии антибактериальной терапии. Большое количество современных исследований изучает антибактериальную терапию (АБ-терапию) ХЭ. Однако если раньше научные работы, в том числе иностранных коллег, показывали положительный результат влияния АБ-терапии, в том числе на репродуктивные исходы, то сейчас все чаще поднимается вопрос отсутствия достоверного положительного влияния данного метода лечения у пациенток с повторными неудачами имплантации и отрицательными исходами ЭКО в анамнезе.

Pro. Следует отметить, что при доказанном/потенциально значимом инфекции рекомендованы антибактериальные препараты. Важно упомянуть о результатах проспективного рандомизированного исследования D. Song и соавт. (2021 г.), включавшего 132 женщины и оценивавшего эффективность пероральной комбинированной терапии левофлоксацином (500 мг) и тинидазолом (1 тыс. мг) у пациенток с верифицированным ХЭ. Полученные данные сравнивали с контрольной группой, которая не получала АБ-терапии.

Так, выявлено, что частота верификации ХЭ после двухнедельного курса терапии в экспериментальной группе (10,7%) оказалась существенно ниже, чем в группе контроля (87,3%). Кроме того, не выявлено статистически достоверных различий при сравнении частоты наступления беременности и распространенности выкидышей между исследуемыми группами (43,2 и 5,4% в экспериментальной группе и 25,7 и 14,3% в группе контроля соответственно) [25].

Авторы также отмечают, что курс пероральной АБ-терапии широкого спектра действия является эффективным методом лечения ХЭ для более чем 89,8% пациенток [25]. Однако крайне важной ремаркой является отсутствие данных о влиянии АБ-терапии на исходы имплантации, что также оставляет за собой целую череду вопросов о позитивном воздействии данного метода лечения на репродуктивный профиль пациентки.

В качестве еще одного примера успешного использования антибактериальных препаратов следует отметить исследование типа «случай-контроль» E. Cicinelli и соавт. (2021 г.), включавшее 64 женщины с верифицированным ХЭ, которые проходили АБ-терапию. В группу контроля вошли 64 пациентки с аналогичным диагнозом, отказавшиеся от лечения. По результатам, частота излечения после 1-го курса АБ-терапии в экспериментальной группе значительно выше (32,25% против 6%), при этом в отношении суммарного показателя излеченности отмечалась аналогичная тенденция (81,3% против 6%) [26]. Таким образом, в данном исследовании также продемонстрировано положительное влияние АБ-терапии на разрешение хронического воспаления эндометрия, однако, как и в исследовании D. Song и соавт., авторы не полагают данными об эффектах антибактериальных препаратов на репродуктивный потенциал.

В этой связи необходимо упомянуть о результатах недавнего ретроспективного сравнительного исследования S. Gay и соавт. (2021 г.), включившего 44 пациентки, 22 из которых имели верифицированный ХЭ. Женщин разделили на 3 группы: 1-ю составили пациентки без ХЭ, во 2-ю вошли пациентки, проходившие лечение по поводу ХЭ (двухнедельная терапия доксициклином и метронидазолом), а в 3-ю – женщины с нелеченым ХЭ. По результатам исследования отмечено зна-

чительное улучшение показателей рождаемости среди пациенток, получавших лечение от ХЭ, по сравнению с группой без эндометрита (отношение шансов – ОШ 21,4 [1,93–236,70]; $p=0,013$) и группой без лечения ХЭ (ОШ 24,90 [1,64–376,93]; $p=0,020$) [27]. Эти данные демонстрируют положительное влияние АБ-терапии на репродуктивные исходы у пациенток с ХЭ, однако ввиду малого размера выборки не могут достоверно отразить эффективность данного метода лечения в отношении репродуктивного потенциала, именно поэтому рассматривать их стоит с определенной долей скептицизма.

Et contra. Если бы «картина мироздания» ХЭ была настолько ясна и мы бы имели возможность использовать унифицированный подход к лечению пациенток с ХЭ, то дальнейшая научно-исследовательская работа в этой области была бы прекращена. Однако куда же без контраверсий? Важно отметить, что в ходе поиска наиболее оптимального терапевтического подхода к преодолению неудач имплантации, ассоциированных с ХЭ, клиницист нередко сталкивается с так называемым эффектом разбросанных пазлов. Ведь несмотря на обилие научных данных, подтверждающих высокую эффективность АБ-терапии, они остаются достаточно спорными.

Это обусловлено несколькими факторами, одним из которых является антибактериальное действие не только на микроорганизмы, провоцирующие воспалительный процесс, но и на зубиоценоз полости матки. Кроме того, есть достаточный объем научных данных, нередко доказывающих вирусную этиологию ХЭ [28]. Исходя из этого, важно упомянуть о результатах исследований, ставящих под сомнение эффективность использования АБ-терапии при ХЭ.

В этой связи необходимо отметить результаты недавнего метаанализа H. Duan и соавт. (2022 г.), включавшего результаты исследований 7218 пациенток, у которых эмбрион перенесен в полость матки. При этом у 330 женщин отмечался излеченный ХЭ на фоне АБ-терапии, а у 6888 ХЭ не был верифицирован. По результатам исследования оказалось, что частота самопроизвольных абортвов выше в группе женщин с вылеченным ХЭ, чем в группе контроля (11,8% против 9,2%, ОШ 1,49 [1,01–2,19]), при этом коэффициент живорождения в исследуемой группе ниже такового в группе контроля (43,9% против 50,5%, ОШ 0,73 [0,59–0,92]). Однако при сравнении частоты наступления клинической беременности в обеих группах статистических различий не выявлено (56,1% против 60,0%, ОШ 0,83 [0,66–1,03]) [29]. Расценивать результаты указанного исследования можно по-разному, однако ввиду большой выборки полученные данные стоит рассматривать как статистически достоверные.

Вместе с тем мы представляем результаты еще одного контраверсионного метаанализа, проведенного X. Cheng и соавт. (2022 г.). Так, по результатам исследования оказалось, что пациентки с предшествующей АБ-терапией не имели никаких преимуществ перед женщинами без ХЭ в отношении частоты положительных исходов имплантации, продолжающейся беременности/коэффициента живорождения, а также частоты выкидышей, однако частота наступления клинической беременности в группе с ХЭ оказалась выше. Кроме того, у пациенток с персистирующим ХЭ после АБ-терапии все указанные показатели были значительно ниже таковых в группе без ХЭ [30]. Данные результаты демонстрируют практически полное отсутствие позитивного влияния на репродуктивный потенциал, что определяет высокую актуальность поиска новых терапевтических подходов к ХЭ для улучшения отдаленных репродуктивных результатов, включая положительные исходы ЭКО и повышение частоты положительных исходов имплантации.

Роль ферментной терапии. Почему же АБ-терапия имеет такое количество контраверсий, несмотря на ее прямое этиотропное влияние на ведущий триггер развития ХЭ? Безусловно, это связано с особенностями последствий воздействия описанных ранее ведущих патогенетических паттернов ХЭ. Как отмечают авторы многих исследований, хронический воспалительный процесс эндометрия, как и любой другой, сопровождается фиброзными изменениями в гистархитектонике эндометрия и последующим развитием имплантационных нарушений [31, 32].

В таком случае возникает логичный вопрос «Каким же образом АБ-терапия может повлиять на редукцию возникших фиброзных изменений?». Ответ очевиден – никак. Подобная категоричность связана с типом фармакологического действия данных препаратов, ведь, как указано выше, оно подразумевает редукцию исключительно этиотропного паттерна ХЭ, но никак не патогенетического. В этой связи стоит рассмотреть относительно новый подход к патогенетической терапии неудач имплантации, ассоциированных с ХЭ, который заключается в использовании у данной когорты пациенток ферментной терапии на основе гиалуронидазы.

Так, одним из главных представителей данной фармакологической группы является бовгиалуронидаза азоксимер. Данный препарат обладает рядом патогенетически оправданных эффектов, например оказывает редуктивное влияние на острую фазу воспалительного процесса, снижая экспрессию ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α), имеет способность деполимеризовать новосинтезированный соединительнотканый матрикс, а также поворачивать вспять процессы нефиброгенеза.

При этом важно отметить, что основной мишенью фермента являются гликозаминогликаны, составляющие основу внеклеточного матрикса. Он способствует их деполимеризации и снижению вязкости основного вещества [19]. Однако кроме описания очевидных фармакодинамических плюсов бовгиалуронидазы азоксимера важно представить «доказательное резюме» использования данного препарата у пациенток с неудачами имплантации, ассоциированными с ХЭ.

Важным аспектом ферментной терапии является легитимность согласно действующей инструкции. Так, в инструкции к препарату четко указано, что область его применения распространяется на ХЭ, трубно-перитонеальный фактор бесплодия и лечение внутриматочных синехий.

Позитивные результаты комбинированной терапии ХЭ с бовгиалуронидазой подтверждаются клиническим наблюдением отечественных коллег пациентки с верифицированным ХЭ и неудачами имплантации в анамнезе. В качестве метода преодоления неудач имплантации выбран препарат бовгиалуронидазы азоксимера в виде вагинальных свечей совместно с АБ-терапией с целью редукции процессов нефиброгенеза и разрушения бактериальных пленок эндометрия. После лечения отмечалась полная редукция инфильтрации ткани плазмоцитами (не обнаружен CD138). Авторы отмечают, что после терапии у пациентки наступила спонтанная беременность [33]. Кроме того, по данным В.Е. Балан и соавт. (2014 г.), включение ферментативной терапии препаратом гиалуронидазы в комплекс лечебных мероприятий у женщин с ХЭ приводит к значительному повышению эффективности терапии ввиду выраженного улучшения показателей биодоступности гормональных средств за счет описанных эффектов [34].

Важно упомянуть о весьма показательном исследовании Э.В. Вартамян и соавт. (2018 г.), включившем 154 пациентки, в котором также изучалась эффективность комплексной терапии ХЭ с бовгиалуронидазой у пациенток с неудачами

имплантации (2 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе). Пациенток изучаемой когорты разделили на 2 группы: в 1-ю вошли 87 женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, а во 2-ю – 67 с аденомиозом [35].

Все участницы прошли комплексную терапию, включавшую бовгиалуронидазу, для нормализации морфофункционального состояния эндометрия. Результаты исследования показали, что у пациенток 1-й группы частота ХЭ достоверно выше ($p < 0,05$), восстановление рецепторного профиля эндометрия отмечалось у 93,1% пациенток, нормализация параметров перфузии ткани – у 96,8%, при этом признаки ХЭ полностью редуцировались у 1/2 пациенток, а спонтанная беременность после терапии отмечена у 57,1% [35].

Исходя из всего сказанного, важно отметить, что в ходе выбора наиболее оптимального терапевтического подхода к преодолению неудач имплантации, ассоциированных с ХЭ, необходимо придерживаться прежде всего персонифицированной тактики. А результаты описанных исследований демонстрируют высокую актуальность комплексной терапии ХЭ, включающей физиотерапевтические методики и ферментные препараты.

Заключение

Нам удалось рассмотреть проблему ХЭ с разных сторон. Безусловно, в настоящее время мы имеем определенные позитивные тенденции в поиске новых диагностических и терапевтических подходов к разрешению хронического воспалительного процесса эндометрия, однако, к сожалению, ХЭ не перестает быть болезнью-загадкой, ведь по-прежнему остается немало контраргументов в отношении поиска новых методов лечения данной нозологии.

ХЭ-ассоциированные репродуктивные неудачи остаются одной из самых актуальных проблем современной гинекологии, ведь их эпидемиологический напор со временем не стихает, что демонстрирует необходимость дальнейших научных исследований в этой области.

Кроме того, нам удалось рассмотреть хоть и не новый, но абсолютно патогенетически оправданный метод ферментной терапии ХЭ, который демонстрирует высокую эффективность и положительную тенденцию влияния на репродуктивный потенциал пациенток, что оправдывает его использование в комплексной терапии ХЭ-ассоциированных неудач имплантации у пациенток с маточным фактором бесплодия.

Совершенно точно, ход мысли мирового гинекологического сообщества повернулся в принципиально другую сторону – от следования общепринятым стандартам к рассмотрению конкретных заболеваний с точки зрения версий и контраргументов. И это не может не радовать, ведь, как известно, в споре рождается истина.

Ключевая задача современного клинициста – осуществлять персонифицированную тактику ведения пациенток. И в этой ситуации ХЭ – не исключение, ведь целью нашей работы всегда будет помощь пациенткам в достижении столь загадочного, но одновременно и такого простого женского счастья.

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

1. The World Health Organization. Infertility. Available at https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1. Accessed: 07.09.2022.
2. Tamrakar SR, Bastakoti R. Determinants of Infertility in Couples. *J Nepal Health Res Counc.* 2019;17(1):85-9. DOI:10.33314/jnhrc.1827
3. Sallée C, Marguerite F, Marquet P, et al. Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(16):4907. DOI:10.3390/jcm11164907
4. Michels TC. Chronic endometritis. *Am Fam Physician.* 1995;52(1):217-22.
5. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951-60. DOI:10.1111/jog.13937
6. Puente E, Alonso L, Laganà AS, et al. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. DOI:10.22074/ijfs.2020.5779
7. Vitagliano A, Saccardi C, Litta P, Noventa M. Chronic endometritis: Really so relevant in repeated IVF failure? *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(6). DOI:10.1111/aji.12758
8. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;93(2):437-41. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.12.131
9. Vitagliano A, Noventa M, Gizzo S. Autoimmunity, systemic inflammation, and their correlation with repeated implantation failure and recurrent miscarriage: is chronic endometritis the missing piece of the jigsaw? *Am J Reprod Immunol.* 2017;77(1). DOI:10.1111/aji.12597
10. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1026-30. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.12.031
11. Chen YQ, Fang RL, Luo YN, Luo CQ. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Womens Health.* 2016;16(1):60. DOI:10.1186/s12905-016-0341-3
12. Аскар Е., Валиев Р.К., Рыбина А.Н., Ауелбекова А.К. Хронический эндометрит – современные представления, принципы ведения. Обзор литературы. *Репродуктивная медицина.* 2020;4(45):16-24 [Askar E, Valiev RK, Rybina AN, Auelbekova AK. Chronic endometritis – modern concepts, principles of maintenance. Literature review. *Reproductive Medicine.* 2020;4(45):16-24 (in Russian)]. DOI:10.37800/RM2020-1-31
13. Liu Y, Ko EY, Wong KK, et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril.* 2019;112(4):707-17.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.05.015
14. Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B, et al. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;263:25-32. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.05.045
15. Tanaka SE, Sakuraba Y, Kitaya K, Ishikawa T. Differential Vaginal Microbiota Profiling in Lactic-Acid-Producing Bacteria between Infertile Women with and without Chronic Endometritis. *Diagnostics.* 2022;12(4):878. DOI:10.3390/diagnostics12040878

16. Lüll K, Saare M, Peters M, et al. Differences in microbial profile of endometrial fluid and tissue samples in women with in vitro fertilization failure are driven by Lactobacillus abundance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(2):212-20. DOI:10.1111/aogs.14297
17. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(2):108-15. DOI:10.1159/000223819
18. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(12):2897-911. DOI:10.1007/s10815-020-01955-8
19. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я., и др. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? *Гинекология.* 2022;24(2):144-9 [Orazov MR, Mikhaleva LM, Ismayilzade SY, et al. Intrauterine synechiae and chronic endometritis – is there a causal relationship? *Gynecology.* 2022;24(2):144-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.2.201417
20. Huang W, Liu B, He Y, et al. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2020;140:103146. DOI:10.1016/j.jri.2020.103146
21. Cicinelli E, Haimovich S, De Ziegler D, et al. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(1):219-26. DOI:10.1007/s10815-021-02356-1
22. Song D, Li TC, Zhang Y, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.12.007
23. Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Орехов Р.Е., и др. Повторные неудачи имплантации: этиология и возможности физиотерапии. *Трудный пациент.* 2020;18(8-9):20-4 [Orazov MR, Silantjeva ES, Orekhov RE, et al. Repeated Implantation Failures: Etiology And Physiotherapy Possibilities. *Difficult Patient.* 2020;18(8-9):20-4 (in Russian)]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10055
24. Зиновьева О.С., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., и др. Влияние сочетанной плацентарной терапии и инфракрасного спектра лазера на гемодинамические нарушения в гипопластичном эндометрии. *Медицинский альманах.* 2018;6(57):94-7 [Zinovieva OS, Motovilova TM, Kachalina TS, et al. Effect of combined placental therapy and infrared laser spectrum on hemodynamic disturbances in hypoplastic endometrium. *Medical Almanac.* 2018;6(57):94-7 (in Russian)]. DOI:10.21145/2499-9954-2018-6-94-97
25. Song D, He Y, Wang Y, et al. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril.* 2021;115(6):1549-56. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.12.019
26. Cicinelli E, Resta L, Loizzi V, et al. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil Steril.* 2021;115(6):1541-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2021.01.018
27. Gay C, Hamdaoui N, Pauly V, et al. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(5):102034. DOI:10.1016/j.jogoh.2020.102034
28. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., и др. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите. *Гинекология.* 2020;22(6):93-100 [Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR, et al. The scattered puzzle effect: implantation disorders in chronic endometritis. *Gynecology.* 2020;22(6):93-100 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200493
29. Duan H, Li X, Hao Y, et al. Risk of spontaneous abortion after antibiotic therapy for chronic endometritis before in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection stimulation. *Fertil Steril.* 2022;118(2):337-46. DOI:10.1016/j.fertnstert.2022.04.026
30. Cheng X, Huang Z, Xiao Z, Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(8):1797-813. DOI:10.1007/s10815-022-02558-1
31. Liu L, Yang H, Guo Y, et al. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2019;111(5):1002-10.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.01.006
32. de Ziegler D, Pirtea P, Ayoubi JM. Inflammation and uterine fibrosis: the possible role of chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(5):890-1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.02.005
33. Тапильская Н.И., Савичева А.М., Шалепо К.В., Копылова А.А. Опыт лечения хронического эндометрита. *Гинекология.* 2020;22(4):68-70 [Tapilskaya NI, Savicheva AM, Shalepo KV, Kopylova A.A. Experience in the treatment of chronic endometritis. *Gynecology.* 2020;22(4):68-70 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.4.200312
34. Балан В.Е., Журавель А.С. Возможности применения препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту, в гинекологии. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;23:50-4 [Balan VYe, Zhuravel AS. Opportunities for using hyaluronic acid-containing drugs in gynecology. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2014;23:50-4 (in Russian)].
35. Вартанян Э.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Аглымова Д.Р. Роль системной терапии при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2018;12(1):5-16 [Vartanyan EV, Devyatova EA, Tsaturova KA, Aglyamova DR. Role of combined therapy in the treatment of patients with infertility and reproductive failures. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2018;12(1):5-16 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2018.12.1.005-015

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Вульвовагинальная атрофия в пери- и постменопаузе: актуальность проблемы и влияние на качество жизни

М.Р. Оразов^{✉1}, Е.С. Силантьева², В.Е. Радзинский¹, Л.М. Михалева³, Е.А. Хрипач⁴, Е.Д. Долгов¹

¹ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²Клинический госпиталь «Лапино-1» «Мать и дитя», Москва, Россия;

³Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

⁴Многопрофильный медицинский центр «ДЕКА Medical», Москва, Россия

Аннотация

Вульвовагинальную атрофию (ВВА) выявляют более чем у 50% женщин в постменопаузе, а в 40–49 лет соответствующие признаки имеют 15–19%. Атрофические изменения в женской мочеполовой системе связаны с гипоэстрогенией, в результате которой происходит дефектный синтез коллагена и эластина за счет снижения функциональной активности фибробластов. Несмотря на то что симптоматика генитоуринарного менопаузального синдрома существенно ухудшает качество жизни, сами женщины редко предъявляют жалобы на урогенитальные симптомы, считая их нормальным состоянием для периода старения. Мы выполнили поиск научных публикаций в базах данных CochraneLibrary, PubMed, Science Direct, ELibrary по ключевым словам vulvovaginal atrophy/вульвовагинальная атрофия, genitourinary syndrome of menopause /генитоуринарный менопаузальный синдром, quality of life/качество жизни, epidemiology/эпидемиология, postmenopausal age/постменопаузальный возраст за 2012–2022 годы. Выполненный анализ литературы позволил сделать вывод, что распространенность ВВА чрезвычайно высока, но недооценена в связи с редкой обращаемостью пациенток с соответствующими жалобами за медицинской помощью. Генитоуринарный менопаузальный синдром оказывает резко негативное влияние на качество жизни пациенток, но лечение получают далеко не все женщины, которым такая терапия показана. Одна из причин отказа от гормонального лечения – страх пациенток перед системным действием гормональных препаратов. Необходим поиск альтернативных негормональных методов терапии.

Цель. Провести анализ и систематизировать накопленные за последние 10 лет научные данные об эпидемиологии ВВА, ее влиянии на качество жизни пациенток, о сложностях при диагностике и лечении этого заболевания.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, заболеваемость, качество жизни, обзор

Для цитирования: Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Хрипач Е.А., Долгов Е.Д. Вульвовагинальная атрофия в пери- и постменопаузе: актуальность проблемы и влияние на качество жизни. Гинекология. 2022;24(5):408–412. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201854

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Vulvovaginal atrophy in the peri- and post-menopause: relevance and impact on quality of life

Mekan R. Orazov^{✉1}, Elena S. Silantyeva², Viktor E. Radzinsky¹, Liudmila M. Mikhaleva³, Elizaveta A. Khripach⁴, Evgeny D. Dolgov¹

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Clinical Hospital "Lapino-1" "Mother and Child", Moscow, Russia;

³Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery;

⁴Multidisciplinary Medical Center "DEKA Medical", Moscow, Russia

Abstract

Vulvovaginal atrophy (VVA) is detected in more than 50% of postmenopausal women, and at 40–49 years of age, 15–19% of women have relevant signs. Atrophic changes in the female urogenital system are associated with hypoestrogenism, which results in the defective synthesis of collagen and elastin due to reduced functional activity of fibroblasts. Although the symptoms of genitourinary syndrome of menopause significantly impair the quality of life, women rarely seek medical help for urogenital symptoms, considering them a normal condition for the period of aging. We searched Cochrane Library, PubMed, Science Direct, and ELibrary databases for the keywords vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause, quality of life, epidemiology, and postmenopausal age for 2012–2022. The literature review suggests that the prevalence of VVA is extremely high but underestimated due to the infrequent seeking of medical care by female patients with relevant symptoms. The genitourinary syndrome of menopause dramatically impacts patients' quality of life, but not all women eligible for treatment receive it. One of the reasons for refusing hormonal treatment is patients' fear of the systemic effects of hormonal drugs. There is an unmet need for alternative non-hormonal therapies. The objective is to analyze and systematize the scientific data accumulated over the past ten years on the epidemiology of VVA, its impact on patients' quality of life, and the challenges in diagnosing and treating the disease.

Keywords: vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause, incidence, quality of life, review

For citation: Orazov MR, Silantyeva ES, Radzinsky VE, Mikhaleva LM, Khripach EA, Dolgov ED. Vulvovaginal atrophy in the peri- and post-menopause: relevance and impact on quality of life. Gynecology. 2022;24(5):408–412. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201854

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Определения и актуальность проблемы

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) в пери- и постменопаузе признана распространенной причиной заболеваемости и снижения качества жизни женщин [1]. В 2014 г. ВВА включена в более широкое понятие «генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС), которое объединяет более широкую группу симптомов поражения урогенитального тракта, развивающихся в период естественного угасания гормональной активности яичников [2]. Однако использование термина ВВА по-прежнему распространено и в литературе (отечественной и зарубежной), и повседневной лексике врачей.

ГУМС обозначают симптомокомплекс, который ассоциирован с состоянием гипоэстрогении и снижения других половых стероидов. Данный синдром включает в себя изменения в наружных половых органах, влагалище, промежности, уретре и мочевом пузыре [3].

Развитие специфических для ГУМС клинико-физиологических признаков связано с прогрессирующей атрофией эпителия урогенитального тракта, изменением подэпителиальных структур и/или дисбалансом мышц тазового дна. Наиболее распространенными симптомами ГУМС являются признаки ВВА (сухость влагалища, диспареуния, жжение и зуд) и дизурические расстройства (императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи и др.) [3].

ГУМС резко снижает качество жизни в климактерии и, в отличие от вазомоторных симптомов, проходящих со временем, прогрессирует при отсутствии лечения, приводя к трудноустраняемым анатомическим изменениям. Несмотря на выраженное влияние симптомов ВВА на социальную активность, трудоспособность, настроение, сексуальную функцию, женщины связывают свое состояние с естественным процессом старения организма и не обращаются к врачу с соответствующими жалобами [4–7]. Кроме того, даже при назначении терапии предписанную схему соблюдают менее 1/2 пациенток. В связи с этим ГУМС следует рассматривать как недооцененное в практической медицине состояние, своевременная диагностика и лечение которого затруднены [7].

Материалы и методы

Нами выполнен поиск в базах данных CochraneLibrary, PubMed, Science Direct, ELibrary по ключевым словам vulvovaginal atrophy/вульвовагинальная атрофия, genitourinary syndrome of menopause/генитоуринарный менопаузальный синдром, quality of life/качество жизни, epidemiology/эпидемиология, postmenopausal age/постменопаузальный возраст за 2012–2022 годы.

По разным данным, симптомы ВВА регистрируют у 15–19% женщин в перименопаузе и 40–80% (по некоторым данным – до 90%) – в постменопаузе [3, 8]. Среди симптомов ВВА наиболее часто регистрируют сухость влагалища (27–70%), диспареунию (33–41%), жжение и зуд в области преддверия влагалища (18%), а также повышенную восприимчивость к инфекциям половых путей [6, 9]. Эти симптомы значительно снижают показатели здоровья, негативно влияют на общее качество жизни, трудовую, социальную и сексуальную активность. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов ВВА. Распространенность дизурических расстройств (императивные позывы на мочеиспускание, недержание мочи) и их выраженность зависят от длительности постменопаузы, при этом частота возрастает с 15,5% (при длительности менопаузы до 5 лет) до 41,4% (20 лет и более) [3].

R. Nappi и соавт. провели эпидемиологическое исследование (n=2160; женщины в постменопаузе) с целью выяснить распространенность урогенитальной атрофии. По данным анкетирования, тяжелые симптомы атрофии влагалища и атрофии вульвы испытывали 66 и 30% опрошенных соответственно, но при физикальном обследовании признаки ВВА были выявлены у 90% участниц [8].

A. Cagnassi и соавт. проанализировали частоту жалоб и распространенность объективных признаков ГУМС, стратифицировали по годам с момента наступления менопаузы (n=913) [10]. Через 1 год после менопаузы распространенность сухости влагалища составляла от 62 до 67%, диспареунии – 67,5%, зуда – 40%, жжения – 48%, дизурии – 15%. Спустя несколько лет частота сухости влагалища и дизурии была выше (85 и 30% соответственно), а зуда и жжения – 50 и 52% соответственно, диспареунии – 75% через 6 лет, а спустя еще несколько лет от менопаузы этот показатель снижался примерно до 41%. В отношении объективных признаков получены такие данные: через 1 год после менопаузы повышение pH подтверждено у 78% обследованных, бледность слизистой оболочки, истончение складок и объективная сухость влагалища – у 60–62%, хрупкость слизистой оболочки – 35%, наличие петехий – 15–20%. Распространенность всех объективных признаков прогрессивно увеличивалась с каждым годом после менопаузы, достигая 90% по показателю pH (более 5), бледности слизистой оболочки и истончении складок, 80% – по хрупкости слизистой оболочки, 51% – по наличию петехий. Строгой связи между признаками и симптомами не отмечено, кроме субъективных и объективных симптомов сухости влагалища (чувствительность 0,96; специфичность 0,82) [10].

По данным I. Selvi и соавт. (n=433; возраст 43–75 лет), наиболее распространенными симптомами ГУМС были

Силантьева Елена Сергеевна – д-р мед. наук, врач – акушер-гинеколог, врач-физиотерапевт Клинического госпиталя «Лапино-1» «Мать и дитя». ORCID: 0000-0002-7667-3231

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцина ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0003-2052-914X

Хрипач Елизавета Аркадьевна – врач – акушер-гинеколог, Многопрофильный медицинский центр «ДЕКА MEDICAL». E-mail: elizaveta.ark@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2895-1193

Долгов Евгений Денисович – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Elena S. Silantyeva – D. Sci. (Med.), Clinical Hospital “Lapino-1” “Mother and Child”. ORCID: 0000-0002-7667-3231

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People’s Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. ORCID: 0000-0003-2052-914X

Elizaveta A. Khripach – obstetrician-gynecologist, DEKA Medical. E-mail: elizaveta.ark@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2895-1193

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, People’s Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

сухость влагалища (66,2%), снижение лубрикации (55,3%), императивные позывы на мочеиспускание (54,8%), недержание мочи (39,2%). В группе обследования была высокая доля среднетяжелой и тяжелой форм всех видов недержания мочи, при этом число пациенток, ранее посещавших медицинских работников по поводу своих симптомов, было низким (52,8%). Авторы отметили также снижение показателей качества жизни в психосоциальных и сексуальных аспектах [11].

Несмотря на высокую медицинскую и социально-экономическую значимость вопросов, связанных с ВВА, лечение по поводу этого состояния получает критически малая часть тех, кто в нем нуждается [1]. Авторы исследования Women's EMPOWER выяснили, что только 7% женщин 45–90 лет (средний возраст 58 лет, $n=1858$) в настоящее время используют назначенную терапию ВВА (местную эстрогенотерапию или пероральные селективные модуляторы рецепторов эстрогена). Однако дело не только в некомплаентности больных: по данным анкетирования, ранее лечение ВВА было назначено всего 18% опрошенных, а большинство (81%) не знали о современных возможностях терапии ВВА или не считали свое состояние заболеванием. Никогда не принимали медикаменты по поводу ГУМС и не обсуждали свои симптомы с медицинским работником 72% пациенток, каждая 4-я (25%) была вынуждена прибегать к самолечению и использовать безрецептурные препараты, а 50% никогда не применяли никакие лечебные меры [1]. По данным другого опроса, симптомы ГУМС обсуждали с врачом 56% женщин, но только 40% использовали местное лечение (в основном безрецептурные препараты) [5, 12].

Как правило, женщины не стремятся обсуждать свою деликатную проблему с врачом, поскольку уверены в физиологичности своего состояния, считают признаки ВВА естественной частью старения, с которой придется смириться. Опрошенные сообщили, что обсуждение их урогенитальных проблем с медицинским работником начиналось только после того, как женщины сами активно предъявляли жалобы или по результатам анкетирования перед приемом (85%) [1].

Авторы опроса Women's EMPOWER пришли к заключению, что в реальной клинической практике ВВА остается недостаточно распознаваемой, частота назначения терапии крайне низка, несмотря на многочисленные клинические руководства и предложенные методики. Разрыв в обмене информацией между медицинскими работниками и пациентками пери- и постменопаузального возраста до сих пор широко распространен [1]. Так, согласно данным опросов врачей, 62% из них обсуждают симптомы ВВА с женщинами в постменопаузе, но сами инициировали беседу только в 7–10% случаев [6]. Это также может быть связано со смущением медицинских работников или их уверенностью, что это нормальное проявление старения организма [4, 5]. Такое катастрофичное несоответствие между высокой распространенностью и редкой клинической диагностикой ВВА влечет за собой тяжелое прогрессирующее течение ВВА и значительное ухудшение качества жизни пациенток [13–16].

В течение последнего десятилетия проведено много исследований, преимущественно опросов, с целью получить более полные сведения о влиянии ВВА на современную популяцию женщин в постменопаузе. Результаты этих работ показали, что симптомы ВВА оказывают глобальное негативное влияние на сексуальное здоровье. По данным опроса с участием 94 тыс. женщин 50–79 лет, 52% сообщили о наличии сексуальных отношений в течение года [12], но у пациенток с ВВА половое влечение снижено, поскольку урогенитальные симптомы значительно влияют на готов-

ность к интимным отношениям (62%), способность получать удовольствие от полового акта (72%) и испытывать либидо (66%). Результаты других опросов свидетельствуют, что многие женщины в постменопаузе «избегают близости» (54–77%) и «потеряли интерес к сексу» (71–91%) [6, 7, 9].

В анкетировании 2013 г. с участием более 3 тыс. американок до 85% опрошенных отметили негативное влияние симптомов ВВА на сексуальные отношения, 47% сообщили, что отношения с партнером страдают, а 27% – что ВВА негативно влияет на общее удовольствие от жизни [5]. Партнеры женщин с ВВА также отметили неблагоприятное эмоциональное и физическое воздействие состояния партнерш на отношения. В онлайн-опросе 4100 мужчин и 4100 женщин в возрасте 55–65 лет от 52 до 78% мужчин и от 58 до 64% женщин сообщили о негативном влиянии вульвовагинальных симптомов на близость, либидо и сексуальную боль [17].

М. DiBonaventura и соавт. (2015 г.) проанализировали данные Международного исследования женского здоровья, перекрестного интернет-опроса женщин ($n=7068$) в возрасте 40–75 лет в США и Европе. В анализ включены все опрошенные в постменопаузе в возрасте 40–75 лет. Тяжесть симптомов ВВА (отсутствие, легкая, умеренная, тяжелая) оценивали посредством рейтинговой шкалы менопаузы [18]. Распространенность симптомов ВВА варьировала от 40% (Германия) до 54,42% (Испания), при этом каждая 2-я опрошенная расценивала свои симптомы как умеренные или тяжелые. Авторы выяснили, что снижение показателей качества жизни, связанное с умеренными и тяжелыми симптомами ВВА, сравнимо с таковым при других серьезных состояниях, таких как артрит, хроническая обструктивная болезнь легких, астма и синдром раздраженного кишечника [18].

ВВА не только влияет на качество жизни, сексуальное здоровье и отношения в паре, но также связана с повышенным риском депрессии и тревоги у женщин в постменопаузе [19].

Е. Моупегг и соавт. (2020 г.) в своем грандиозном по масштабам исследовании оценили связь между ВВА и депрессией, большим депрессивным расстройством и тревогой [19]. В работу включены 125 889 женщин с ВВА и 376 057 женщин без признаков ГУМС (возраст 45 лет и старше, средний – 60,7 года). Распространенность депрессии, большого депрессивного расстройства и тревоги была выше среди женщин с ВВА по сравнению с контрольной группой в 1,26, 1,33 и 1,47 раза (23,9% против 18,9%, 6,3% против 4,7%, 16,6% против 11,3% соответственно). Интересно, что наибольшая разница в показателях наблюдалась в более молодом возрасте участниц. При поправке на влияние других признаков менопаузы (бессонница, вазомоторные симптомы, дисурия и терапия эстрогенами) ВВА осталась значимым фактором (депрессия – отношение шансов – ОШ 1,23, большое депрессивное расстройство – ОШ 1,22, тревога – ОШ 1,39; $p<0,0001$) [19].

По данным исследования REVIVE, при ГУМС врачи назначают гормональную терапию – местную (23%) и системную менопаузальную гормональную терапию (18% женщин). При использовании топической терапии эстрогенами довольны и очень довольны их эффективностью от 33 до 51% женщин, но рекомендуемой схемы терапии придерживались менее 1/2 пациенток. От местной гормонотерапии женщины отказывались, как правило, из-за страха перед системной абсорбцией, неудобства при использовании кремов, необходимости повторного использования аппликатора, нежелания пачкать белье [6]. По данным анкетирования, при урогенитальных расстройствах самыми распространенными методами лечения/самолечения были безрецептурные, негормональные,

местные вагинальные препараты, а 32% женщин в постменопаузе ранее не применяли какое-либо лечение. Основными причинами отказа от назначенного лечения были недостаточная выраженность симптомов (18%), облегчение после начала терапии (17%). Примерно 45% удовлетворены лечением. Страх перед гормонами был обычным явлением у женщин в постменопаузе, использующих вагинальные препараты, отпускаемые по рецепту [6].

Таким образом, симптомы ГУМС влекут за собой значимое ухудшение качества жизни, в связи с чем необходимо улучшить лечение этого синдрома, чтобы смягчить его влияние на качество жизни постменопаузальных пациенток [18]. Однако при ведении пациенток с ГУМС надо учитывать недостаточную комплаентность женщин, их предубеждения в отношении гормональной терапии (даже при использовании топических форм), низкую осведомленность о возможности купирования мучительных симптомов современными средствами. Необращаемость к врачу, отсутствие у женщин четкой информации о доступных методах лечения ВВА, заблуждения (недооценка состояния или негативное восприятие терапии эстрогенами) ставят под угрозу оптимизацию управления ВВА и ее эффективное лечение. Важно отметить, что, несмотря на доказанное положительное влияние местной эстрогенотерапии при ВВА (уровень доказательности 1А) [3, 20], части пациенток она противопоказана, в связи с чем необходим поиск и исследование эффективности и безопасности современных альтернативных негормональных и аппаратных методов.

Современный эффективный и безопасный метод лечения ГУМС должен быть минимально инвазивным при высокой результативности, очевидной не только для врачей (по анатомическим, гистологическим и иным признакам), но и для самих пациенток.

Описан положительный эффект применения в гинекологии микроаблятивной ремоделирующей лазеротерапии с помощью углекислого газа: отмечены улучшение регенерации тканей при использовании CO₂-лазера, активация фибробластов, что способствует образованию новых коллагеновых и эластиновых волокон, регенерации внеклеточного матрикса и пролиферации сосудов [21, 22]. Необходимо получить подтверждения эффективности и безопасности такой терапии в исследованиях высокого качества.

Выводы

Выполненный анализ научных публикаций позволил сделать следующие выводы:

1. ВВА в пери- и постменопаузе признана распространенной причиной заболевания урогенитального тракта у женщин. Без лечения симптомы ВВА прогрессируют со временем, приводя к тяжелым анатомо-функциональным изменениям в урогенитальном тракте.
2. ВВА оказывает значимое негативное влияние на показатели качества жизни, социальные связи пациенток, сексуальную жизнь, отношения с партнером.
3. У женщин с ВВА повышен риск депрессивных и тревожных расстройств.
4. Несмотря на высокую социальную и медицинскую значимость проблемы ВВА, вопросы своевременной диагностики и лечения этого состояния далеки от решения из-за редкой обращаемости больных за медицинской помощью, неготовности самих врачей обсуждать деликатные проблемы с пациентками, низкой комплаентности женщин назначенной терапии, страха перед гормональной терапией (даже при назначении топических форм эстрогенов).

5. Единственный метод лечения ВВА с доказанной эффективностью – местное назначение препаратов эстрогена, однако части пациенток такая терапия противопоказана. В связи с этим необходим поиск и исследование эффективности и безопасности современных альтернативных негормональных и аппаратных методов.

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

1. Kingsberg SA, Krychman M, Graham S, et al. The Women's EMPOWER Survey: Identifying Women's Perceptions on Vulvar and Vaginal Atrophy and Its Treatment. *J Sex Med.* 2017;14(3):413-24. DOI:10.1016/j.jsxm.2017.01.010
2. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas.* 2014;79(3):349-54. DOI:10.1016/j.maturitas.2014.07.013
3. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_390969/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/ Ссылка активна на 18.02.2022 [Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_390969/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/ Accessed: 18.02.2022 (in Russian)].
4. Peters KJ. What Is Genitourinary Syndrome of Menopause and Why Should We Care? *Perm J.* 2021;25:20.248. DOI:10.7812/TPP/20.248
5. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med.* 2013;10(7):1790-9. DOI:10.1111/jsm.12190
6. Nappi RE, Palacios S, Panay N, et al. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric.* 2016;19(2):188-97. DOI:10.3109/13697137.2015.1107039
7. Spadt SK, Larkin LC. Genitourinary syndrome of menopause: the unmet need. *Menopause.* 2021;28(4):444-6. DOI:10.1097/GME.0000000000001701
8. Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, et al. EVES Study investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause.* 2019;26(5):485-91. DOI:10.1097/GME.0000000000001260

9. Islam RM, Bell RJ, Davis SR. Prevalence of sexual symptoms in relation to menopause in women in Asia: a systematic review. *Menopause*. 2018;25(2):231-8. DOI:10.1097/GME.0000000000000967
10. Cagnacci A, Carbone MM, Palma F; AGATA study. Prevalence and association between objective signs and subjective symptoms of vaginal atrophy: the AGATA study. *Menopause*. 2016;23(10):1139-45. DOI:10.1097/GME.0000000000000675
11. Selvi I, Baydilli N, Yuksel D, et al. Reappraisal of the Definition Criteria for "Genitourinary Syndrome of Menopause", and its Effect on Quality of Life in Turkish Postmenopausal Women. *Urology*. 2020;144:83-91. DOI:10.1016/j.urology.2020.07.025
12. Phillips NA, Bachmann GA. Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(5):390-8. DOI:10.3949/ccjm.85a.15081
13. Martin DH. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci*. 2012;343(1):2-9. DOI:10.1097/MAJ.0b013e31823ea228
14. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2013;5:437-47. DOI:10.2147/IJWH.S44579
15. McCall-Hosenfeld JS, Jaramillo SA, Legault C, et al. Members of Women's Health Initiative-Observational Study. Correlates of sexual satisfaction among sexually active postmenopausal women in the Women's Health Initiative-Observational Study. *J Gen Intern Med*. 2008;23(12):2000-9. DOI:10.1007/s11606-008-0820-9
16. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36-44. DOI:10.3109/13697137.2011.647840
17. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med*. 2013;10(9):2232-41. DOI:10.1111/jsm.12235
18. DiBonaventura M, Luo X, Moffatt M, et al. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(9):713-22. DOI:10.1089/jwh.2014.5177
19. Moynour E, Dea K, Derogatis LR, et al. Prevalence of depression and anxiety in women newly diagnosed with vulvovaginal atrophy and dyspareunia. *Menopause*. 2020;27(2):134-42. DOI:10.1097/GME.0000000000001450
20. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD001500. DOI:10.1002/14651858.CD001500.pub3
21. Li J, Li H, Zhou Y, et al. The Fractional CO₂ Laser for the Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Lasers Surg Med*. 2021;53(5):647-53. DOI:10.1002/lsm.23346
22. Flint R, Cardozo L, Grigoriadis T, et al. Rationale and design for fractional microablative CO₂ laser versus photothermal non-ablative erbium:YAG laser for the management of genitourinary syndrome of menopause: a non-inferiority, single-blind randomized controlled trial. *Climacteric*. 2019;22(3):307-11. DOI:10.1080/13697137.2018.1559806

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022

Туберкулез женских половых органов. Клиническая лекция

Е.В. Кульчавеня^{✉1-3}

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³ЗАО «Медицинский центр "АВИЦЕННА"», Новосибирск, Россия

Аннотация

Проблема внелегочного туберкулеза (ВЛТ) остается актуальной, поскольку наряду со снижением заболеваемости отмечается увеличение числа запущенных, поздно диагностированных случаев. Туберкулез женских половых органов (ТЖПО) является относительно редким и трудно диагностируемым заболеванием, встречается в среднем в 0,5–2,0 случаях на 100 тыс. населения; в последние годы также отмечают рост этой локализации ВЛТ. Туберкулезом может поражаться любой орган половой системы женщин, как изолированно, так и в комбинации. Наиболее часто в процесс вовлекаются трубы (95–100%), эндометрий (50–60%), яичники (20–30%), шейка матки (5–15%), миометрий (2,5%) и влагалище/вульва (1%). Самым частым симптомом ТЖПО, по поводу которого женщины обращаются к врачу, является бесплодие. К другим симптомам ТЖПО относят нарушения менструального цикла (олиго-, гипо-, дис-, аменорею, а также мено- и метроррагию), тазовую боль и патологические выделения из влагалища. У женщин в постменопаузе ТЖПО характеризуется симптомами, напоминающими злокачественное новообразование эндометрия, такими как постменопаузальное кровотечение, стойкие бели и пиометра. Диагноз ставят на основании тщательного сбора анамнеза, клинического обследования и надлежащего исследования полученного с помощью эндоскопии патологического материала. Туберкулиновая проба с внутрикожным введением 2 ТЕ туберкулина (проба Манту) оказалась положительной у 42,6% пациентов с генитальным туберкулезом. Важным методом диагностики ТЖПО является гистеросальпингография, которая позволяет оценить внутреннюю структуру женских половых путей и проходимость маточных труб. При ультразвуковом исследовании фаллопиевы трубы могут оказаться расширенными, утолщенными, быть заполненными серозным отделяемым (гидросальпинкс) или казеозом (пиосальпинкс). Лапароскопия и гидротубация с красителем являются надежным инструментом для диагностики генитального туберкулеза, особенно при заболеваниях маточных труб, яичников и брюшины. Микробиологическое исследование патологического материала при ТЖПО методом посева на плотные питательные среды малоинформативно, необходимо выполнять полимеразную цепную реакцию и применять другие молекулярно-диагностические методы. Следует признать, что ТЖПО не является редким заболеванием, но его часто упускают из виду. Основных причин для поздней диагностики 2: нечеткие клинические признаки и низкий уровень настороженности. Поскольку бесплодие – это частое осложнение ТЖПО, всех infertильных женщин необходимо обследовать на туберкулез в полном объеме: туберкулинодиагностика, ультразвуковое исследование, гистеросальпингография, в сложных случаях – диагностическая лапароскопия с обязательным взятием материала для патоморфологического и микробиологического исследований.

Ключевые слова: туберкулез гениталий, туберкулез женских половых органов, урогенитальный туберкулез, туберкулез мочеполовой системы, туберкулез эндометрия, бесплодие

Для цитирования: Кульчавеня Е.В. Туберкулез женских половых органов. Клиническая лекция. Гинекология. 2022;24(5):413–420.

DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201818

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

LECTURE

Female genital tuberculosis: a clinical lecture

Ekaterina V. Kulchavenya^{✉1-3}

¹Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³"AVICENNA" Medical Center, Novosibirsk, Russia

Abstract

The problem of extrapulmonary tuberculosis (EPT) remains urgent since, along with a decrease in the incidence of the disease, there is an increase in the number of neglected, late diagnosed cases. Female genital tuberculosis (FGT) is a relatively rare disease difficult to diagnose, occurring on average in 0.5–2.0 cases per 100,000 population; in recent years, an increase of EPT in this localization has been observed. Tuberculosis can affect any organ of the female genital system, either single or in combination. The most frequently involved are the tubes (95–100%), endometrium (50–60%), ovaries (20–30%), cervix (5–15%), myometrium (2.5%) and vagina/vulva (1%). The most common symptom of FGT that makes patients seek medical advice is infertility. Other symptoms of FGT include menstrual irregularities (oligo-, hypo-, dis-, amenorrhoea as well as men- and metrorrhagia), pelvic pain, and abnormal vaginal discharge. In postmenopausal women, FGT is characterized by symptoms resembling endometrial malignancy, such as postmenopausal bleeding, persistent leukorrhoea, and pyometra. The diagnosis is based on a thorough history, clinical examination, and proper examination of the sample material obtained by endoscopy. Tuberculin test with intradermal injection of 2 TU of tuberculin (Mantoux test) was positive in 42.6% of patients with genital tuberculosis. Hysterosalpingography is an important method for diagnosing FGT, which assesses the internal structure of the female reproductive tract and the patency of the fallopian tubes. On ultrasound, the fallopian tubes may appear dilated, thickened, or filled with serous discharge (hydrosalpinx) or caseous mass (pyosalpinx). Laparoscopy and dye hydrotubation are reliable tools for the diagnosis of genital tuberculosis, especially for the involvement of the fallopian tubes, ovaries, and peritoneum. Microbiological examination of sampled material in FGT using solid media is low-informative; polymerase chain reaction and other molecular diagnostic methods should be used. It should be acknowledged that FGT is not a rare condition, but it is often overlooked. The two main reasons for late diagnosis are vague clinical signs and low alertness. Since infertility is a frequent complication of FGT, all infertile women should be screened for tuberculosis: tuberculin, ultrasound, hysterosalpingography, and in complicated cases, diagnostic laparoscopy with obligatory tissue sampling for pathomorphological and microbiological studies.

Keywords: genital tuberculosis, female genital tuberculosis, urogenital tuberculosis, endometrial tuberculosis, infertility

For citation: Kulchavenya EV. Female genital tuberculosis: a clinical lecture. Gynecology. 2022;24(5):413–420. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201818

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ НИИИТ, проф. каф. туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ, науч. рук. отд-ния урологии ЗАО «МЦ "Авиценна"». E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

[✉]Ekaterina V. Kulchavenya – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk State Medical University, "AVICENNA" Medical Center. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Эпидемиология внелегочного туберкулеза

Пандемия новой коронавирусной инфекции, стартовавшая в 2019 г., внесла свои коррективы в эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу: число вновь диагностированных пациентов существенно сократилось, но при этом наблюдается утяжеление клинической структуры заболевания. Не имея возможности пройти диспансерное обследование и своевременно получить медицинскую помощь, пациенты обращались к врачу слишком поздно, на стадии развития тяжелых необратимых изменений и осложнений. В результате доля умерших от туберкулеза удвоилась и достигла 30% [1–3].

Роль внелегочного туберкулеза (ВЛТ) недооценена как медицинской и официальной статистикой, так и населением. Низкий уровень настороженности в отношении внелегочных локализаций туберкулеза приводит к поздней диагностике заболевания, когда терапевтические возможности исчерпаны, и хирургическое вмешательство неизбежно. Неэффективность антибактериальной терапии урогенитальных инфекций объясняют резистентностью патогена, в то время как это может оказаться туберкулез мочеполовой системы, протекающий под маской неспецифических заболеваний. ВЛТ не имеет патогномичных симптомов; выделение микобактерии туберкулеза (МБТ) при этих формах патологического процесса скудное, непостоянное и трудноуловимое, а при некоторых локализациях (например, при туберкулезе надпочечника, селезенки, перикарда) отсутствует вообще. Гистологическая верификация не всегда возможна, в ряде случаев риск получения ткани для патоморфологического исследования превышает возможную пользу и чреват генерализацией процесса [4–8].

Анализ спектра заболеваемости ВЛТ, по данным литературы, затруднен в связи с применением различных классификаций, отсутствием унифицированной терминологии. В некоторых странах туберкулез плевры и внутригрудных лимфатических узлов относят к внелегочным локализациям, в других (в первую очередь в Российской Федерации и Республике Беларусь) их логично расценивают как проявление туберкулеза органов дыхания [9, 10].

Структура ВЛТ непостоянна даже в разные временные периоды в пределах одного региона. Так, с 2006 по 2016 г. в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах доля туберкулеза центральной нервной системы удвоилась, а доля урогенитального туберкулеза уменьшилась почти в 2 раза. До 2008 г. в этом регионе лидировал урогенитальный туберкулез, а с 2009 г. ведущей формой ВЛТ стал туберкулез костей и суставов [11–13]. Немногие исследования анализируют актуальные данные [14, 15], тогда как большинство авторов оценивают суммарный спектр ВЛТ за длительный период – 10–20 лет [16–19]. На примере Сибири мы видим, что это некорректно.

Неспецифичность клинической картины, неоптимальная эмпирическая терапия по поводу инфекций мочевыводящих путей, низкая настороженность в отношении туберкулеза приводят к тому, что ВЛТ нередко диагностируют на стадии тяжелых осложнений или интраоперационно в общей лечебной сети – опять же, при выполнении urgentных операций по поводу тяжелых осложнений (абсцесс печени, пиелонефроз, маточное кровотечение и т.д.). Сопутствующая ВИЧ-инфекция кардинально меняет как клиническую, так и патоморфологическую картину ВЛТ, что привносит дополнительные трудности в его своевременную диагностику [20, 21].

Последним штрихом является принцип учета внелегочных форм туберкулеза официальной статистикой, согласно которому эти локализации у больных туберкулезом легких не фиксируются отдельной строкой. Все это приводит

к тому, что мы не видим истинной эпидемиологической картины ВЛТ. Однако пренебрегать ВЛТ нельзя, поскольку поражение разных органов и систем требует дифференцированного подхода к лечению.

Эпидемиология туберкулеза женских половых органов

Туберкулез женских половых органов (ТЖПО) впервые описал Д.Б. Морганьи в 1744 г. при вскрытии молодой женщины, умершей от туберкулезного перитонита. ТЖПО является редким и трудно диагностируемым заболеванием, встречается в среднем в 0,5–2,0 случаях на 100 тыс. населения, однако в последние годы отмечают неуклонный рост этой локализации ВЛТ. Отсутствие специфических клинических симптомов (основные признаки – менструальная дисфункция и бесплодие), скрытое, латентное течение, малая частота обнаружения возбудителя в патологическом материале обуславливают низкий уровень диагностики генитального туберкулеза у женщин с репродуктивными нарушениями [22, 23]. В своих руководствах Всемирная организация здравоохранения и Федеральные клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» уделяют основное внимание туберкулезу органов дыхания и в гораздо меньшей степени – отдельным локализациям ВЛТ [24–28].

У женщин с установленным диагнозом туберкулеза половых органов бесплодие выявляют в 60–97% случаев, он может оказаться причиной привычного невынашивания беременности [22, 29–36].

По мнению некоторых авторов, на генитальный туберкулез приходится 9% всех случаев ВЛТ [37]. Однако бремя генитального туберкулеза у женщин недооценивают, поскольку у большинства пациенток заболевание протекает бессимптомно, и обычно его диагностируют при обследовании по поводу бесплодия [33, 34]. В Индии среди инфертильных женщин ТЖПО диагностирован в 3–16% случаев [38]. У женщин с бесплодием, зарегистрированных для экстракорпорального оплодотворения в северной Индии, распространенность ТЖПО среди пациенток с трубным фактором бесплодия составила 48,5% [39].

МБТ проникает в половые пути 3 способами [38, 40]:

- гематогенно;
- лимфогенно;
- при половом контакте.

В инфекционно-воспалительный процесс может вовлекаться любой орган половой системы женщин, как изолированно, так и в комбинации. Наиболее часто поражены трубы (95–100%), эндометрий (50–60%), яичники (20–30%), шейка матки (5–15%), миометрий (2,5%) и влагалище/вульва (1%) [41].

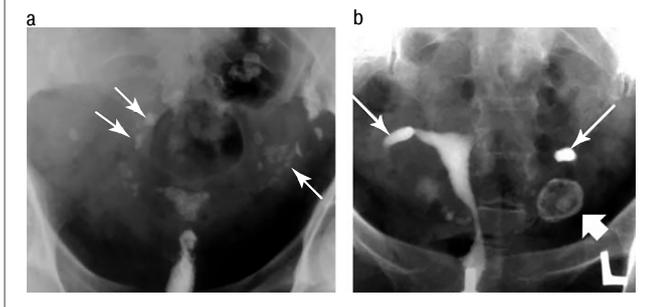
Патоморфологическая картина ТЖПО мозаична. На ранних стадиях органы выглядят нормально, никакие отклонения посредством лучевых методов диагностики не обнаруживаются. Первые изменения возникают в ампулярной области маточных труб, позже визуализируется отек фимбрий. Туберкулезный эндометрит часто бывает очаговым, при распространенном туберкулезе эндометрия наблюдают изъязвления, казеозный некроз и кровоизлияние. На более поздних стадиях часто образуются спайки между яичниками и соседними органами малого таза. Внутриматочные спайки могут привести к частичной облитерации полости матки. Шейка матки, вульва и влагалище поражаются редко [42–45].

Клинические признаки ТЖПО

Самый частый симптом ТЖПО, по поводу которого женщины обращаются к врачу, это бесплодие. Заболевание может возникать в любой возрастной группе, но чаще всего

Рис. 1. а. Множественные обызвествленные лимфатические узлы у больной ТЖПО. Обызвествленные лимфатические узлы в области малого таза (длинные тонкие стрелки) и по ходу фаллопиевых труб. Неравномерный контур матки, ее емкость снижена. **б.** Слева видна большая тень кальцинированного яичника. Гидросальпинкс дистальной части обеих труб. Источник: F. Ahmadi и соавт. [54].

Fig. 1. a. Multiple calcified lymph nodes in a patient with female genital tuberculosis (FGT). Calcified lymph nodes in the pelvic area (long thin arrows) and along the fallopian tubes. Irregular uterine contour; the volume of the uterine cavity is reduced. **b.** A large shadow of a calcified ovary can be seen on the left. Hydrosalpinx of both tubes' distal parts is observed. Source: F. Ahmadi et al. [54].



страдают женщины репродуктивного возраста (15–45 лет). К другим симптомам ТЖПО относят различные нарушения менструального цикла (олиго-, гипо-, дис-, аменорею, а также мено- и метроррагию), тазовую боль и патологические выделения из влагалища. У женщин в постменопаузе туберкулез половых органов характеризуется симптомами, напоминающими злокачественное новообразование эндометрия, такими как постменопаузальное кровотечение, стойкие бели и пиометра [46]. Генитальный туберкулез может протекать под маской или развиваться одновременно с другими гинекологическими и абдоминальными заболеваниями (карцинома половых органов, острый аппендицит, кисты яичников, воспалительные заболевания органов малого таза, внематочная беременность), что привносит дополнительные сложности в раннюю диагностику ТЖПО.

Диагностика ТЖПО

Отсутствие патогномичных симптомов и низкая настороженность – основные причины несвоевременной диагностики ТЖПО. Симптомы ТЖПО неспецифичны: бесплодие, менструальная дисфункция и хроническая тазовая боль. Диагноз ставят на основании тщательного сбора анамнеза, клинического обследования и надлежащего исследования полученного с помощью эндоскопии патологического материала.

Пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, не отвечающих на стандартное лечение антибиотиками, с бесплодием неясной этиологии или женщин с нерегулярным менструальным циклом либо постменопаузальным кровотечением и постоянными выделениями из влагалища обязательно следует обследовать на туберкулез. Факторы риска включают контакт с больным туберкулезом, наличие инфекции в анамнезе, проживание или недавние поездки в эндемичные районы, низкий социально-экономический статус. Не существует единого диагностического теста для подтверждения диагноза ТЖПО. В основе диагностики лежат высокая степень настороженности, тщательный сбор анамнеза, системное обследование, идентификация *Mycobacterium tuberculosis* различными ме-

тодами, включая молекулярно-генетические, а также методы визуализации [47–49].

Признаки перенесенного туберкулеза органов дыхания визуализируются на рентгенограммах у 10–75% пациенток с ТЖПО [50]. Туберкулиновая проба с внутривенным введением 2 ТЕ туберкулина (проба Манту) положительна у 42,6% пациентов с генитальным туберкулезом [51]. V. Raut и соавт. (2001 г.) [52] обнаружили, что у женщин с лапароскопически диагностированным ТЖПО чувствительность пробы Манту составляет 55%, а специфичность – 80%.

Важным методом диагностики ТЖПО служит гистеросальпингография (ГСГ), которая позволяет оценить внутреннюю структуру женских половых путей и проходимость маточных труб. Патологические изменения, характерные для ТЖПО, включают дилатацию маточных труб, их окклюзию. Контур пораженной трубы неровный, регистрируют картину гидросальпинкса с четкообразной деформацией («нитка бус»), окклюзию маточных труб и спайки в перитубарной области, которые могут проявляться в виде разлива контраста, иногда – в виде штопора [48, 53–56].

Туберкулез следует заподозрить при наличии синехий, трубной непроходимости в переходной зоне между перешейком и ампулой, множественных сужений, обызвествленных лимфатических узлов, неравномерных линейных или узелковых обызвествлений в области придатков (рис. 1, а, б).

Изменения матки при туберкулезе могут иметь неспецифические признаки, такие как образование синехий, искажение контура матки, ее облитерация, полостные, венозные и лимфатические интравазации. Существуют и специфические признаки: «воротниковый» абсцесс, «Т-образная» и «псевдооднородная» матка.

Хроническая инфекция может привести к обширному разрушению эндо- и миометрия, что вызывает полную облитерацию полости матки – так называемый синдром Неттера. На ГСГ в такой ситуации он выглядит как палец в перчатке, состоящий из цервикального канала и небольшой части матки [48].

Туберкулез шейки матки встречается редко, так как многослойный эпителий эктоцервикса естественно устойчив к проникновению бактерий, следовательно, туберкулез шейки матки в основном является вторичным по отношению к туберкулезу фаллопиевых труб и эндометрия [55]. Поражение шейки матки визуализируется при ГСГ как неравномерность контуров («зубчатый» эндоцервикальный канал) и выпячивание псевдодивертикулов [55]. Туберкулез шейки матки чаще всего ошибочно интерпретируют как рак, ввиду чего необходима биопсия с патоморфологическим и молекулярно-генетическим исследованием полученных тканей.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) получаемая картина разнородна. Фаллопиевы трубы могут оказаться расширенными, утолщенными, быть заполненными серозным отделяемым (гидросальпинкс) или казеозом (пиосальпинкс). Эндометрий поражается в 60–90% случаев генитального туберкулеза, что выражается в патологическом размере М-эхо, а увеличение матки может быть связано с заполнением ее казеозом. Эндометрий эхоскопически неоднороден, с гиперэхогенными областями, обусловленными очагами кальцификации или фиброза, визуализируются внутриматочные спайки, полость матки деформирована. Эндометрий может истончаться или утолщаться, возможны облитерация рогов, неоднородное увеличение яичников и спайки в области придатков. Впрочем, УЗИ-картина при ТЖПО может выглядеть и нормальной.

Очень помогает в диагностике лапароскопия, поскольку она позволяет визуально оценить состояние яичников, фаллопиевых труб, брюшины, а также выполнить биопсию

подозрительных очагов. Лапароскопически могут обнаруживаться бугорки, отек и сужения ампулярного отдела труб, бусинчатость маточных труб, перитубарные спайки, перивариальные спайки, тубоовариальные образования, гидросальпинкс и ригидность труб. А. Вахи и соавт. (2011 г.) [57] показали, что чувствительность, специфичность и прогностическая ценность патоморфологического исследования материала, полученного при лапароскопии, составляют 85,7, 22,2 и 77% соответственно по сравнению с полимеразной цепной реакцией. Идеальным временем для взятия образца эндометрия путем выскабливания стенок полости матки является поздняя секреторная фаза менструального цикла, которая благоприятна для обнаружения классических гигантских клеток и бугорков [41].

Гистероскопия позволяет эндоскопически осмотреть полость матки. Гистероскопическая картина при ТЖПО может выглядеть нормально при отсутствии туберкулеза эндометрия и на ранних стадиях заболевания. Могут визуализироваться бугорки, внутриматочные синехии различной степени, вплоть до облитерации полости матки (синдром Ашермана) [29]. Если обнаружены выраженные синехии (рис. 2), целесообразно сразу же провести их коагуляцию при помощи электрокаутера или лазера.

Лапароскопия, или тест с красителем (метиленовый синий), выполняемый под общей анестезией, служит наиболее надежным методом диагностики ТЖПО, в особенности при заболеваниях маточных труб, яичников и брюшины. Проведение лапароскопии одновременно с гистероскопией повышает эффективность исследования и снижает риск развития осложнений. При лапароскопии необходимо тщательно осмотреть брюшную полость, поворачивая лапароскоп на 360° (малый таз с половыми органами, затем илеоцекальная область, восходящая ободочная кишка, печеночный изгиб, печень, желчный пузырь, желудок, вся тонкая кишка, нисходящая кишка, сальник и вся брюшина) с целью визуализации иных локализаций туберкулеза. В стадии активного воспаления обнаруживают гиперемию, отек, заполненные жидкостью карманы, милиарные бугорки, бело-желтые непрозрачные пятна на матке, маточных трубах, яичниках и брюшине. Также в стадии активного воспаления могут наблюдаться застойные явления, отеки и спайки в органах малого таза с множеством заполненных жидкостью карманов. На фаллопиевых трубах и матке имеются милиарные бугорки, бело-желтые и непрозрачные бляшки. В хронической стадии возможно зафиксировать изменение размера и формы труб с агглютинированными фимбриями, различные типы блока труб (фимбриальный, срединный или роговой блок), их утолщение, гидросальпинкс и казеозные очаги пиосальпинкса.

Для хронической стадии ТЖПО типичны следующие отклонения:

- желтые мелкие узелки на трубах (узелковый сальпингит);
- короткие и опухшие трубы с агглютинирующими фимбриями (пятнистый сальпингит);
- одно- или двусторонний гидросальпинкс с ретортовыми трубками за счет агглютинации фимбрий;
- пиосальпинкс (как правило, двусторонний), трубы деформированы казеозным материалом с яйцевидной бело-желтой растянутой ампулой с плохой васкуляризацией;
- казеозные узелки.

Типичная лапароскопическая картина при ТЖПО представлена на рис. 3, 4.

Наблюдали высокую (48%) частоту перипеченочных синехий (синдром Фитца–Хью–Кертиса) у больных ТЖПО [29].

Рис. 2. Обширные спайки полости матки после коагуляции.

Источник: J. Sharma и соавт. [29].

Fig. 2. Extensive adhesions in the uterine cavity after coagulation [29].

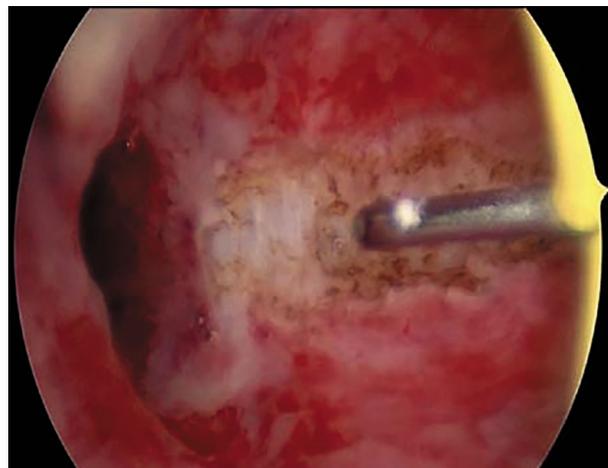
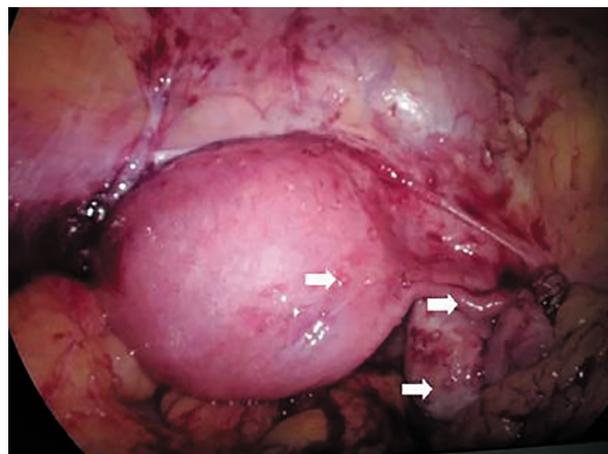


Рис. 3. ТЖПО, бугорки на теле матки (показаны стрелками).

Источник: J. Sharma и соавт. [29].

Fig. 3. FGT, tubercles on the uterine body (indicated by arrows) [29].



Зарегистрировано увеличение числа осложнений при проведении лапароскопии у пациенток с туберкулезом половых органов по сравнению с нетуберкулезными пациентками (31% vs 4%): затруднение визуализации малого таза за счет спаечного процесса (10,3% vs 1,3%), кровотечение (2,3% vs 0%), перитонит (8% vs 1,8%). Выполнение лапароскопии при ТЖПО затруднено ввиду выраженного спаечного процесса, поэтому операцию должны выполнять опытные гинекологи.

Микробиологическое исследование патологического материала при ТЖПО методом посева на плотные питательные среды малоинформативно, в связи с чем необходимо проводить полимеразную цепную реакцию и применять другие молекулярно-диагностические методы.

Ниже приводим собственное клиническое наблюдение типичного течения ТЖПО [58].

Пациентка А., возраст 29 лет. Туберкулезом ранее не болела, контакт с туберкулезной инфекцией отрицает. В течение более чем 10 лет регулярной половой жизни беременность

Рис. 4. ТЖПО, казеомы в дугласовом пространстве (одиночная стрелка) и на брюшине (двойная стрелка).

Источник: J. Sharma и соавт. [29].

Fig. 4. FGT, caseomas in the Douglas space (single arrow) and on the peritoneum (double arrow) [29].

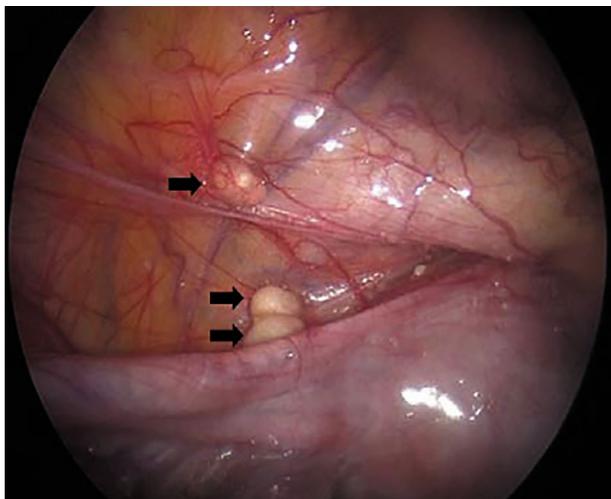
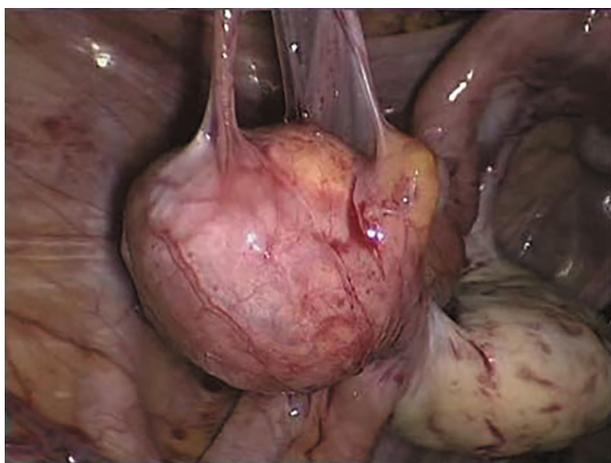


Рис. 5. Туберкулема ампулярного отдела левой фаллопиевой трубы, окруженная спайками.

Источник: собственное наблюдение (фото С.О. Дубровиной) [58].

Fig. 5. Ampullary tuberculoma of the left fallopian tube enveloped by adhesions [58].



не наступала. Жалобы, за исключением бесплодия, отсутствуют. Комплексное обследование позволило диагностировать трихомониаз и хламидиоз, по поводу которых проведено эффективное лечение. УЗИ показало параовариальные кисты размером 19×10 и 17×12 мм. Эхоскопическая картина матки, шейки матки и вагинальных фимбрик находилась в пределах нормы. Пациентке провели лечебно-диагностическую лапароскопию. Интраоперационно обнаружили адгезивный перитонит, который вначале интерпретировали как постхламидийный. Однако туберкулемы в ампулярной части фаллопиевых труб, окруженные спайками, заставили изменить мнение в пользу туберкулеза (рис. 5) и провести иссечение туберкулем и резекцию яичника.

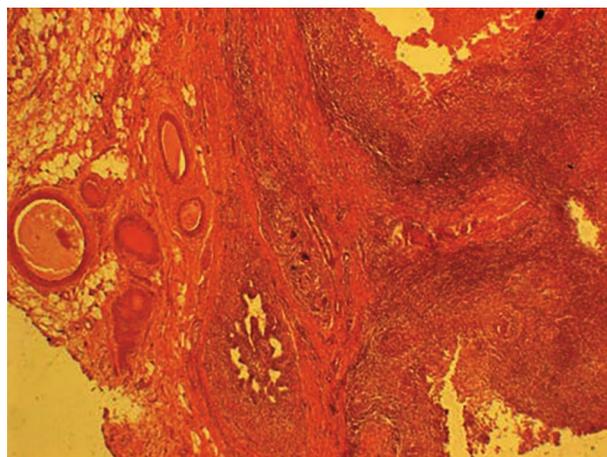
Патоморфологическое исследование операционного материала показало туберкулезное воспаление с очагами не-

Рис. 6. Туберкулез яичника. Крупные сливающиеся участки казеозного некроза, окруженные эпителиоидно- и гигантоклеточным валом, зоной продуктивной мононуклеарной инфильтрации и фиброза, с вытеснением железистых структур. Ув. 40. Окраска гематоксилином и эозином.

Источник: собственное наблюдение (фото П.Н. Филимонова).

Fig. 6. Ovarian tuberculosis. Large confluent areas of caseous necrosis surrounded by an epithelioid and giant cells shaft, a zone of productive mononuclear infiltration and fibrosis, with a displacement of glandular structures. 40×. Hematoxylin and eosin staining.

Source: authors' observation (photo by P.N. Filimonov).



кроза, окруженное зоной фиброза (рис. 6). Важный нюанс: исследование соскоба эндометрия не продемонстрировало гистологических изменений, характерных для туберкулеза; идентифицировать патоген в соскобе также не удалось. Вместе с тем в резецированных тканях яичника методами молекулярно-генетической диагностики обнаружена МБТ.

Бесплодие при генитальном туберкулезе

И первичное, и вторичное бесплодие возникают у больных ТЖПО в 40–80% случаев по следующим причинам [29].

- Трубные факторы: одно- и двусторонняя непроходимость маточных труб, потеря функции маточных труб из-за повреждения фимбрий, перисальпингит, вызывающий спайки и образование тубоовариальных масс, а также одно- или двусторонний гидросальпинкс с обструкцией или без нее, влияющие на оплодотворение и имплантацию эмбриона.
- Эндокринная дисфункция, хроническая ановуляция, антигонадотропный эффект *M. tuberculosis* даже в цикле экстракорпорального оплодотворения, низкое качество эмбриона из-за дефекта внутреннего ооцитарного фактора и сниженной продукции прогестерона (дефект лютеиновой фазы).
- Маточные (эндометриальные) факторы: ТЖПО влияет на рецептивность эндометрия, что приводит к нарушению его васкуляризации и образованию синехий.

Описан случай преждевременных родов ребенка, у которого имелся врожденный милиарный туберкулез с множественными перфорациями кишечника [28]. Обострение латентного генитального туберкулеза при экстракорпоральном оплодотворении и беременности описано Н. Huang и соавт. (2009 г.) [59]. Два случая врожденного туберкулеза зарегистрированы А. Das и соавт. (2008 г.) [60]. Из них 1-й случай представлен у ребенка в возрасте 12 дней, у матери которого зарегистрировали симптомы туберкулеза в I триместре беременности, но диагноз не поставили до тех пор, пока не

появились симптомы у ребенка. *M. tuberculosis* обнаружили в желудочном аспирате младенца, причем молекулярно-генетическое исследование подтвердило идентичность возбудителя матери и ребенка. Во 2-м случае туберкулез диагностировали у новорожденного в возрасте 45 дней: в аспирате его желудка нашли *M. tuberculosis*. При этом у матери каких-либо симптомов не выявили, равно как и не обнаружили контактов с инфекцией, но в биоптате эндометрия зафиксировали признаки туберкулезного воспаления [60]. Наше собственное клиническое наблюдение [58] демонстрирует чрезвычайно редкий случай туберкулеза плаценты у молодой женщины, перенесшей генитальный туберкулез, который впервые диагностировали после срочных родов. Пациентка ранее туберкулезом не болела, контакт с туберкулезной инфекцией отрицала, во время беременности никаких жалоб, могущих хотя бы отдаленно заподозрить туберкулез, не предъявляла. Роды произошли в срок, родился здоровый доношенный ребенок. В Российской Федерации принято исследование плаценты после родов, и эта стандартная процедура позволила обнаружить туберкулез (рис. 7).

Заключение

Следует признать, что ТЖПО не является редким заболеванием, но его часто упускают из виду. Основных причин для поздней диагностики 2: нечеткие клинические признаки и низкий уровень настороженности. Поскольку бесплодие – это частое осложнение ТЖПО, всех инфертильных женщин необходимо обследовать на туберкулез в полном объеме: туберкулинодиагностика, ультразвуковое исследование, гистеросальпингография, в сложных случаях – диагностическая лапароскопия с обязательным взятием материала для патоморфологического и микробиологического исследований.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует 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.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

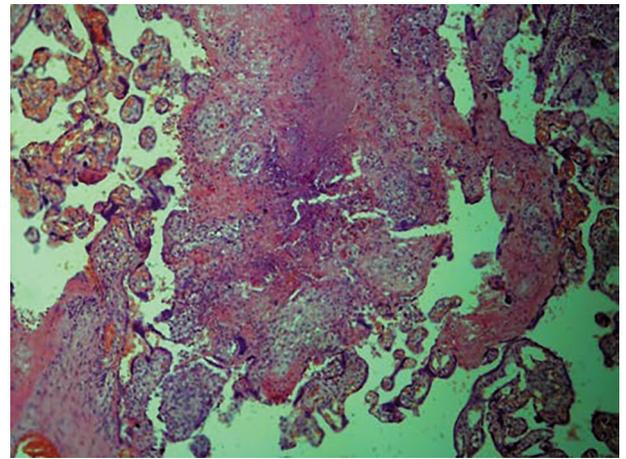
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):6–12 [Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Epidemiological situation in tuberculosis during the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6–12 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
2. Кульчавеня Е.В. Внелегочный туберкулез во время пандемии COVID-19: особенности выявления и течения. *Consilium Medicum*. 2021;23(7):585–9 [Kulchavenya EV. Extrapulmonary tuberculosis during the COVID-19 pandemic: features of detection and course. *Consilium Medicum*. 2021;23(7):585–9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.7.201134

Рис. 7. Разлитое казеозное воспаление в плаценте.
Источник: собственное наблюдение (фото О.П. Швецово́й).

Fig. 7. Disseminated caseous inflammation in the placenta.
Source: authors' observation (photo by O.P. Shvetsova).



3. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>. Accessed: 22.08.2022.
4. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings. *Radiographics*. 2019;39(7):2023–37. DOI:10.1148/rg.2019190109
5. Sharma SK, Mohan A, Kohli M. Extrapulmonary tuberculosis. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(7):931–8. DOI:10.1080/17476348.2021.1927718
6. Pang Y, An J, Shu W, et al. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis among Inpatients, China, 2008–2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(3):457–64. DOI:10.3201/eid2503.180572
7. Tamura D, Kawahara Y, Mori M, Yamagata T. Multifocal and extrapulmonary tuberculosis due to immunosuppressants. *Pediatr Int*. 2021;63(9):1117–9. DOI:10.1111/ped.14538
8. Diriba G, Tola HH, Alemu A, et al. Drug resistance and its risk factors among extrapulmonary tuberculosis in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258295. DOI:10.1371/journal.pone.0258295
9. Солонко И.И., Гуревич Г.Л., Скрыгина Е.М., Дюсмикеева М.И. Внелегочный туберкулез: клинико-эпидемиологическая характеристика и диагностика. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):22–8 [Solonko II, Gurevich GL, Skryagina EM, Dyusmikeeva MI. Extrapulmonary tuberculosis: clinical, epidemiological characteristics and diagnostics. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):22–8 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-6-22-28
10. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2015 [Tuberkulez v Rossiiskoi Federatsii, 2012/2013/2014 gg. Analiticheskii obzor statisticheskikh pokazatelei, ispol'zuemykh v Rossiiskoi Federatsii i v mire. Moscow, 2015 (in Russian)].
11. Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез внелегочной локализации в Западной Сибири. *Туберкулез и болезни легких*. 2003;4(80):13–5 [Kulchavenya EV, Khomyakov VT. Tuberculosis of extrapulmonary localization in Western Siberia. *Tuberculosis and Lung diseases*. 2003;4(80):13–5 (in Russian)].
12. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Ковешникова Е.Ю., Свешникова Н.Н. Новые тенденции в эпидемической ситуации по туберку-

- лезу экстраготоракальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни легких*. 2009;10(86):27-31 [Kulchavenya EV, Brizhatyuk EV, Koveshnikova EYu, Sveshnikova NN. New trends in the epidemic situation of extrathoracic tuberculosis in Siberia and the Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009;10(86):27-31 (in Russian)].
13. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез экстраготоракальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни легких*. 2005;6(82):23-6 [Kulchavenya EV, Brizhatyuk EV, Khomyakov VT. Tuberculosis of extrathoracic localizations in Siberia and the Far East. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2005;6(82):23-6 (in Russian)].
 14. Eddabra R, Neffa M. Epidemiological profile among pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients in Laayoune, Morocco. *Pan Afr Med J*. 2020;37:56. DOI:10.11604/pamj.2020.37.56.21111
 15. Ossalé Abacka KB, Koné A, Akoli Ekoya O, et al. Tuberculose extrapulmonaire versus tuberculose pulmonaire: aspects épidémiologiques, diagnostiques et évolutifs. *Rev Pneumol Clin*. 2018;74(6):452-7 [Ossalé Abacka KB, Koné A, Akoli Ekoya O, et al. Extrapulmonary tuberculosis versus pulmonary tuberculosis: epidemiological, diagnosis and evolutive aspects. *Rev Pneumol Clin*. 2018;74(6):452-7 (in French)]. DOI:10.1016/j.pneumo.2018.09.008
 16. Sbayi A, Arfaoui A, Janah H, et al. Epidemiological characteristics and some risk factors of extrapulmonary tuberculosis in Larache, Morocco. *Pan Afr Med J*. 2020;36:381. DOI:10.11604/pamj.2020.36.381.24870
 17. Martínez L, Vázquez S, Flores MLM, et al. Tuberculosis extra-pulmonar en niños bajo 15 años de edad internados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay. *Rev Chilena Infectol*. 2020;37(5):577-83 [Martínez L, Vázquez S, Flores MLM, et al. Extrapulmonary tuberculosis in children under the age of 15 hospitalized at the Pereira Rossell Hospital Center, Uruguay. *Rev Chilena Infectol*. 2020;37(5):577-83 (in Spanish)]. DOI:10.4067/S0716-10182020000500577
 18. Gonzales OY, Adams G, Teeter LD, et al. Extra-pulmonary manifestations in a large metropolitan area with a low incidence of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(12):1178-85.
 19. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1350-7. DOI:10.1086/605559
 20. Alemu A, Yesuf A, Gebrehanna E, et al. Incidence and predictors of extrapulmonary tuberculosis among people living with Human Immunodeficiency Virus in Addis Ababa, Ethiopia: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232426. DOI:10.1371/journal.pone.0232426
 21. Kulchavenya E, Kholobin D, Shevchenko S. Challenges in urogenital tuberculosis. *World J Urol*. 2020;38(1):89-94. DOI:10.1007/s00345-019-02767-x
 22. Naik SN, Chandanwale A, Kadam D, et al. Detection of genital tuberculosis among women with infertility using best clinical practices in India: An implementation study. *Indian J Tuberc*. 2021;68(1):85-91. DOI:10.1016/j.ijtb.2020.08.003
 23. Agrawal M, Roy P, Bhatia V, et al. Role of microbiological tests in diagnosis of genital tuberculosis of women with infertility: A view. *Indian J Tuberc*. 2019;66(2):234-9. DOI:10.1016/j.ijtb.2019.03.003
 24. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: Screening – Systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022676>. Accessed: 22.08.2022.
 25. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 2: Screening – Systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022614>. Accessed: 22.08.2022.
 26. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update. Geneva: World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>. Accessed: 22.08.2022.
 27. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – Rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update. Geneva: World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030589>. Accessed: 22.08.2022.
 28. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». М.: ЦЕНТРАМ, 2022 [Klinicheskie rekomendatsii "Tuberkulez u vzroslykh". Moscow: TsENTRMAG, 2022 (in Russian)].
 29. Sharma JB, Sharma E, Sharma S, Dharmendra S. Female genital tuberculosis: Revisited. *Indian J Med Res*. 2018;148(Suppl.):S71-83. DOI:10.4103/ijmr.IJMR_648_18
 30. Reis-de-Carvalho C, Monteiro J, Calhaz-Jorge C. Genital tuberculosis role in female infertility in Portugal. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(3):809-14. DOI:10.1007/s00404-020-05956-x
 31. Tal R, Lawal T, Granger E, et al. Genital tuberculosis screening at an academic fertility center in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(5):737.e1-10. DOI:10.1016/j.ajog.2020.05.045
 32. Iyer VK, Malhotra N, Singh UB, et al. Immunohistochemical evaluation of infiltrating immune cells in endometrial biopsy of female genital tuberculosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;267:174-8. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.10.031
 33. Bagchi B, Chatterjee S, Gon Chowdhury R. Role of latent female genital tuberculosis in recurrent early pregnancy loss: A retrospective analysis. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(12):929-34. DOI:10.18502/ijrm.v17i12.5799
 34. Feng Q, Hu X, Zhao J, et al. Female genital tuberculosis presented with primary infertility and persistent CA-125 elevation: A case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;78:103683. DOI:10.1016/j.amsu.2022.103683
 35. Tiwari P. Genital tuberculosis screening at an academic fertility center in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(6):632. DOI:10.1016/j.ajog.2021.02.001
 36. Djuwantono T, Permadi W, Septiani L, et al. Female genital tuberculosis and infertility: serial cases report in Bandung, Indonesia and literature review. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):683. DOI:10.1186/s13104-017-3057-z
 37. Grace GA, Devaleen DB, Natrajan M. Genital tuberculosis in females. *Indian J Med Res*. 2017;145(4):425-36. DOI:10.4103/ijmr.IJMR_1550_15
 38. Sharma JB. Current diagnosis and management of female genital tuberculosis. *J Obstet Gynaecol India*. 2015;65(6):362-71. DOI:10.1007/s13224-015-0780-z
 39. Singh N, Sumana G, Mittal S. Genital tuberculosis: A leading cause for infertility in women seeking assisted conception in North India. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(4):325-7. DOI:10.1007/s00404-008-0590-y
 40. Kimura M, Araoka H, Baba H, et al. First case of sexually transmitted asymptomatic female genital tuberculosis from spousal epididymal tuberculosis diagnosed by active screening. *Int J Infect Dis*. 2018;73:60-2. DOI:10.1016/j.ijid.2018.05.021
 41. Das P, Ahuja A, Gupta SD. Incidence, etiopathogenesis and pathological aspects of genitourinary tuberculosis in India: A journey revisited. *Indian J Urol*. 2008;24(3):356-61. DOI:10.4103/0970-1591.42618
 42. Sharma JB, Sharma E, Sharma S, et al. Genital tb-diagnostic algorithm and treatment. *Indian J Tuberc*. 2020;67(4S):S111-8. DOI:10.1016/j.ijtb.2020.10.005
 43. Wang Y, Shao R, He C, Chen L. Emerging progress on diagnosis and treatment of female genital tuberculosis. *J Int Med Res*. 2021;49(5):3000605211014999. DOI:10.1177/03000605211014999
 44. Gupta S, Gupta P. Etiopathogenesis, Challenges and Remedies Associated With Female Genital Tuberculosis: Potential Role of Nuclear Receptors. *Front Immunol*. 2020;11:02161. DOI:10.3389/fimmu.2020.02161
 45. Efares B, Sidibé IS, Erregad F, et al. Female genital tuberculosis: a clinicopathological report of 13 cases. *J Surg Case Rep*. 2019;2019(3):rjz083. DOI:10.1093/jscr/rjz083
 46. Zayet S, Berriche A, Ammari L, et al. Caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose génitale chez la femme tunisienne: une série de 47 cas. *Pan Afr Med J*. 2018;30:71 [Zayet S, Berriche A, Ammari L, et al. Epidemio-clinical features of genital tuberculosis among Tunisian women: a series of 47 cases. *Pan Afr Med J*. 2018;30:71 (in French)]. DOI:10.11604/pamj.2018.30.71.14479
 47. Munne KR, Tandon D, Chauhan SL, Patil AD. Female genital tuberculosis in light of newer laboratory tests: A narrative review. *Indian J Tuberc*. 2020;67(1):112-20. DOI:10.1016/j.ijtb.2020.01.002

48. Aggarwal A, Das CJ, Manchanda S. Imaging Spectrum of Female Genital Tuberculosis: A Comprehensive Review. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2022;51(4):617-27. DOI:10.1067/j.cpradiol.2021.06.014
49. Dahiya B, Kamra E, Alam D, et al. Insight into diagnosis of female genital tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2022:1-18. DOI:10.1080/14737159.2022.2016395. Epub ahead of print.
50. Hoppe LE, Kettle R, Eisenhut M, et al. Tuberculosis – diagnosis, management, prevention, and control: Summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2016;352:h6747. DOI:10.1136/bmj.h6747
51. Abdelrub AS, Al Harazi AH, Al-Eryani AA. Genital tuberculosis is common among females with tubal factor infertility: Observational study. *Alexandria Journal of Medicine.* 2015;51(4):321-4. DOI:10.1016/j.ajme.2014.11.004
52. Raut VS, Mahashur AA, Sheth SS. The Mantoux test in the diagnosis of genital tuberculosis in women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72(2):165-9. DOI:10.1016/s0020-7292(00)00328-3
53. Harzif AK, Anggraeni TD, Syaharutsa DM, Hellyanti T. Hysteroscopy Role for Female Genital Tuberculosis. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2021;10(4):243-6. DOI:10.4103/GMIT.GMIT_151_20
54. Ahmadi F, Zafarani F, Shahrzad G. Hysterosalpingographic appearances of female genital tract tuberculosis: Part I. Fallopian tube. *Int J Fertil Steril.* 2014;7(4):245-52.
55. Ahmadi F, Zafarani F, Shahrzad GS. Hysterosalpingographic appearances of female genital tract tuberculosis: Part II: Uterus. *Int J Fertil Steril.* 2014;8(1):13-20.
56. Farrokh D, Layegh P, Afzalaghae M, et al. Hysterosalpingographic findings in women with genital tuberculosis. *Iran J Reprod Med.* 2015;13(5):297-304.
57. Baxi A, Neema H, Kaushal M, et al. Genital tuberculosis in infertile women: Assessment of endometrial TB PCR results with laparoscopic and hysteroscopic features. *J Obstet Gynecol India.* 2011;61(3):301-6. DOI:10.1007/s13224-011-0046-3
58. Kulchavenya E, Dubrovina S. Typical and unusual cases of female genital tuberculosis. *IDCases.* 2014;1(4):92-4. DOI:10.1016/j.idcr.2014.10.001
59. Huang HJ, Xiang DR, Sheng JF. Exacerbation of latent genital tuberculosis during in vitro fertilisation and pregnancy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(7):921.
60. Das A, Arora J, Rana T, et al. Congenital tuberculosis: the value of laboratory investigations in diagnosis. *Ann Trop Paediatr.* 2008;28(2):137-41. DOI:10.1179/146532808X302161

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Новое в лечении беременных с истмико-цервикальной недостаточностью

С.П. Синчихин^{✉1,2}, Л.В. Степанян^{1,3}, А.Х. Кимаева¹, Е.С. Синчихина¹

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

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

³ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Астрахань, Россия

Аннотация

Обоснование. Представлен «Способ лечения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью» (патент РФ на изобретение №2746437, приоритет от 25.12.2019). Подробно описаны технические приемы применения способа на практике.

Цель. Оценить эффективность и безопасность разработанного способа лечения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН).

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 150 беременных, которые разделены на 3 группы, в каждой из которых по 50 человек. Первую группу сформировали беременные с ИЦН, у которых применялся разработанный способ лечения (сужение расширенного цервикального канала гибкой лентой с фиксирующим замком); 2-ю группу образовали беременные, у которых при ИЦН выполнялась хирургическая коррекция ИЦН (накладывались П-образные швы на шейку матки); в 3-ю группу вошли беременные с начальной стадией ИЦН, у которых использовали акушерские пессарии. Пациентки между группами сопоставимы по возрасту, репродуктивному поведению, соматической патологии и акушерско-гинекологическому анамнезу.

Результаты. После проведения коррекции ИЦН различные виды ранних осложнений наблюдались у 20, 66 и 34% беременных по группам соответственно. Разработанный метод сужения расширенного цервикального канала гибкой петлей с фиксирующим замком является технически более простой манипуляцией, чем наложение хирургических швов на шейку матки при пролабирующем плодном пузыре. Клинические признаки угрозы прерывания беременности в последующие гестационные сроки встречались у 22% пациенток из 1-й группы, у 64% из 2-й группы и у 28% из 3-й группы. Родоразрешение в доношенном сроке прошло у 88, 68 и 84% пациенток по группам соответственно.

Заключение. Использование разработанного способа коррекции ИЦН является технически несложным, клинически эффективным, экономически выгодным. При данном методе лечения не оказывается медикаментозная нагрузка на беременную женщину и ее плод.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, лечение, методы коррекции во время беременности

Для цитирования: Синчихин С.П., Степанян Л.В., Кимаева А.Х., Синчихина Е.С. Новое в лечении беременных с истмико-цервикальной недостаточностью. Гинекология. 2022;24(5):421–426. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201919

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

BEST PRACTICE

Novel prospects in cervical incompetence treatment

Sergey P. Sinchikhin^{✉1,2}, Lusine V. Stepanyan^{1,3}, Aminat Kh. Kimaeva¹, Ekaterina S. Sinchikhina¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

²Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

³Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

Abstract

Background. A "Method of cervical incompetence treatment in pregnant women" (RF patent for invention №2746437, priority dated December 25, 2019) is presented. Method details are described.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the novel cervical incompetence (CI) treatment method in pregnant women.

Materials and methods. The study included 150 pregnant women divided into three groups, with 50 subjects in each group. Group 1 included pregnant women with CI who received the novel treatment method (narrowing of the dilated cervical canal with a flexible tape with a fixation lock); Group 2 included pregnant women who underwent surgical correction of CI (U-shaped sutures to the cervix); Group 3 included pregnant women with the initial stage of CI, in whom obstetric pessaries were used. Patients in the groups were comparable in age, reproductive behavior, somatic diseases, and obstetric and gynecological history.

Results. After CI correction, different early complications were observed in 20, 66, and 34% of pregnant women by groups, respectively. The novel method of narrowing the dilated cervical canal with a flexible loop with a fixation lock is technically a simpler manipulation than surgical suturing of the cervix with a prolapsed amniotic sac. Clinical signs of threatening miscarriage in subsequent gestational periods occurred in 22% of patients in Group 1, 64% of Group 2, and 28% of Group 3. Full-term delivery was reported in 88, 68, and 84%, respectively.

Conclusion. The novel method of CI correction is technically simple, clinically- and cost-effective. Furthermore, this method does not involve using medications that can affect the pregnant woman and the fetus.

Keywords: cervical incompetence, treatment, correction methods during pregnancy

For citation: Sinchikhin SP, Stepanyan LV, Kimaeva AKh, Sinchikhina ES. Novel prospects in cervical incompetence treatment. Gynecology. 2022;24(5):421–426. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201919

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», проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: doc_sinchihin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

✉Sergey P. Sinchikhin – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University, Razumovsky Saratov State Medical University.

E-mail: doc_sinchihin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

Введение

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), по данным разных авторов, в 15–40% является причиной невынашивания беременности или преждевременных родов [1, 2].

По нашим впервые публикуемым данным, структурные изменения шейки матки наблюдаются у 25–30% пациенток с поздним выкидышем и у 15% женщин с преждевременными родами.

Для достижения благоприятного акушерского исхода важным является не только своевременная диагностика ИЦН, но и выбор эффективного способа лечения. Известно положительное влияние микронизированного прогестерона, и в частности препарата Утрожестан®, на функциональную причину развития указанного гестационного осложнения [3–5].

Следует понимать, что при низком уровне прогестерона запускаются провоспалительные цитотоксические реакции, в результате которых разрушаются фибриллы коллагена и внеклеточный матрикс. Клинически изменения шейки матки проявляются размягчением, укорочением и дилатацией шейки матки, которая на 85% представлена структурными элементами соединительной ткани [4–6].

Назначение микронизированного прогестерона, конечно, не позволяет восстановить нормальную структуру соединительной ткани шейки матки или увеличить ее длину, а также не способствует синтезу новых волокон коллагена. Однако главное значение применения микронизированного прогестерона при ИЦН заключается в том, что данное лекарственное средство способствует нормализации иммунной реакции в организме и предупреждает преждевременное сокращение матки [5, 6]. При этом токолитическое действие прогестерона обусловлено блокированием рецепторов окситоцина и снижением синтеза простагландинов [3, 4]. Кроме того, в миометрии наблюдается также блокирование межклеточных контактов (gap junctions), необходимых для обеспечения полноценных координированных сокращений [3–5]. Приводятся также данные о том, что микронизированный прогестерон подавляет экспрессию генов, отвечающих за сократительную активность миометрия, и активирует гены, которые участвуют в синтезе оксида азота – мощного эндогенного миорелаксанта [3–4]. В целом перечисленное препятствует преждевременному сглаживанию шейки матки [3–6].

Важно отметить, что естественные метаболиты препарата Утрожестан® взаимодействуют с собственными рецепторами в тканях и оказывают независимые эффекты. В частности, 5β-прегненалон обеспечивает выраженное токолитическое действие, тогда как 5α-прегненалон обеспечивает нейтропротективное, анксиолитическое и седативное действие. Немаловажным является и то, что 5α-прегненалон физиологически конкурирует с андрогенами, а значит, способствует уменьшению их влияния на плод [5, 6].

Безусловно, что психоэмоциональный фон женщины влияет на течение ее беременности. Тревога и депрессия являются неблагоприятными факторами для нормального

течения беременности. Известно, что под действием указанных факторов наблюдается снижение уровня прогестерона в крови у пациентки с последующим прерыванием беременности. При этом назначение микронизированного прогестерона (Утрожестан®) за счет умеренного седативного действия разрывает порочный круг между стрессом и угрозой прерывания беременности, а потому является вполне оправданным у беременных пациенток с неустойчивым психоэмоциональным состоянием [3–6].

Вместе с тем следует признать, что использование немедикаментозных способов лечения цервикальной недостаточности в некоторых клинических ситуациях является не вполне достаточным [5, 6].

В практической работе используют и методы оперативного лечения ИЦН, при которых во время беременности хирургическим путем по различным модификациям накладывают на шейку матки утягивающие швы: наиболее часто круговой кистетный шов по методу MacDonald или П-образные швы по методу А.И. Любимовой и Н.М. Мамедалиевой [3–6].

Общими недостатками хирургической коррекции ИЦН являются: интраоперационная кровопотеря, хирургическая травматизация шейки матки и прорезывание наложенных швов, стимуляция сократительной активности матки, возможность повреждения плодного пузыря, а также высокий риск развития инфекционно-воспалительных осложнений, в том числе и с развитием септического состояния. Кроме того, наложение хирургических швов на шейку матки при лечении ИЦН у беременной проводится под общим медикаментозным наркозом, что является не вполне желательным фактом в гестационном периоде [7].

В последние годы некоторые исследователи стали предлагать для предупреждения развития ИЦН у пациенток, относящихся к группе высокого риска по развитию данного гестационного осложнения, использовать акушерские пессарии [8, 9]. Несмотря на атравматичность метода, ряд авторов указывают на более низкую эффективность метода, чем наложение хирургических швов на шейку матки [10]. Другими недостатками интравагинального использования пессариев является наличие постоянных обильных выделений из влагалища в период их ношения, отражающихся на качестве жизни беременных, а также возникновение определенных технических трудностей при их установке и извлечении, требующих определенного практического навыка [11]. При этом некоторые авторы отмечают наличие только разгружающего эффекта от применения пессариев [12], тогда как основной целью лечения ИЦН является уменьшение диаметра цервикального канала и механическое укрепление его стенки.

Указывается возможность наложения хирургических швов на шейку матки при пролабировании плодного пузыря, тогда как установка пессариев при данной клинической ситуации не представляется возможной [13].

С целью упрощения технических приемов и повышения эффективности лечения нами разработан «Способ лечения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью».

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

Кимаева Аминат Хамидовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: kimaeva1111989@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-1372

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

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

Aminat Kh. Kimaeva – Graduate Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: kimaeva1111989@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-1372

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

Рис. 1. Петля с замком.

Fig. 1. Loop with lock.



Рис. 2. Петля зафиксирована на шейке матки.

Fig. 2. Loop secured to the cervix.

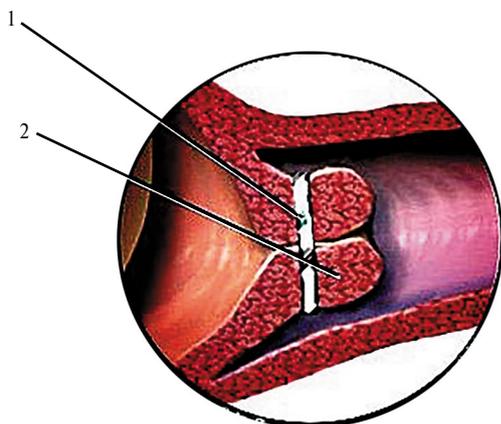


Рис. 3. Основные осложнения после проведения коррекции ИЦН.

Fig. 3. Main complications after the cervical incompetence (CI) correction.



тью» (патент РФ на изобретение №2746437, приоритет от 25.12.2019)*.

Согласно разработанному способу при ИЦН на влагалищную часть шейки матки сначала накладывают гибкую петлю, снабженную замком для фиксации длины последней, затем затягивают петлю, суживая цервикальный канал, одновременно фиксируют петлю в замке, после чего остав-

ляют фиксированную гибкую петлю в полости влагалища. После достижения доношенного срока беременности или развития регулярной родовой деятельности при преждевременных родах срезают ножницами гибкую петлю и извлекают ее из полости влагалища (рис. 1, 2).

В предлагаемом способе используется петля, которая обладает необходимой пластичностью и прочностью, имеет удобный замок для ее надежной фиксации и после применения легко срезается ножницами. Как ранее нами представлялось в других публикациях, указанную петлю мы можем использовать для деваскуляризации матки во время операции кесарева сечения и миомэктомии [14, 15].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность разработанного способа лечения беременных с ИЦН.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 150 беременных пациенток, которым в сроке 14–18 нед гестации поставлен диагноз ИЦН и в последующем проводилось лечение данного патологического состояния. Критерии диагностики ИЦН: укорочение шейки матки менее 25–20 мм и раскрытие внутреннего зева более 1,0 мм по данным ультразвукового исследования с интервалом в 2 нед; размягчение и укорочение влагалищной части шейки матки, обнаруживаемые при гинекологическом исследовании. У некоторых пациенток отмечалось пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал. Наблюдаемые беременные разделены на 3 группы, в каждой из которых состояло по 50 человек. Лечение беременных проводилось в сроках от 15–18 нед гестации после установления диагноза ИЦН.

Первую группу сформировали беременные с ИЦН, у которых применялся разработанный нами способ лечения (сужение расширенного цервикального канала гибкой петлей с фиксирующим замком); 2-ю группу образовали беременные, у которых при ИЦН выполнялась хирургическая коррекция ИЦН (накладывались П-образные швы на шейку матки по методу А.И. Любимовой – Н.М. Мамедалиевой); 3-ю группу сформировали беременные с начальной стадией ИЦН, у которых использовали акушерские пессарии. Пациентки между группами сопоставимы по возрасту, репродуктивному поведению, соматической патологии и акушерско-гинекологическому анамнезу.

Критерии включения в группы исследования: диагностированная ИЦН, одноплодная беременность.

Критерии исключения: отсутствие критериев диагностики ИЦН, многоплодная беременность, кровянистые выделения из полости матки.

Все пациентки подписывали информированное согласие на определенный вид коррекции ИЦН. Следует также отметить, что всем пациенткам после коррекции ИЦН рекомендовалось длительное применение (до 34 нед гестации) препарата, относящегося к микронизированному прогестерону (Утрожестан®).

Результаты и обсуждение

Основными осложнениями после проведения коррекции ИЦН (рис. 3) явились инфекционно-воспалительные изменения во влагалище и шейки матки, которые наблюдались у пациенток всех групп. Однако указанные изменения у пациенток 1-й группы встречались в 4 раза меньше, чем у женщин 2-й группы, и в 2,3 раза меньше, чем у беременных 3-й группы.

Синчихин С.П., Кимаева А.Х., Степанян Л.В. Патент РФ на изобретение №2746437 «Способ лечения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью». Бюллетень РОСПАТЕНТА «Изобретения». 2021;11.

Наложение хирургических швов у беременных 2-й группы осложнилось развитием кровотечения у 2 пациенток и прорезыванием швов у 3 женщин, что потребовало провести местный хирургический гемостаз и повторить оперативную манипуляцию. Кроме того, деформация шейки матки и нарушение трофики мягких тканей у 3 пациенток этой группы привели к невозможности проведения у них вагинальных родов.

Следует отметить, что у 2 пациенток из 3-й группы после извлечения пессария в доношенном сроке наблюдались трофические изменения шейки матки в виде пролежней, что, вероятно, связано с его смещением при несоблюдении правил использования или введения. Однако указанные изменения на шейке матки достаточно быстро проходили и не являлись препятствием для родов через естественные родовые пути.

Сокращения матки после установки пластиковой петли на шейку матки и пессария имели только по 1 пациентке из 1 и 3-й групп, тогда как после наложения хирургических швов усиление тонуса матки, потребовавшее проведения длительной токолитической терапии, встречалось у пациенток 2-й группы в 5 раз чаще, чем у беременных других групп (рис. 4). Дальнейшее наблюдение за беременными женщинами показало, что клинические признаки угрозы прерывания беременности в различные гестационные сроки наблюдались у 10 (20%), 27 (54%) и 13 (26%) пациенток по группам соответственно (см. рис. 4).

Родоразрешение в доношенном сроке прошло у 44 (88%), 34 (68%) и 42 (84%) пациенток по группам соответственно (рис. 5). Прерывание беременности до 22 нед беременности ввиду некорректируемой сократительной деятельности матки наблюдалось у пациенток из всех групп, однако наименее редко данный исход беременности встречался у пациенток 1 и 3-й групп по сравнению с пациентками 2-й группы. Вместе с тем особое внимание обращает тот факт, что наиболее благоприятные исходы беременности зафиксированы в 1-й группе, т.е. у пациенток, у которых для коррекции ИЦН использовался разработанный нами способ.

Таким образом, использование данного способа коррекции ИЦН является технически несложным и клинически эффективным, а также экономически выгодным ввиду предупреждения возможных осложнений. Важно, что при данном методе лечения не оказывается какая-либо медикаментозная нагрузка на беременную женщину и ее плод.

Реализация предложенного способа иллюстрируется следующими клиническими примерами.

Клинический пример №1

Повторно беременная Л., 36 лет, в сроке 14 нед гестации обратилась к врачу женской консультации с жалобами на постоянные ноющие боли внизу живота в течение 3 дней. В анамнезе: вагинальные роды и два искусственных аборта.

При сонографии выполнена цервикометрия, при которой обнаружено, что длина цервикального канала составляла 23 мм (при норме в 14 нед – 36–37 мм). Проведение повторной цервикометрии через 2 нед показало уменьшение длины шейки матки до 21 мм, несмотря на проводимую терапию, которая направлена на стабилизацию нормотонуса матки и гормонального фона беременной пациентки. С учетом данных ультразвукового исследования выставлен диагноз: беременность 14–16 нед, ИЦН.

Пациентке предложена коррекция ИЦН по разработанной нами методике, при которой на влагалищную часть шейки матки накладывается гибкая петля, после чего происходит стягивание тканей шейки матки в кольцо петли с фиксацией в замке.

Рис. 4. Сокращения матки после проведения коррекции ИЦН.

Fig. 4. Uterine contractions after CI correction.

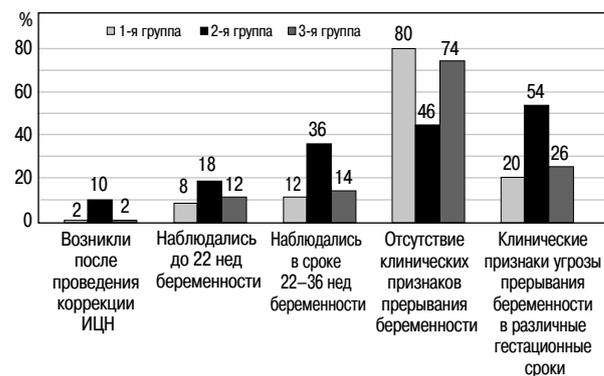
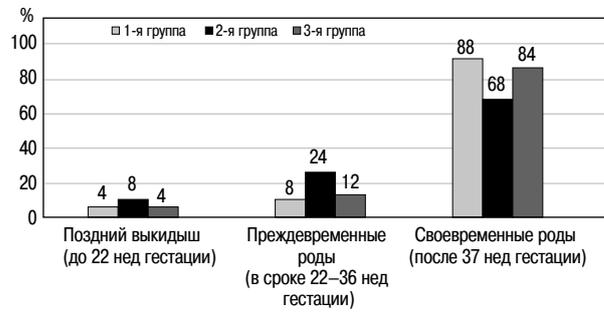


Рис. 5. Исходы беременностей после проведения коррекции ИЦН.

Fig. 5. Pregnancy outcomes after CI correction.



После получения письменного согласия пациентке выполнена описанная манипуляция.

Наблюдение за беременной в течение гестационного периода показало отсутствие развития каких-либо осложнений гестационного периода. По результатам цервикометрии средние показатели длины шейки матки в течение последующего (после проведения коррекции ИЦН) периода составляли $26 \pm 1,5$ мм.

В сроке 37 нед беременности в акушерском стационаре с началом родовой деятельности гибкая петля, находящаяся на шейке матки, без каких-либо технических сложностей срезана ножницами и удалена из влагалища. Срочные роды через естественные родовые пути прошли без осложнений. На 3-и сутки послеродового периода пациентка выписана из акушерского стационара.

Клинический пример №2

Повторно беременная С. 33 лет в сроке 17–18 нед гестации доставлена бригадой скорой медицинской помощи в гинекологическое отделение многопрофильной больницы, оказывающей urgentную медицинскую помощь. Беременная предъявляла жалобы на сильные тянущие боли внизу живота. В анамнезе – проведение инструментального аборта в сроке 10 нед гестации.

При проведении гинекологического исследования обнаружен пролабирующий плодный пузырь, выходящий на 2 см за пределы размягченного цервикального канала, при этом маточных сокращений не наблюдалось. После исключения нарушения целостности плодного пузыря и подтекания околоплодных вод, постановки диагноза «ИЦН при сроке 17–18 нед беременности» пациентке предложена коррекция указанного осложнения по нами разработанной ме-

тодике. Письменное согласие от пациентки на выполнение ранее указанного вида лечения ИЦН получено.

После введения в полость матки пролабирующего плодного пузыря раздутым баллоном катетера Фолея, взятого на прямой зажим Бильрот, на влагалищную часть шейки матки наложена гибкая петля, после чего ткань шейки матки стали затягивать в кольцо петли. После достижения диаметра стянутого цервикального канала окружности катетера удерживающий баллон сдут, и далее осторожно из цервикального канала извлечен катетер Фолея. Фиксация петли в замке препятствовала раскрытию шейки матки.

По результатам цервикометрии средние показатели длины шейки матки в течение всего последующего гестационного периода составляли $23 \pm 1,5$ мм.

В сроке 34 нед беременности в акушерском стационаре с началом преждевременных родов гибкая петля, находящаяся на шейке матки, без каких-либо технических сложностей срезана ножницами и удалена из влагалища. Вагинальные роды прошли без осложнений. На 3-и сутки послеродового периода пациентка выписана из акушерского стационара.

Необходимо отметить, что натяжение затягивающей петли является достаточно умеренным и способствует, с одной стороны, необходимому сужению цервикального канала, а с другой – оно не приводит к полному прекращению кровотока в тканях шейки матки, что важно для предупреждения развития трофических изменений. Следует подчеркнуть, что с помощью гибкой затягивающей петли можно создавать необходимый диаметр цервикального канала при любом его расширении.

Отличительными особенностями предлагаемого способа является простота выполнения, не требующая высокой квалификации врача, возможность быстрого проведения манипуляции без общего и местного обезболивания, отсутствие каких-либо хирургических манипуляций, связанных с проколами мягких тканей и риском их инфицирования, а также травматическим повреждением плодного пузыря.

Дополнительным преимуществом разработанного способа является то, что его можно использовать также и при пролабирующем плодном пузыре. В этом случае риск его повреждения будет значительно ниже, чем при хирургической коррекции ИЦН. В данной клинической ситуации перед наложением пластиковой петли необходимо вначале заправить пролабирующую часть плодного пузыря в полость матки (оптимально катетером Фолея), а затем механически уменьшить расширенный диаметр цервикального канала по разработанной нами методике, которая является технически более простой манипуляцией, чем наложение хирургических швов на шейку матки.

Практическая значимость предложенного способа заключается в отсутствии кровопотери, сокращении времени проведения манипуляции и предупреждении развития осложнений после коррекции ИЦН.

Заключение

Резюмируя в целом представленную информацию, следует отметить, что применение разработанного способа позволяет упростить технические приемы и повысить эффективность лечения ИЦН. При этом способе не используются обезболивающие средства, не применяются наркоз, отсутствует необходимость длительного пребывания беременной пациентки в медицинском учреждении. Вместе с тем авторы данной публикации понимают, что в настоящее время активное применение на практике разработанного метода ограничивает его отсутствие в действующем клиническом протоколе по лечению ИЦН, регламентирующем в

настоящее время работу врача – акушера-гинеколога. При этом данный метод наложения гибкой пластиковой петли на шейку матки можно эффективно использовать при проведении хирургической коррекции расширения цервикального канала, особенно в сложной клинической ситуации, например при пролабировании плодного пузыря. Предварительно наложив гибкую пластиковую ленту на шейку матки, а затем стянув расширенные ее ткани и зафиксировав в необходимом диаметре сформированный цервикальный канал, врач создает технически удобные условия для наложения хирургического шва.

Учитывая, что изменения ткани шейки матки могут иметь и функциональные причины, важно после хирургической или инструментальной коррекции ИЦН профилактически применять препарат микронизированного прогестерона – Утрожестан®.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» Минздрава РФ (протокол заседания №7 от 09.11.2015). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Astrakhan State Medical University (protocol No. 7 from 09.11.2015). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Юлдашева Р.Ж., Мусабаева Н.О., Сапаралиева А.М., и др. Преждевременные роды: анализ причин и перинатальных исходов. *Вестник КазНМУ*. 2017;3:15-22 [Juldashaeva RZh, Musabaeva NO, Saparaliev A M, et al. Premature birth: analysis of causes and perinatal outcomes. *Vestnik KazNMU*. 2017;3:15-22 (in Russian)].
2. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Байрамова Г.Р., Фофанова И.Ю. Современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза и лечения бактериального вагиноза. *Гинекология*. 2010;12(2):44-8

- [Prilepskaia VN, Bairamova GR, Dovlethanova ER, Fofanova IU. A modern view on the issues of etiology, pathogenesis and treatment of bacterial. *Gynecology*. 2010;12(2):44-8 (in Russian)].
3. Мальцева Л.И., Никогосян Д.М. Эффективность микронизированного прогестерона для профилактики невынашивания беременности. *Гинекология*. 2015;17(2):56-9 [Maltseva LI, Nikogosyan DM. Effectiveness of micronized progesterone for the prevention of miscarriage. *Gynecology*. 2015;17(2):56-9 (in Russian)].
 4. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):161-80.
 5. Русакевич П.С., Литвинова Т.М. Заболевания шейки матки у беременных: диагностика, лечение, мониторинг, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2006 [Rusakevich PS, Litvinova TM. *Zabolevaniia sheiki matki u beremennykh: diagnostika, lechenie, monitoring, profilaktika*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006 (in Russian)].
 6. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы семинара «Иновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины». Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014 [Preduprezhdenie reproductivnykh poter': strategii i taktika. Izbrannye materialy seminarra "Innovatsii v akusherstve i ginekologii s pozitsii dokazatel'noi meditsiny". Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: Editorial staff of Status Praesens, 2014 (in Russian)].
 7. Дивакова Т.С., Мицкевич Е.А., Рублевская Е.И. Истмико-цервикальная недостаточность и беременность: диагностика, лечение, профилактика. Методические рекомендации. Витебск: ВГМУ, 2020 [Divakova TS, Mitskevich EA, Rublevskaia EI. *Istmiko-tservikal'naia nedostatochnost' i beremennost': diagnostika, lechenie, profilaktika. Metodicheskie rekomendatsii*. Vitebsk: VGMU, 2020 (in Russian)].
 8. Hui SY, Chor CM, Lau TK, et al. Cerclage Pessary for Preventing Preterm Birth in Women with a Singleton Pregnancy and a Short Cervix at 20 to 24 Weeks: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol*. 2013;30:283-8.
 9. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med*. 2016;374:1044-52.
 10. Царегородцева М.В., Дикке Г.Б. Гибкий подход: Акушерские пессарии в профилактике невынашивания беременности. *Status Praesens*. 2012;8:75-8 [Caregorodceva MV, Dikke GB. Flexible approach: Obstetric pessaries in the prevention of miscarriage. *Status Praesens*. 2012;8:75-8 (in Russian)].
 11. Занько С.Н., Дородейко В.Г. Акушерские пессарии: дифференцированный подход. Руководство для врачей. Витебск, 2016. [Zan'ko SN, Dorodeiko VG. *Akusherskie pessarii: differentsirovannyi podkhod. Rukovodstvo dlia vrachei*. Vitebsk, 2016 (in Russian)].
 12. Ting YH, Lao TT, Law LW, et al. Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:2693-5.
 13. Цхай В.Б. Возможности хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря. *Акушерство и гинекология*. 2016;9:5-11 [Chaj VB. Possibilities of surgical correction of isthmic-cervical insufficiency in prolapse of the fetal bladder. *Akusherstvo i ginekologija*. 2016;9:5-11 (in Russian)].
 14. Синчихин С.П., Сарбасова А.Е., Мамиев О.Б., и др. Транзиторная ишемия матки при операции кесарево сечение у юных женщин. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017;1:51-8 [Sinchihin SP, Sarbasova AE, Mamiev OB, et al. Transitional mechanical ischemia of the uterine at cesarean section in young women. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2017;1:51-8 (in Russian)].
 15. Синчихин С.П., Магакян С.Г., Степанян Л.В., Соколова А.В. Новые возможности уменьшения кровопотери при выполнении органосохраняющих операций на матке. *Гинекология*. 2014;16(5):9-14 [Sinchihin SP, Magakyan SG, Stepanyan LV, Sokolova AV. New opportunities to reduce blood loss when performing sparing-surgery on the uterus. *Gynecology*. 2014;16(5):9-14 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022

Обзор мировых и отечественных клинических рекомендаций по менеджменту пациенток с полипами эндометрия

М.Р. Оразов^{✉1}, Л.М. Михалева², О.Ф. Пойманова¹, И.А. Муллина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Аннотация

Полип эндометрия (ПЭ) – это распространенное заболевание слизистой оболочки матки в репродуктивном возрасте, пери- и постменопаузе. В качестве основного метода диагностики ПЭ рекомендована гистероскопия, лечения – полипэктомия. Несмотря на многие годы изучения ПЭ, сохраняются «белые пятна» в понимании их патогенеза; не унифицированы подходы к диагностике и терапии ПЭ, что затрудняет врачей-гинекологов в принятии взвешенных решений о тактике ведения пациенток с этим заболеванием. Это обстоятельство определило направленность нашего исследования. Для оценки имеющихся рекомендаций по диагностике и выбору тактики лечения ПЭ мы проанализировали клинические руководства от Американского общества гинекологов-эндоскопистов, Норвежского общества акушеров и гинекологов, проект клинических рекомендаций «Полипы эндометрия» от Российского общества акушеров-гинекологов (по состоянию на 28.07.2022 не утверждены Минздравом России), а также гайдлайн Королевского колледжа акушеров-гинекологов по ведению женщин с гиперплазией эндометрия. Выполненный анализ позволил сделать вывод, что рекомендации в действующих клинических руководствах по ведению женщин с ПЭ рассогласованы, четко не регламентирован диагностический алгоритм при подозрении на ПЭ; не определены показания к выжидательной тактике, хирургическому лечению ПЭ; не сформулированы критерии высокого онкологического риска, требующего оперативного лечения ПЭ. Прояснение этих вопросов поможет врачам-гинекологам в принятии обоснованных решений при выборе метода лечения.

Ключевые слова: полипы, эндометрий, репродуктивный возраст, постменопауза, клинические рекомендации, полипэктомия, гистероскопия, обзор

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Пойманова О.Ф., Муллина И.А. Обзор мировых и отечественных клинических рекомендаций по менеджменту пациенток с полипами эндометрия. Гинекология. 2022;24(5):427–431. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201900

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

BEST PRACTICE

A review of international and national clinical guidelines for the management of patients with endometrial polyps

Mekan R. Orazov^{✉1}, Liudmila M. Mikhaleva², Olga F. Poymanova¹, Irina A. Mullina¹

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Endometrial polyp (EP) is a common disease of the uterine mucosa in reproductive age, peri- and post-menopause. Hysteroscopy is the primary method of diagnosing EP, and polypectomy is the method of choice for treatment. Despite many years of research on EP, there are still gaps in the understanding of its pathogenesis; approaches to the diagnosis and therapy of EP are not standardized, which makes it difficult for gynecologists to make informed decisions about the management of patients with this disease. It determined the focus of our work. We reviewed clinical guidelines for EP diagnosis and treatment from the American Society of Gynecological Endoscopy, the Norwegian Society for Gynecology and Obstetrics, the draft clinical guidelines "Endometrial polyps" from the Russian Society for Obstetrics and Gynecology (as of July 28, 2022, not approved by the Russian Ministry of Health); as well as the Royal College of Obstetricians and Gynecologists guideline on the management of women with endometrial hyperplasia. The review has led to the conclusion that the recommendations in the current clinical guidelines for the management of women with EP are inconsistent and the diagnostic algorithm for suspected EP is not well-established; the indications for the wait-and-see, surgical treatment of EP are not defined; criteria of high oncological risk requiring surgical treatment of EP are not formulated. Clarifying these issues will help gynecologists make informed decisions about treatment options.

Keywords: polyps, endometrium, reproductive age, postmenopause, clinical guidelines, polypectomy, hysteroscopy, review

For citation: Orazov MR, Mikhaleva LM, Poymanova OF, Mullina IA. A review of international and national clinical guidelines for the management of patients with endometrial polyps. Gynecology. 2022;24(5):427–431. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201900

Информация об авторах / Information about the authors

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

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0003-2052-914X

Пойманова Ольга Федоровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-2150-7818

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

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. ORCID: 0000-0003-2052-914X

Olga F. Poymanova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0002-2150-7818

Актуальность

Полип эндометрия (ПЭ) – это распространенное заболевание слизистой оболочки матки, встречающееся у женщин всех возрастов. Морфологически ПЭ представляет собой локализованное гиперпластическое разрастание эндометриальных желез и стромы вокруг сосудистого стержня. В комплексе эти структуры формируют доброкачественное образование, «сидящее» непосредственно на поверхности эндометрия или прикрепленное к нему «ножкой». ПЭ могут быть одиночными или множественными, иметь размеры от нескольких миллиметров до сантиметров. Точная распространенность полипов неизвестна, что связано с частым бессимптомным течением и возможностью спонтанной регрессии образования. Согласно данным литературы, ПЭ поражают в среднем 7,8% женщин во всем мире, но регистрируемая заболеваемость варьирует в широких пределах и зависит от изучаемой когорты и применяемого диагностического метода [1–5]. Так, среди симптоматических пациенток в пременопаузе распространенность ПЭ составляет 10–40%; в постменопаузе – 5,3–32,9%; у бессимптомных женщин в постменопаузе – 13–37,9%; у пациенток с маточным кровотечением ПЭ обнаруживают в 40% наблюдений, с субфертильностью – в 32% [1, 2].

Течение ПЭ, как правило, доброкачественное, а риск малигнизации низкий – в 1–3% наблюдений [4, 6–9]. Однако именно этот риск считают основным показанием к хирургическому удалению образований даже при бессимптомном течении заболевания [2–5]. Вероятность злокачественной трансформации ПЭ возрастает с увеличением возраста и, по некоторым данным, в постменопаузе может достигать 12,9% [2, 10–12].

Представления о естественной динамике развития эндометриальных полипов довольно ограничены, но есть данные, что каждый 4-й ПЭ (25%) регрессирует спонтанно, без лечения [2, 13]. ПЭ зачастую обнаруживают случайно при ультразвуковом исследовании (УЗИ), гистероскопии или гистерэктомии, выполненным по другим показаниям, поскольку у большинства пациенток (до 60–80%) сами полипы протекают бессимптомно [1, 2, 5, 10–12]. При наличии клинических проявлений наиболее часто регистрируют маточные кровотечения (межменструальные кровянистые выделения и/или меноррагии), реже – инфертильность [2, 5, 10]. Важно отметить, что выраженность симптомов не коррелирует с количеством, диаметром или расположением полипов [2].

Несмотря на многие годы изучения этой формы заболевания эндометрия, сохраняются «белые пятна» в понимании его патогенеза и механизмов рецидивирования; нет единых подходов к диагностике и лечению. Прояснение этих вопросов поможет врачам-гинекологам в принятии обоснованных решений при выборе тактики ведения пациентки с ПЭ.

Цель работы – проанализировать и обобщить имеющиеся клинические рекомендации по ведению пациенток с ПЭ от авторитетных российских и мировых сообществ.

Материалы и методы

С целью анализа имеющихся рекомендаций о ведении ПЭ мы рассмотрели практические руководства по менеджменту пациенток с гиперплазией и ПЭ от ведущего российского и авторитетных зарубежных профессиональных сообществ. Нас интересовали главным образом вопросы диагностики и выбора тактики лечения пациенток с ПЭ.

В настоящий обзор включены клинические рекомендации по диагностике и ведению ПЭ от Американского об-

щества гинекологов-эндоскопистов (American Association of Gynecologic Laparoscopists – AAGL) [2]; Норвежского общества акушеров и гинекологов (The Norwegian Society of Obstetrics and Gynecology – NFOG) [10], проект клинических рекомендаций «Полипы эндометрия» от Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ; по состоянию на 28.07.2022 не утверждены Минздравом России) [11], а также гайдлайн Королевского колледжа акушеров-гинекологов по ведению женщин с гиперплазией эндометрия (Royal College of Obstetrician and Gynecologists – RCOG) [12].

Наиболее значимыми мировыми рекомендациями по диагностике и ведению женщин с ПЭ считают практическое руководство AAGL от 2012 г. [2]. Несмотря на 10 лет, прошедшие с момента принятия данного гайдлайна, в проблемах патогенеза ПЭ, механизмов рецидивирования, причин клинической манифестации или бессимптомного лечения сохранилось немало нерешенных вопросов, и коренных изменений в понимании и подходах к ведению пациенток с ПЭ не произошло.

Клинико-anamнестические факторы

Наиболее значимыми факторами злокачественного риска у пациенток с ПЭ признаны пожилой возраст [2], кровотечение в постменопаузе, наличие больших полипов у постменопаузальных пациенток (даже у бессимптомных) [10], терапия тамоксифеном [2, 10–12]. Размер полипа может служить индикатором онкологического риска, но результаты исследований противоречивы, что не позволяет сделать однозначный вывод. Другие известные факторы риска рака эндометрия (ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия) также могут увеличивать риск злокачественной трансформации ПЭ [2].

При диагностике эндометриальных полипов и выборе лечебной тактики эксперты AAGL рекомендуют учитывать следующие клинико-anamнестические факторы [2]:

1. Пожилой возраст – наиболее распространенный фактор риска формирования ПЭ (уровень убедительности рекомендаций В).
2. У женщин с симптомами наиболее частым клиническим проявлением ПЭ служит маточное кровотечение (уровень В).
3. У инфертильных женщин чаще диагностируют ПЭ (уровень В).
4. ПЭ (особенно небольшого размера) могут регрессировать без лечения у 25% пациенток (уровень А).
5. Некоторые лекарственные препараты, такие как тамоксифен, могут predisполагать к формированию ПЭ (уровень В).
6. Несмотря на то, что злокачественная трансформация ПЭ происходит редко, при наличии маточного кровотечения и факта терапии тамоксифеном с повышением возраста увеличивается онкологический риск (уровень В) [2].

Эксперты RCOG отмечают, что женщин, принимающих тамоксифен, необходимо предупреждать о рисках формирования гиперплазии эндометрия и ПЭ, вероятности их злокачественной трансформации и важности немедленного обращения к врачу при кровянистых выделениях из влагалища [12].

Диагностика ПЭ

В качестве методов диагностики ПЭ ведущие мировые и отечественные рекомендации упоминают УЗИ (жела-

тельно трансвагинальное – ТВУЗИ), гистероскопию и гистологическое исследование биоптата или операционного материала [2, 10–12].

При ТВУЗИ эндометриальный полип обычно выглядит как гиперэхогенное образование в просвете матки, с правильными контурами, окруженное тонким гиперэхогенным ореолом, или как локальное утолщение эндометрия; внутри полипа могут определяться кисты [2]. Однако эти признаки неспецифичны и могут свидетельствовать о других заболеваниях (например, о миоме матки). В разных исследованиях по-разному оценены чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность ТВУЗИ (соответственно 19–96, 53–100, 75–100 и 87–97%) [2, 14–16].

Доплерография увеличивает чувствительность ТВУЗИ до 91 и 97% у пациенток с симптомами и без симптомов соответственно; специфичность до 95%. Сонография с внутриматочным контрастированием физиологическим раствором или гелем позволяет визуализировать небольшие ПЭ, пропущенные при ТВУЗИ, что повышает точность диагностики. Кроме того, с помощью этого метода можно оценить полость матки и проходимость маточных труб. Однако и он проигрывает гистероскопии с биопсией в диагностике ПЭ, показывая чувствительность 58–100%, специфичность 35–100%, положительную прогностическую ценность 70–100% [2]. Другим недостатком можно считать дискомфорт пациентки или боль во время обследования. Эксперты AAGL полагают, что более достоверные результаты можно получить при выполнении УЗИ в пролиферативную фазу менструального цикла [2], но окончательный диагноз должен быть гистологическим.

Кюретаж и биопсия эндометрия «вслепую», без эндоскопической визуализации, не демонстрируют высокую точность, а, кроме того, в процессе исследования может произойти фрагментация полипа. В этой связи метод не рекомендован к применению для диагностики ПЭ [2].

Гистероскопия с биопсией – самый информативный и надежный метод диагностики ПЭ, поскольку обеспечивает самую высокую чувствительность и специфичность (приближающиеся к 100%). Выбор стационарного или офисного оборудования зависит от наличия такового, выбора пациентки и навыков врача, но любой вариант обеспечивает хорошие диагностические возможности. Однако изученные клинические руководства рассматривают этот метод как лечебно-диагностический, применяемый для верификации диагноза и одновременной полипэктомии под визуальным контролем [2].

Из других методик определения ПЭ изучали гистеросальпингографию, магнитно-резонансную томографию и компьютерную томографию. Однако эти способы проигрывают сонографии по эффективности и безопасности, а магнитно-резонансная томография, кроме того, – слишком дорогостоящее исследование для рутинного применения. В этой связи ни одно из проанализированных руководств не рассматривает упомянутые методы для диагностики ПЭ в реальной клинической практике.

Эксперты AAGL приняли следующие рекомендации по диагностике эндометриальных полипов [2]:

1. ТВУЗИ – надежный и достоверный метод обнаружения ПЭ, рекомендованный в качестве метода выбора в ситуациях, когда его выполнение возможно (уровень убедительности рекомендаций В).
2. Дополнение исследования цветным или энергетическим доплером увеличивает диагностические возможности ТВУЗИ в отношении ПЭ (уровень В).
3. Сонография с внутриматочным контрастированием (с 3D-визуализацией или без нее) улучшает диагностические возможности выявления ПЭ (уровень В).

4. Кюретаж и биопсию «вслепую» не следует использовать для диагностики ПЭ (уровень В).

В части диагностических мероприятий в отношении ПЭ NFOG рекомендует также (2015 г.) [10]:

- выполнять соногистерографию с трансвагинальным датчиком при подозрении на внутриматочную патологию (включая ПЭ) у женщин с аномальным маточным кровотечением, бесплодием или в постменопаузе;
- проводить дифференциальный диагноз ПЭ с субмукозной миомой матки;
- обследовать постменопаузальных пациенток с кровотечением в течение 4 нед из-за относительно высокого риска рака эндометрия (5–10%).

Проект Клинических рекомендаций РОАГ для диагностики ПЭ предусматривает [11]:

- в качестве 1-й линии диагностики заболеваний эндометрия – УЗИ органов малого таза (по возможности трансвагинальным датчиком) при подозрении на ПЭ с целью установления диагноза (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1); УЗ-критерием ПЭ принято считать наличие гиперэхогенного образования с четкими ровными контурами;
- при подозрении на ПЭ и неубедительных данных УЗИ, а также для дифференциальной диагностики рекомендована соногистерография (по возможности; А; 1);
- для верификации диагноза необходимо гистологическое исследование биопсийного/операционного материала (А; 1);
- при выявлении ПЭ с атипией дальнейший менеджмент пациентки осуществляют в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с атипической гиперплазией эндометрия.

Лечение ПЭ

Во всех проанализированных клинических руководствах в качестве основного метода лечения женщин с ПЭ рекомендована полипэктомия, а при клинической манифестации и/или повышенном риске малигнизации это единственно возможный метод [2, 10–12]. Хирургическое удаление полипа позволяет достичь четырех целей: купировать симптомы, получить материал для гистологического исследования, предотвратить злокачественную трансформацию ПЭ у женщин с риском рака эндометрия, у пациенток с бесплодием – повысить вероятность зачатия (спонтанного или в программе вспомогательных репродуктивных технологий). Оперативная гистероскопия по поводу ПЭ, тем более неоднократная (что не редкость из-за высокой частоты рецидивирования), может быть связана с дополнительными рисками для пациенток, но их вероятность низкая [2]. Гистерэктомия исключает возможность рецидивирования, но ассоциирована с выраженным дискомфортом в пред- и послеоперационном периодах и более значимыми рисками для пациенток.

Клинические руководства AAGL и NFOG в качестве альтернативы операции допускают выжидательную тактику (без какого-либо вмешательства), но только женщинам с бессимптомным течением.

В целом рекомендации по лечению ПЭ от AAGL выглядят следующим образом:

1. Выжидательная тактика целесообразна при полипах небольшого размера и при бессимптомном течении (уровень убедительности рекомендаций А).
2. Медикаментозное лечение полипов в настоящее время не рекомендуется (уровень В).
3. Гистероскопическая полипэктомия (резекция всего полипа, включая корень ножки, под визуальным контролем) остается «золотым стандартом» лечения (уровень В).

4. Различий в клинических исходах при использовании различных методов гистероскопической полипэктомии не наблюдается (уровень С).
5. При симптоматическом течении ПЭ у постменопаузальных пациенток рекомендуется удалять ПЭ для гистологического исследования (уровень В).
6. Гистероскопическая резекция предпочтительнее гистерэктомии из-за меньшей травматичности, более низкой стоимости и меньшего риска для пациентки (уровень С).
7. Хирургическое удаление ПЭ у инфертильных пациенток повышает шанс на естественное зачатие или при вспомогательных репродуктивных технологиях (уровень А).

Эксперты NFOG определяют круг показаний для лечения женщин с ПЭ (прим. – в качестве лечебной тактики руководство допускает только полипэктомию; медикаментозная терапия не упоминается) [3]:

1. Симптоматический ПЭ (чаще всего аномальное маточное кровотечение).
2. Ожирение.
3. Бесплодие.
4. Повышенный риск малигнизации.

Клиническое руководство NFOG предусматривает выжидательную тактику при небольших бессимптомных ПЭ у женщин без повышенного риска малигнизации. Эксперты NFOG также рекомендуют:

- для удаления ПЭ следует использовать гистероскопическую резекцию; кюретаж не рекомендован;
- если при гистологическом исследовании в удаленной ткани ПЭ подтверждена атипичная гиперплазия или злокачественное новообразование, дальнейшее ведение пациентки должно соответствовать рекомендациям по лечению атипичной гиперплазии эндометрия или рака эндометрия соответственно;
- для предупреждения травмирования шейки матки при трансцервикальной резекции ПЭ женщинам в постменопаузе рекомендована предоперационная местная терапия эстрогенами [10].

Проект клинического протокола РОАГ включает следующие рекомендации по лечению женщин с ПЭ:

- Не рекомендована гормонотерапия, в том числе применение прогестагенов, комбинированных оральных контрацептивов (КОК), ни в качестве самостоятельного лечения, ни в пред- и/или послеоперационном периоде (уровень убедительности рекомендаций В; достоверность доказательств 2). Эта рекомендация основана на отсутствии достоверных данных о регрессе ПЭ на фоне терапии прогестагенами и КОК [17–19]. Однако при сочетании ПЭ с гиперплазией эндометрия, выявленной при патологоанатомическом исследовании, гормональная терапия показана.
- Пациенткам в репродуктивном возрасте при маточном кровотечении, бесплодии, планировании беременности, наличии факторов риска малигнизации, а также в пери- и постменопаузе рекомендованы полипэктомию и биопсия эндометрия с обязательным гистологическим исследованием (А; 1). Оптимальным методом терапии является гистероскопическая полипэктомию [17].

Несмотря на достоверные результаты исследований, подтверждающие возможность спонтанной регрессии каждого 4-го эндометриального полипа небольшого размера (менее 10 мм) [2, 10, 13, 20], в российских клинических рекомендациях в отличие от зарубежных руководств рекомендовано удаление ПЭ с последующим патологоанатомическим исследованием во всех случаях. Основанием для такой позиции РОАГ служит онконастороженность, особенно в пери- и постменопаузе [11].

Возможность наблюдения бессимптомных пациенток с небольшими полипами (<10 мм) в российском гайдлайне также указана. Однако подтвержденная в исследованиях регрессия полипов происходит в течение года, а срок выжидательной тактики, регламентированный РОАГ, ограничен 1 мес: «... для проведения УЗИ органов малого таза в динамике у пациенток репродуктивного возраста, что предотвращает проведение необоснованных диагностических выскабливаний полости матки, дополнительной травмы эндометрия» [11]. Фактически это означает, что выжидательная тактика как таковая российским руководством не предусмотрена.

В клинических рекомендациях RCOG по ведению пациенток с гиперплазией эндометрия дано разъяснение терапевтических возможностей левоноргестрел-внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС). Несмотря на данные о том, что ЛНГ-ВМС предотвращает образование ПЭ на фоне приема тамоксифена, влияние гормональной системы на риск рецидива рака молочной железы остается неопределенным, в связи с чем ее рутинное использование не рекомендовано (уровень убедительности рекомендаций А) [12].

При гиперплазии эндометрия, ограниченной эндометриальным полипом, рекомендуются полная полипэктомию и биопсия эндометрия для получения образца «здорового» эндометрия (уровень В).

У женщин в пременопаузе, которые хотят сохранить свою фертильность, повторные выскабливания следует свести к минимуму, чтобы снизить частоту синдрома Ашермана.

Направления будущих исследований

Очевидны расогласованность рекомендаций по ряду вопросов, отсутствие унифицированного подхода к менеджменту пациенток с ПЭ. Имеется недостаток высококачественных данных в предметной области эндометриальных полипов, что необходимо исправить в связи с высокой распространенностью заболевания.

Мировые и отечественные эксперты предлагают следующие направления будущих исследований высокого качества [2, 10–12]:

1. Оценка клинических результатов полипэктомии у женщин с аномальными маточными кровотечениями.
2. Сравнение стоимости различных методов гистероскопического удаления полипов.
3. Оценка результатов медикаментозного лечения (включая ЛНГ-ВМС) женщин с ПЭ.
4. Оценка риска малигнизации у постменопаузальных пациенток с ПЭ как с симптомами, так и без них.
5. Оценка частоты рецидивов ПЭ после гистероскопической полипэктомии.
6. Роль клинических факторов и биомаркеров в диагностике и последующем наблюдении за динамикой развития ПЭ.
7. Влияние снижения массы тела на регрессию гиперплазии эндометрия.
8. Оценка режимов наблюдения за эндометрием.
9. Оценка естественного течения заболевания эндометрия и определение факторов риска, позволяющих прогнозировать персистенцию, прогрессирование и рецидив заболевания.

Заключение

Рост заболеваемости ПЭ и малигнизации коррелирует с увеличением возраста, при этом около 25% ПЭ небольших размеров (менее 10 мм) регрессирует без лечения в течение 1 года. Ведущими факторами онкологического риска служат пожилой возраст и наличие кровотечения в постменопаузе. В качестве основного метода рутинного обследования при

подозрении на ПЭ предложено ТВУЗИ, а «золотым стандартом» диагностики считают гистероскопию с биопсией и дальнейшим гистологическим исследованием. Оптимальный метод лечения – полипэктомия под визуальным контролем, но в ряде ситуаций возможна выжидательная тактика. Медикаментозная терапия не предусмотрена.

В результате анализа клинических руководств по ведению пациенток с ПЭ от AAGL, NFOG, проекта РОАГ и гайдлайна RCOG по ведению женщин с гиперплазией эндометрия можно сделать следующие выводы: диагностический алгоритм при подозрении на ПЭ не регламентирован; четко не определены показания к выжидательной тактике, хирургическому лечению ПЭ; не сформулированы критерии высокого онкологического риска, требующего оперативного лечения ПЭ. Прояснение этих вопросов поможет врачам-гинекологам в принятии обоснованных решений при выборе метода лечения.

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. М.Р. Оразов – разработка концепции, утверждение окончательного варианта статьи; Л.М. Михалева – разработка концепции, анализ полученных данных; О.Ф. Пойманова – получение данных для анализа, написание текста статьи; И.А. Муллина – обзор публикаций, перевод на английский язык.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. M.R. Orazov – development of the concept, approval of the final version of the article; L.M. Mikhaleva – development of the concept, analysis of the data obtained; O.F. Poymanova – obtaining data for analysis, writing an article; I.A. Mullina – review of article publications, translation into English.

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

- Sheng KK, Lyons SD. To treat or not to treat? An evidence-based practice guide for the management of endometrial polyps. *Climacteric*. 2020;23(4):336-42.
- American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(1):3-10.
- Tanos V, Berry KE, Seikkula J, et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg*. 2017;43:7-16.
- de Azevedo JM, de Azevedo LM, Freitas F, Wender MC. Endometrial polyps: when to resect? *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(3):639-43.
- Yuksel S, Tuna G, Celik HG, Salman S. Endometrial polyps: Is the prediction of spontaneous regression possible? *Obstet Gynecol Sci*. 2021;64(1):114-21.
- Haque M, Mneimneh W. Endometrial polyp. *PathologyOutlines.com*, 2018. Available at: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusendopolyp.html>. Accessed: 20.09.2022.
- Szeszko L, Oszukowski P, Kisiel A, et al. Histopathological results analysis in women undergoing hysteroscopic procedures due to endometrial polyps. *Health Prob Civil*. 2019;13:99-103.
- Uglietti A, Buggio L, Farella M, et al. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;237:48-56.
- Zhang H, He X, Tian W, et al. Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps and Assisted Reproductive Technology Pregnancy Outcomes Compared with No Treatment: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(4):618-27.
- Endometrial polyps. National Guideline approved by The Norwegian Society of Obstetrics and Gynecology. 2015. Available at: http://www.nfog.org/files/guidelines/NFOG_Guideline_NOR_160419%20Endometrial%20polyp%20NO%20merged.pdf. Accessed: 20.09.2022.
- Проект «Клинические рекомендации “Полипы эндометрия”». Российское общество акушеров-гинекологов. РОАГ. М., 2021. Режим доступа: https://roag-portal.ru/projects_gynecology#pdfcontent_proect_gin_6. Ссылка активна на 20.09.2022 [Project “Clinical guidelines” Endometrial polyps”. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. ROAG. Moscow, 2021. Available at: https://roag-portal.ru/projects_gynecology#pdfcontent_proect_gin_6. Accessed: 20.09.2022 (in Russian)].
- Royal College of Obstetrician and gynecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. GreenTop Guideline No.67. RCOG/BSGE Joint Guideline – February 2016. Available at: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/management-of-endometrial-hyperplasia-green-top-guideline-no-67/> Accessed: 20.09.2022.
- Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(8):992-1002.
- Fabres C, Alam V, Balmaceda J, et al. Comparison of ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of intrauterine lesions in infertile women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1998;5(4):375-8.
- Ragni G, Diaferia D, Vegetti W, et al. Effectiveness of sonohysterography in infertile patient work-up: a comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59(4):184-8.
- La Torre R, De Felice C, De Angelis C, et al. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial polyps: a comparison with two dimensional and three dimensional contrast sonography. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1999;26(3-4):171-3.
- Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, et al. From the Global Community of Hysteroscopy Guidelines Committee. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;260:70-7.
- Kodama M, Onoue M, Otsuka H, et al. Efficacy of dienogest in thinning the endometrium before hysteroscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(6):790-5.
- Cicinelli E, Pinto V, Quattromini P, et al. Endometrial preparation with estradiol plus dienogest (Qlaira) for office hysteroscopic polypectomy: randomized pilot study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(3):356-9.
- Wolfman W. No. 249-Asymptomatic Endometrial Thickening. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):e367-77.

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022

Полная повторная циторедукция под регионарной анестезией у пациентки с миастенией. Клинический случай

С.А. Чухнов✉

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

Аннотация

В статье приводится обобщение опубликованных данных о распространенности, патогенезе, особенностях клинических проявлений и лечения миастении и миастенических кризов. Особое внимание уделено методам выбора анестезии, особенностям периоперационного ведения пациентов с миастенией. Представлен клинический случай успешного проведения спинально-эпидуральной анестезии при выполнении полной повторной циторедуктивной операции у пациентки с миастенией средней тяжести.

Ключевые слова: миастения, спинально-эпидуральная анестезия, циторедукция

Для цитирования: Чухнов С.А. Полная повторная циторедукция под регионарной анестезией у пациентки с миастенией. Клинический случай. Гинекология. 2022;24(5):432–435. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201901

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Complete repeat cytoreduction under regional anesthesia in a patient with myasthenia gravis: a clinical case

Sergey A. Chukhnov✉

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

Abstract

The article summarizes the published data on the prevalence, pathogenesis, features of clinical presentation, and treatment of myasthenia gravis and myasthenic crises. Particular attention is paid to the anesthesia method choice and perioperative management of patients with myasthenia gravis. A clinical case of successful combined spinal-epidural anesthesia for complete repeat cytoreductive surgery in a patient with moderate myasthenia gravis is presented.

Keywords: myasthenia gravis, combined spinal-epidural anesthesia, regional anesthesia, cytoreduction

For citation: Chukhnov SA. Complete repeat cytoreduction under regional anesthesia in a patient with myasthenia gravis: a clinical case. Gynecology. 2022;24(5):432–435. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201901

Проблема миастении в практике анестезиолога-реаниматолога достаточно редкая, однако в последнее время наблюдается тенденция к росту частоты встречаемости. Ежегодная заболеваемость миастенией составляет от 5 до 30 случаев на 1 млн человек, а общую распространенность в популяции оценивают от 10 до 20 случаев на 100 тыс. населения. Причем численность больных ежегодно увеличивается на 5–10% [1–3]. С расширением возможностей хирургической помощи проблема миастении становится все более актуальной, потому что это сопутствующее заболевание может приводить к жизнеугрожающим состояниям с развитием глубокой дыхательной недостаточности и требует особого подхода к выбору анестезии у таких пациентов.

Миастения – аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит патологическая выработка антител к ацетилхолиновым рецепторам постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса, что приводит к уменьшению количества функционирующих рецепторов концевой пла-

стинки и в конечном итоге нарушению сокращения мышечного волокна (рис. 1) [1].

Клинически это вызывает утомляемость и нарастающую слабость скелетной мускулатуры от глазных и бульбарных форм до тяжелых, угрожающих жизни расстройств дыхания. Классическими первыми клиническими симптомами являются птоз, двоение в глазах, слабость рук и ног, позже присоединяются затруднение речи и глотания [1, 2].

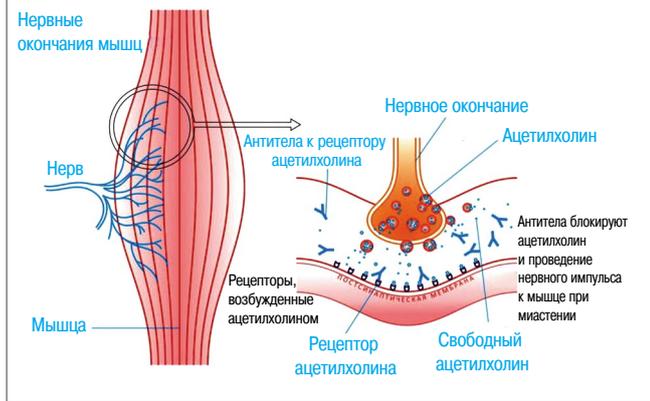
Общепринятая классификация миастении (Американский фонд исследования миастении – MGFA) основана на распределении по степени тяжести и клиническим формам, от простой глазной формы до тяжелой хронической формы с мышечной атрофией, требующей искусственной вентиляции легких – ИВЛ (табл. 1) [1, 4].

Большинство авторов указывают на необходимость особого внимательного подхода в выборе анестезии у пациентов с сопутствующим диагнозом миастении даже с минимальными клиническими проявлениями. Это обусловлено тем, что даже при 70% аутоиммунном поражении ацетилхолиновых

Информация об авторе / Information about the author

✉Чухнов Сергей Александрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием анестезиологии-реанимации №2 ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: schukhnov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1544-4555

✉Sergey A. Chukhnov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: schukhnov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1544-4555

Рис. 1. Механизм развития миастении.**Fig. 1. Myasthenia gravis mechanism.**

рецепторов сохраняется нормальная нервно-мышечная проводимость без клинических проявлений [5, 6].

Течение любой клинической формы миастении могут осложнить опасные кризы трех видов: миастенический, холинэргический и смешанный [1, 2, 6].

Клинически важным является то, что как при холинэргическом, как и при миастеническом кризе нарушения нервно-мышечной передачи могут затрагивать дыхательную мускулатуру с развитием дыхательной недостаточности, при которой возникает необходимость пролонгированной ИВЛ от часов до нескольких суток, однако требующих противоположных подходов в лечении.

Миастенический криз проявляется нарастающей мышечной слабостью, бульбарными нарушениями и дыхательной недостаточностью. Расстройства дыхания прогрессируют на протяжении часов, иногда – минут. Провоцирующими факторами могут являться респираторные инфекции, эмоциональный стресс, сама операция и т.д. В лечении миастенического криза применяют ингибиторы холинэстеразы, препарат выбора – пиридостигмин или Прозерин. При неэффективности ингибиторов холинэстеразы проводят сеансы плазмафереза, дополнительно вводят иммуноглобулины. При тяжелом или некупирующемся кризе приходится прибегать к ИВЛ.

Холинэргический криз обусловлен передозировкой ингибиторов холинэстеразы. Дифференциальная диагностика холинэргического криза затруднена. Это связано с тем, что во всех случаях присутствует генерализованная мышечная слабость с бульбарными и дыхательными нарушениями. Вместе с мышечной слабостью наблюдается комплекс побочных холинэргических эффектов. Лечение включает отмену ингибиторов холинэстеразы, введение атропина, при необходимости ИВЛ.

Наиболее часто в клинической практике встречается смешанный криз, включающий признаки миастенического и холинэргического кризов. Лечение пациентов со смешанным кризом наиболее затруднено, что связано с необходимостью немедленного применения антихолинэстеразных препаратов, но в то же время состояние ухудшается на фоне их приема. В наиболее тяжелых случаях на фоне проведения ИВЛ антихолинэстеразные препараты отменяют, проводят патогенетическое лечение. Повторное введение Прозерина возможно через 24–36 ч после начала ИВЛ.

Одна из главных проблем, возникающих у анестезиолога в случае сопутствующей миастении, – ограничение в применении большой группы препаратов, часто используемых в периоперационном периоде, и особенно применение мы-

Таблица 1. Классификация миастении MGFA**Table 1. MGFA classification of myasthenia gravis**

Группа	Клинические формы
I	Глазная форма
II A	Легкая генерализованная форма
II B	Легкая генерализованная форма + бульбарные расстройства
<i>III. Генерализованная форма средней степени</i>	
III A	Доминирует слабость мышц конечностей/аксиальных мышц; может сопровождаться умеренной слабостью орофарингеальной мускулатуры
III B	Доминирует слабость орофарингеальной мускулатуры; может также включать умеренно выраженное или эквивалентное вовлечение мускулатуры конечностей и аксиальной мускулатуры
<i>IV. Тяжелая генерализованная форма</i>	
IV A	Доминирует слабость мышц конечностей/аксиальных мышц; может сопровождаться менее выраженной слабостью орофарингеальной мускулатуры
IV B	Доминирует слабость орофарингеальной мускулатуры; может также включать менее выраженное или эквивалентное вовлечение мускулатуры конечностей и аксиальной мускулатуры
V	Тяжелая хроническая форма с мышечной атрофией; требует ИВЛ

шечных релаксантов (табл. 2). Больные миастенией чувствительны к недеполяризующим миорелаксантам и, наоборот, резистентны к миорелаксантам депольризующего действия [7, 8].

При возможности предпочтительна регионарная анестезия [5, 7, 9]. Чаще всего она применима при операциях небольшого объема или на конечностях. Однако если речь идет об онкохирургических вмешательствах на среднем и верхнем этаже брюшной полости, ввиду распространенности патологического процесса регионарная анестезия применима не часто. Точная диагностика и взаимодействие с хирургами в таком случае позволяет определить объем и уровень операции, однако остается высокая вероятность перехода на сочетанную анестезию со всеми ее рисками для пациентов с миастенией.

В случае необходимости обеспечения мышечной релаксации во время операции многие авторы рекомендуют проведение анестезии испаряющимися анестетиками без применения миорелаксантов. Однако в подобных случаях приходится прибегать к очень глубокому наркозу в диапазоне 2–3 МАК (для севофлурана). Депрессия гемодинамики при такой анестезии неизбежна и требует специальных мер компенсации [5].

Большинство рекомендаций основано на применении редуцированных доз недеполяризующих миорелаксантов. Нужно отметить, что применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы с целью декураризации часто неэффективно в результате длительного приема препаратов этой группы. Кроме того, дополнительное введение антихолинэстеразных препаратов таким больным может спровоцировать развитие холинэргического криза.

С появлением в арсенале анестезиолога сугаммадекса – надежного антидота миорелаксанта Рокурония – появилась возможность сделать миоплегию управляемой и добиться быстрой реверсии нервно-мышечного блока, в том числе у больных миастенией. Однако, как указывают некоторые авторы, использование комбинации Рокуроний-сугаммадекс не лишено недостатков и подчеркивает важность лечения ингибиторами холинэстеразы, а также мониторинга нервно-мышечного блока [5, 9, 10].

Таблица 2. Применение лекарственных препаратов при миастении**Table 2. Drug use in myasthenia gravis**

Группа лекарственных препаратов	Препараты, усиливающие мышечную слабость	Безопасные препараты
Антимикробные	Аминогликозиды, полимиксин В, колистин, тетрациклин, линкомицин, клиндамицин, пенициллин, ампициллин, ципрофлоксацин, сульфаниламиды, хлорохин	Цефалоспорины, Левомецетин, рифампицин, нитрофураны, хилоны/фторхинолоны (налидиксовая кислота), изониазид
Антиэпилептические	Триметин, Дифенин, барбитураты, карбамазепин, бензодиазепины в высокой дозе	Препараты вальпроевой кислоты, гексамидин
Психотропные	Нейролептики (Аминазин, бензодиазепины в высокой дозе, препараты лития), амитриптилин	Тиоридазин (Сонапак)
Гормональные	Кортикостероиды, препараты АКГГ, оральные контрацептивы, окситоцин, гормоны щитовидной железы	
Кардиологические	β -Адреноблокаторы, хинидин, лидокаин, Новокаинамид, антагонисты кальция, ганглиоблокаторы, гуанетидин	Дигоксин, резерпин, метилдопа, спиронолактон, триамтерен
Анальгетики, противовоспалительные	Производные морфина, хинин, пеницилламин	Ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, пентазоцин, соли золота
Другие	Миорелаксанты, препараты магния, йодсодержащие контрастирующие средства, антациды, слабительные, внутривенные токолитики	

Примечание. АКГГ – адреноректорный гормон.

Клинический случай

Пациентка П. 39 лет поступила в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в марте 2022 г. с диагнозом: гранулезоклеточная опухоль яичников ПС стадии Т3сТхМ0, состояние после комбинированного лечения (в 2013 г. надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника, удаление метастазов опухоли с брыжейки тонкой кишки и в 2019 г. – удаление рецидивной опухоли малого таза, биопсия брюшины). Проведено 17 курсов ХТ.

Прогрессирование заболевания в декабре 2021 г. По данным компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии: картина единичных вторичных образований в брыжейке тонкой кишки, по ходу нижних брыжеечных сосудов, лимфаденопатия мезентериальных узлов. Признаки спаечного процесса. Образование (14 мм) в области рубца.

Сопутствующее заболевание: миастения, генерализованная форма с преобладанием бульбарных расстройств, IIIA стадия, паранеопластического генеза.

Миастения манифестировала с декабря 2020 г. Беспокоят жалобы на слабость, быструю утомляемость, слабость лицевой мускулатуры, дизартрию, эпизоды затруднения жевания твердой пищи без нарушения глотания. Специальной терапии не получала, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга без патологии.

В начале января 2022 г. симптомы усилились. Консультирована неврологом, начата терапия: Калимин 240 мг/сут,

Метипред 12 мг/сут. Терапия с хорошим эффектом – слабость скелетных мышц не наблюдается, купировались бульбарные расстройства, оставалась умеренная слабость лицевой мускулатуры.

Пациентка обсуждена на междисциплинарном консилиуме. Определен объем планируемой операции – лапаротомия, адгезиолизис, метастазэктомия из брюшной полости, полная повторная циторедукция. Хороший эффект от проводимой терапии, а также точно выверенный объем и верхний уровень оперативного вмешательства на уровне 5 см выше пупка позволили выбрать спинально-эпидуральную анестезию.

Пациентка продолжила принимать Калимин и Метипред в прежней дозе, без отмены их перед операцией. На дооперационном этапе пациентке корригировали электролитные нарушения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

В операционной произведены пункция и катетеризация эпидурального пространства на уровне Th_x–Th_{x1}, катетер заведен краниально на глубину 5,0 см, а также пункция спинального пространства на уровне L_{II}–L_{III}. Эпидуральная анальгезия проводилась ропивакаином 0,2%, спинальный блок – бупивакаином (БлоккоС 5 мг/мл, 2,3 мл). Дополнительной седации не потребовалось.

Выполнены лапаротомия, адгезиолизис, метастазэктомия из брюшной полости (множественные метастазы корня брыжейки тонкой и сигмовидной кишки, а также узел в области нижней брыжеечной артерии), аппендэктомия, полная повторная циторедукция. Кровопотеря 150 мл, продолжительность 1ч 40 мин.

В периоперационном периоде старались избегать применения препаратов из списка ограничений, инфузионная терапия во время операции и в послеоперационном периоде проводилась безмагниевыми растворами, АБ-профилактику проводили цефазолином. Также проводили профилактику наведенной гипотермии.

Признаки спинального блока полностью нивелировались через 4 ч после операции. В послеоперационном периоде продолжена эпидуральная анальгезия. Согласно плану пациентка продолжила прием Калимина и Метипреда в прежних дозах.

Течение послеоперационного периода без осложнений. Усиления симптомов миастении не отмечено. Через 7 дней проведен первый из шести запланированных курсов химиотерапии, и в удовлетворительном состоянии пациентка выписана домой под амбулаторное наблюдение онколога и невролога.

Таким образом, данный клинический пример показывает хороший результат применения спинально-эпидуральной анестезии при выполнении циторедуктивной операции у пациентки с миастенией. При этом не отмечалось значимых нарушений в показателях центральной гемодинамики, не отмечено прогрессирования симптомов миастении. Спинально-эпидуральная анестезия является методом выбора при операциях у таких пациентов. Грамотная предоперационная подготовка, включающая коррекцию электролитных нарушений и плановую терапию миастении, профилактика наведенной гипотермии в операционной и запрет на использование препаратов из списка ограничений – факторы, позволяющие снизить риск развития миастенического криза.

Необходимо отметить, что в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» накоплен большой опыт успешного применения регионарной анестезии у пациентов с миастенией различной степени при кесаревом сечении и других операциях в малом тазу и нижнем отделе брюшной полости.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует 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.

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

1. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы. М.: ЛитТерра, 2012 [Sanadze AG. Miasteniia i miastenicheskie sindromy. Moscow: LitTerra, 2012 (in Russian)].
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Gusev EI, Kononov AN, Skvortsova VI. Nevrologiia: Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian)].
3. Лапшина О., Комшина К., Антипенко Е., Густов А. Миастения: современные стратегии лечения. *Врач.* 2017;6:12-5 [Lapshina O, Komshina K, Antipenko E, Gustov A. Miasteniia: sovremennye strategii lecheniia. *Vrach.* 2017;6:12-5 (in Russian)].
4. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology.* 2000;55(1):16-23. DOI:10.1212/wnl.55.1.16; PMID: 10891897
5. Груздев В.Е., Горобец Е.С., Кулабухов В.В., и др. Особенности управления миоплегией при полостных онкологических операциях у пациентов с миастенией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2019;16(3):48-54 [Gruzdev VE, Gorobets ES, Kulabukhov VV, et al. Specific management of myasthenia gravis in patients undergoing abdominal cancer surgeries. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2019;16(3):48-54 (in Russian)]. DOI:10.21292/2078-5658-2019-16-3-48-54
6. Maselli RA. Pathophysiology of myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome. *Neurol Clin.* 1994;12:285-303.
7. Заболотских И.Б., Белкин А.А., Бутров А.В., и др. Периоперационное ведение пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. *Анестезиология и реаниматология.* 2019;1:6-26 [Zabolotskih I, Belkin AA, Butrov AV, et al. Perioperative management of patients with neuromuscular diseases. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2019;1:6-26 (in Russian)].
8. Краснова Т.А., Иванов К.М. Миастения и миастенический синдром: проблема назначения лекарственных средств. *Вятский медицинский вестник.* 2018;4(60):15-20 [Krasnova TA, Ivanov KM. Miasteniia i miastenicheskii sindrom: problema naznachenii lekarstvennykh sredstv. *Viatskii meditsinskii vestnik.* 2018;4(60):15-20 (in Russian)].
9. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:17-22. DOI:10.1111/j.1399-6576.2011.02558.x
10. Fernandes H, Ximenes JLS, Nunes DI, et al. Failure of reversion of neuromuscular block with sugammadex in patient with myasthenia gravis: case report and brief review of literature. *BMC Anesthesiol.* 2019;19:160. DOI:10.1186/s12871-019-0829-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Клиническое наблюдение: сниженное сексуальное влечение у пациентки с бесплодием

Н.Н. Стеняева^{✉1}, Д.Ф. Хритинин²

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

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

Аннотация

В статье рассматривается проблема сниженного сексуального влечения у пациентки с бесплодием вследствие сниженного овариального резерва, нуждающейся в применении вспомогательных репродуктивных технологий. В работе использовалась краткосрочная психотерапия в рамках рациональной и когнитивно-поведенческой терапии, описаны психотерапевтические процедуры с расслабляющими дыхательными техниками и метод неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции.

Ключевые слова: бесплодие, расстройство, адаптации, смешанная тревожно-депрессивная реакция, психосексуальная дисфункция, сниженное сексуальное влечение, гипооргазмия, психотерапия

Для цитирования: Стеняева Н.Н., Хритинин Д.Ф. Клиническое наблюдение: сниженное сексуальное влечение у пациентки с бесплодием. Гинекология. 2022;24(5):436–439. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201819

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Decreased sexual desire in a patient with infertility: a clinical case

Natalia N. Stenyaeva^{✉1}, Dmitrii F. Chritinin²

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

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

Abstract

The article addresses the problem of decreased sexual desire in an infertile female with a decreased ovarian reserve who needs to use assisted reproductive technologies. Short-term psychotherapy as part of rational and cognitive-behavioral therapy was used; psychotherapeutic procedures with relaxing breathing techniques and a method of nonconscious audiovisual psychocorrection were described.

Keywords: infertility, adjustment disorder, mixed anxiety-depressive reaction, psychosexual dysfunction, decreased sex desire, hypo-orgasmia, psychotherapy

For citation: Stenyaeva NN, Chritinin DF. Decreased sexual desire in a patient with infertility: a clinical case. Gynecology. 2022;24(5):436–439. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201819

Клиническое наблюдение

Пациентка О. 40 лет обратилась с жалобами на значительное снижение сексуального влечения, трудности с сексуальным возбуждением и снижение частоты оргазмов, яркости оргастических ощущений при половых контактах, снижение настроения, тревожность, тревожное ожидание неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), беспокойство о будущем.

Анамнез (со слов пациентки). Наличие психических расстройств у родственников отрицает. Матери при рождении пациентки было 38 лет, отцу – 40, оба имели высшее образование. Характеризует обоих родителей как интеллигентных, спокойных, неконфликтных. Особенным авторитетом в семье пользовался отец, являвшийся профессором. Доверительные отношения имела с обоими родителями, в

большей степени с матерью. В детстве особенно запомнила длительный период безденежья, экономии, недостаточности средств у семьи, пришедшийся на 1990-е годы, который описывала как опыт, «повлиявший на нее при выборе профессии». Была единственным ребенком в семье преподавателя университета и служащей. Беременность у матери протекала без осложнений. Роды, со слов матери, «недолгие, без каких-либо проблем».

Муж на 2 года старше пациентки. Вышла замуж по взаимной любви в 25-летнем возрасте. Супруг – научный работник. В характере мужа нравится доброта, честность, порядочность. Описывает его как интеллигентного, высоко-нравственного, альтруистичного человека, который «сначала делает все для других и только после этого для себя, если есть возможность».

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Стеняева Наталья Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: nataliasten@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6495-3367

Хритинин Дмитрий Федорович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и наркологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: khritinin_d_f@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-9107-2357

[✉]Natalia N. Stenyaeva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: nataliasten@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6495-3367

Dmitrii F. Chritinin – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: khritinin_d_f@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-9107-2357

Свое отношение к родственникам мужа описывает как «хорошее», хотя длительный отказ от репродуктивных планов у мужа связывает с необходимостью помощи им. Сообщает также о хорошем отношении мужа к ее родственникам.

Помнит себя с 3 лет, когда начала ходить в детский сад. Вспоминает, что нравилось играть с другими детьми в группе. В школу пошла с 7 лет, училась преимущественно на отлично, учеба давалась легко. Дополнительно обучалась в музыкальной школе игре на фортепиано, в которую пошла по своему большому желанию и успешно окончила. Училась там нравилось, «любила своего педагога по специальности», однако пианино дома не было из-за того, что для него не хватало места.

Имела двух близких подруг на протяжении школьных лет. Любимые игры в детстве – «дочки-матери», «семья», подвижные игры.

С раннего детства любила красивые платья «как у принцессы», однако родители не имели возможности ее баловать, в связи с чем переживала, испытывала зависть к более обеспеченным девочкам, стремилась с ними подружиться. Косметикой пользуется с 16 лет, неяркой, со времени учебы в институте красится регулярно, неярко.

После школы мечтала стать ученым-биологом, но вынуждена была отказать от этих планов, чтобы получить образование, которое бы обеспечило хороший заработок, поэтому сообща с семьей приняла решение найти профессию в другой области. Успешно окончила юридический институт, работает по специальности в крупной компании, но, несмотря на многолетний труд и профессионализм, занимает невысокий уровень на руководящей должности, из-за чего испытывает досаду. Работой удовлетворена не в полной мере.

Прием психоактивных веществ отрицает. Изредка (1–2 раза в месяц), во время праздников, употребляет вино, шампанское «не более 1 бокала». Никогда не курила.

До 36 лет предохранялась от беременности, несмотря на свое желание стать матерью, так как супруг не хотел иметь детей. Гормональная контрацепция не снижала уровень полового влечения. Половая активность – 2–3 раза в неделю. Общие и генитальные сексуальные реакции во время интимной близости отмечает как достаточные.

Когда муж поменял мнение в отношении потомства, супруги начали планировать рождение ребенка, перестали пользоваться контрацепцией. Частота сексуальной активности сохранялась на том же уровне. В течение 1 года беременность не наступила, установлено бесплодие в паре – помимо женского выявлен мужской фактор бесплодия. В течение последних 4 лет проходили обследование в паре и лечение, в том числе дважды ЭКО, без эффекта.

Менее 2 лет назад начала замечать нарушения эректильной функции у супруга, проявлявшиеся необходимостью дополнительной стимуляции для достижения достаточной эрекции, трудностью ее удержания. На фоне этого у пациентки стали снижаться уровень желания и возбуждения, появилось ощущение вынужденности выполнения сексуальных действий, оргастические ощущения поблекли, оргастичность снизилась. Стали также снижаться удовольствие во время полового контакта и удовлетворенность половой жизнью. На этом фоне сексуальная активность сократилась до 1–2 раз в неделю. Сексуальная активность сохраняется в паре как шанс для спонтанной беременности.

Гинекологический анамнез. Молочные железы стали увеличиваться в 12 лет, относилась к этому безразлично. Менструации – с 13 лет, по 5 дней, через 28 дней, установились сразу, регулярные, умеренные, безболезненные. К первой

менструации подготовлена матерью, отнеслась к ее появлению спокойно. Беременности – 0, роды – 0, медицинские аборт – 0.

Гинекологические заболевания – бесплодие I, сниженный овариальный резерв. Миома матки малых размеров. Лечение без эффекта в течение 2 лет, предстоящая третья попытка ЭКО. Эрозия шейки матки, диатермоэлектрокоагуляция в 2005 г. Инфекции, передаваемые половым путем, – кандидоз, неоднократно получала лечение. Длительное время принимала комбинированные оральные контрацептивы с целью предохранения от беременности.

Сексологический анамнез. Интерес к мальчикам появился в 15 лет, нравилось общение, совместная деятельность, общие спортивные игры. Эротическое фантазирование – с 15 лет, после прочтения описания эротических сцен в художественной литературе, которой увлекалась с детства. В фантазиях представляла себя в роли героини. Среди окружающих сверстников выделяла некоторых юношей, которым симпатизировала, общение имело дружеский характер, без эротических контактов.

В 21 год к ней проявил интерес однокурсник, появилась взаимная влюбленность, сопровождалась ухаживанием, поцелуями, объятиями. Расставание произошло по его инициативе в связи с отказом с ее стороны от интимной близости, так как половую жизнь планировала начать после заключения брака.

Половую жизнь ведет с 25 лет, в браке, муж на 2 года старше, испытывала сильное эротическое влечение. Внебрачные половые связи отрицает. Впервые оргазм испытала при интимной близости в 25 лет в течение 1 мес после начала половой жизни, оргастичность высокая, до 75%, до 38 лет. Аутоэротические действия отрицает.

Соматический статус. Рост – 171 см, вес – 60 кг, индекс массы тела – 21,1. Молочные железы сформированы правильно. Оволосение лобка по женскому типу, гипертрихозов нет.

Телосложение нормостеническое. Консультация невролога: неврологические заболевания не выявлены. Консультация терапевта: хронический гастрит в стадии ремиссии. Консультация эндокринолога: эндокринные заболевания не выявлены. Гормональное исследование: антимюллеров гормон – 0,14 нг/мл, фолликулостимулирующий гормон – 17,25 мМЕ/мл, лютеинизирующий гормон – 5,92 мЕд/мл, эстрадиол – 60 пг/мл, тиреотропный гормон – 2,29 мЕд/л, дегидроэпиандростерон-сульфат – 6,5 нг/мл, пролактин – 226 мМЕ/л, кортизол – 219 нм/л.

Психический статус. Сообщает, что находится в Центре Кулакова, правильно называет дату беседы, в собственной личности ориентирована правильно. Выглядит соответственно возрасту, опрятна, одета в офисное платье, волосы длинные, убраны в хвост. На лице легкий макияж. С готовностью идет на контакт. Отвечает в рамках заданного вопроса. Фон настроения сниженный. Мимика, пантомимика сдержанные, соответствуют теме беседы. Зрительный контакт активно поддерживает. Речь модулированная, несколько экспрессивная. Жалобы высказывает спонтанно, фиксируется на них. Многоречива, старается пояснить свои слова, поступки, решения, чтобы быть правильно понятой. Часто извиняется, оправдывается.

Рассказывает, что никогда не могла сделать жизненный выбор в соответствии со своими желаниями, из-за чего, несмотря на прошедшие годы, испытывает беспокойство: не смогла выбрать направление учебы и профессию по интересам, так как в родительской семье решили, что она сможет обеспечить всем финансовое благополучие, сделав иной

выбор; не настояла на своевременном рождении ребенка, согласившись с позицией мужа. Высказывает упреки в адрес близких косвенно, поясняя обстоятельства, сразу начинает винить себя в обстоятельствах жизни. На работе старается наладить особые отношения с непосредственными руководителями, добиться их расположения, в этом случае чувствует себя спокойнее, более защищенной.

Описанные жалобы беспокоят 1,5 года, появились после второй попытки ЭКО, когда на фоне «переживаний неудачи» снизилось настроение, появились мысли о собственной несостоятельности, бесперспективности лечения, упущенном времени, самообвинение и самоуничижение.

Сообщает о появившемся беспокойстве в связи с желанием отцовства у мужа и неудачами лечения бесплодия, чувствует себя несостоятельной. Рассказывает, что при любых предложениях врачей, попытках ЭКО воодушевляется, «начинает верить в успех», а при неудаче испытывает разочарование, снижается фон настроения, снова проявляются тревожные опасения неэффективности и бесперспективности лечения, тревога за будущее.

Спонтанно предъявляет жалобы на сексуальное функционирование, появившиеся сексуальные нарушения, которые очень тягостны, вызывают беспокойство. Фиксирована на своих переживаниях, переключается с трудом. Свои переживания критически осмысляет.

Опросники и шкалы, использованные в работе:

- Индекс женской сексуальной функции (ИЖСФ)/Female Sexual Function Index (FSFI) [1].
- Шкала сексуального дистресса у женщин/The Female Sexual Distress Scale-Revised (FSDS-R) [2].
- Шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина/The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [3].
- Опросник депрессивной симптоматики Бека/Beck Depression Inventory [4].
- Торонтская алекситимическая шкала/Toronto Alexithymia Scale (TAS-26) [5].
- Шкала ангедонии Снайта–Гамильтона/Snaith–Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) [6].

Результаты экспериментального психологического исследования: общий балл по ИЖСФ составил 25,6 – сниженное психосексуальное функционирование, низкие показатели по доменам «желание/влечение» – 3,7, «возбуждение» – 4,0, «оргазм» – 3,9, «удовлетворенность» – 3,5; по Шкале сексуального дистресса у женщины выявлен повышенный уровень сексуального дистресса – 17 баллов; по Шкале реактивной и личностной тревожности Спилбергера–Ханина выявлен повышенный уровень личностной (39 баллов) и ситуативной (42 балла) тревожности; по шкале Бека – депрессия легкой степени выраженности – 16 баллов; по Торонтской алекситимической шкале зафиксирован пограничный уровень алекситимии – 73 балла; по Шкале ангедонии Снайта–Гамильтона зафиксированы проявления ангедонии – 6 баллов.

Обсуждение

При клинической оценке состояния пациентки установлено наличие относительно в равной степени выраженных симптомов тревоги и депрессии в виде сниженного настроения, тревожности, субъективного дистресса, тревожного ожидания неудачи, мыслей о собственной несостоятельности, бесперспективности лечения, упущенном времени, самообвинения и самоуничижения, беспокойства о будущем.

Данное состояние возникло на фоне стрессовой ситуации, связанной с неудачей второй программы вспомогательных репродуктивных технологий, и сохраняется в течение 1,5 лет на фоне продолжающегося лечения и подготовки к

следующей программе ЭКО. Таким образом, прослеживается четкая взаимосвязь стрессовых обстоятельств и появления у пациентки тревожной и депрессивной симптоматики.

Личностные особенности пациентки представлены страхом конфронтации, потери значимых лиц, потребностью в одобрении, трудностями в отстаивании своих интересов, с принятием ответственности. Однако пациентка была адаптирована как во время учебы в вузе, так и впоследствии на работе, а также в семье. Это позволяет определить личностные черты как акцентуацию по зависимому типу.

Нарушения сексуальной функции у пациентки представлены снижением сексуального влечения, трудностями сексуального возбуждения и снижением оргастичности при половых контактах. Данное состояние может определяться в связи с ангедонией как часть депрессивного симптомокомплекса.

На основании сказанного диагноз может быть сформулирован как расстройство адаптации, смешанная тревожно-депрессивная реакция (F43.22). Акцентуация личности по зависимому типу. Сниженное сексуальное влечение (F52.0). Гипооргазмия (F52.3). Миома матки малых размеров (D25). Бесплодие 1-й степени, снижение овариального резерва (N97.1). Предстоящее ЭКО – третье.

Лечебная тактика

Проведены сбор анамнеза, клиническая, информационная и психотерапевтическая беседа. Пациентке разъяснены психологические реакции, ассоциированные с бесплодием. Проведена сексологическая беседа, направленная на десенсибилизацию сверхценного отношения к своим проблемам и дезактуализацию аутодеструктивных психологических установок, даны рекомендации по сексуальной терапии. Предложено участие в исследовании, получено информированное согласие.

Проведено психодиагностическое исследование, затем случайным образом пациентка отобрана для психокоррекции в групповом формате. Количество участников в терапевтической группе составляло 5–7 человек. Психотерапевтическое вмешательство содержало 10 сеансов, проводилось в течение 2 нед.

Курс психокоррекции включал психотерапевтическую беседу в группе в рамках краткосрочной рациональной и когнитивно-поведенческой терапии. После этого проводились психотерапевтические процедуры, которые включали дыхательные техники для расслабления (диафрагмальное дыхание, полное дыхание), гетеротренинг с отработкой навыков релаксации. На завершающем этапе проводился сеанс неосознаваемой аудиовизуальной психокоррекции, использовалась унифицированная программа А-ВПК.

Психотерапевтические беседы были тематическими. В течение 5 групповых психокоррекционных занятий проводились разъяснения, убеждения и косвенное внушение, направленные на исправление иррациональных суждений и представлений относительно себя, своего состояния и причин infertility. На сеансе разъяснялись основные механизмы (биологические, психологические, социальные), влияющие на репродуктивный процесс.

На основе научных данных и логики производились целенаправленное разубеждение в ошибочных толкованиях причин бесплодия и переоценка прогностического будущего (тревожных ожиданий и неоправданных опасений), что приводило к постепенному положительному сдвигу психофизиологического состояния.

В течение последующих 5 психотерапевтических сеансов в группе проводились образовательная сексологичес-

кая беседа, информирование о нормах, реалиях, значении и роли половой жизни для гармонизации семейно-сексуальных отношений. На основе научных данных и логики производилось целенаправленное разубеждение в ошибочных толкованиях причин снижения психосексуального функционирования в паре, появления психосексуальных дисфункций. Проводилось информирование о приемах сексуальной терапии. Сексологическая беседа имела цель сформировать положительную лечебную перспективу, психосексуальную адаптацию в паре. Проведено клинико-динамическое наблюдение.

По завершении курса психотерапии жалобы у пациентки в значительной степени дезактуализировались, тревожность снизилась, фон настроения повысился. Психосексуальное функционирование в паре улучшилось.

В ходе психокоррекционной программы в групповом формате уровень психосексуального функционирования по опроснику ИЖСФ повысился (общий балл – 26,9), уровень сексуального дистресса снизился по Шкале сексуального дистресса у женщин до нормативных значений (10 баллов), уровень личностной (35 баллов) и ситуативной (38 баллов) тревожности снизился, по шкале Бека депрессия отсутствовала (12 баллов). Через 1 мес после психокоррекции результат сохранялся.

Удовлетворенность проведенным психокоррекционным вмешательством оценена пациенткой по 5-балльной шкале на 5.

В дальнейшем при подготовке к ЭКО осуществлялась индивидуальная психокоррекция.

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. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information.

Литература/References

1. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000;26(2):191-208. DOI:10.1080/009262300278597
2. Derogatis LR, Rosen R, Leiblum S, et al. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther.* 2002;28(4):317-30. DOI:10.1080/00926230290001448
3. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учеб. пособ. Под ред. Д.Я. Райгородского. Самара: БАХРАХ-М, 2001 [Prakticheskaja psikhodiagnostika. Metodiki i testy: ucheb. posob. Pod red. DJa Raigorodskogo. Samara: BAKhRAKh-M, 2001 (in Russian)].
4. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4(6):561-71. DOI:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
5. Taylor GJ, Ryan D, Bagby RM. Toward the development of a new self-report alexithymia scale. *Psychother Psychosom.* 1985;44(4):191-9. DOI:10.1159/000287912
6. Ameli R, Luckenbaugh DA, Gould NF, et al. SHAPS-C: the Snaith-Hamilton pleasure scale modified for clinician administration. *PeerJ.* 2014;2:e429. DOI:10.7717/peerj.429

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU