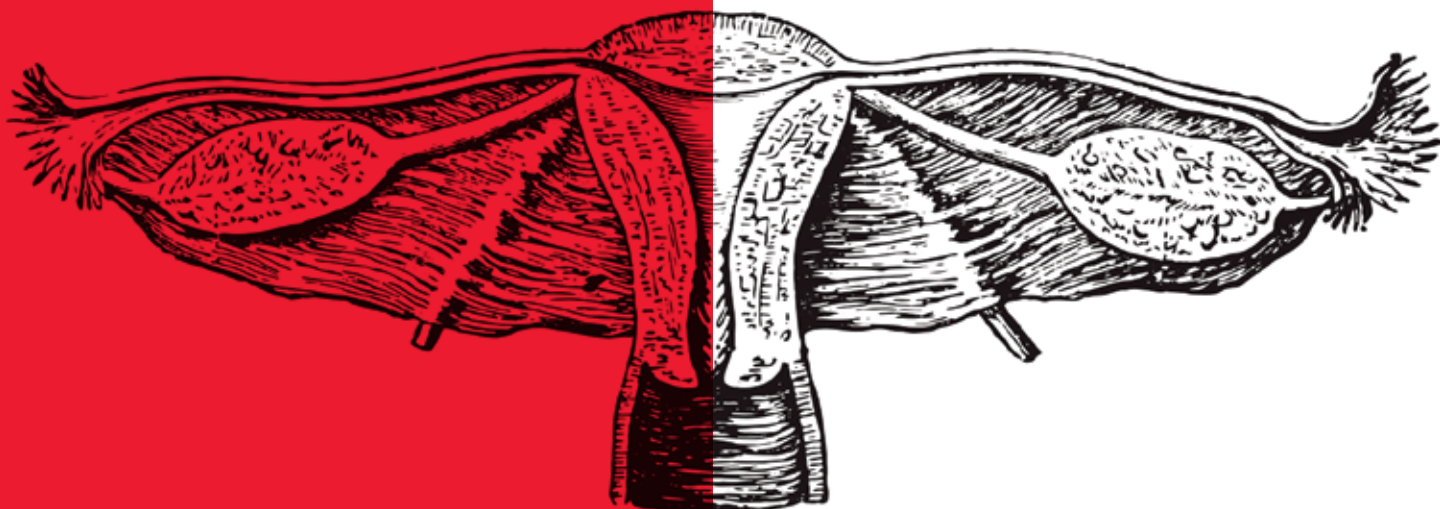


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **24** **ТОМ 18**
2022



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ №2

Безопасный и эффективный метод подготовки шейки матки и индукции родов с применением вагинальной вставки динопростона

12

Коррекция уровня витамина D в качестве таргетной терапии наружного генитального эндометриоза

24

Школа-интенсив клинического мышления: актуальные вопросы диагностики, методов исследования и лечения пациенток с вульвовагинальными симптомами

48



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Цервидил®

ДИНОПРОСТОН

система вагинальная
терапевтическая, пессарий

Контроль на кончиках ваших пальцев



Для подготовки шейки матки и индукции родовой деятельности

Торговое название: Цервидил, 10 мг, система вагинальная терапевтическая

Международное непатентованное название: динопростон

Лекарственная форма: система вагинальная терапевтическая (СВТ)

Фармакотерапевтическая группа: родовой деятельности стимулятор

– простагландин Е2 аналог синтетический

Код АТХ: G02AD02

Показания к применению:

Стимуляция созревания шейки матки у беременных в возрасте от 18 лет и старше при сроке гестации ≥ 37 недель, при наличии медицинских или акушерских показаний для индукции родовой деятельности.

Режим дозирования:

Препарат Цервидил следует применять только под контролем лечащего врача, имеющего соответствующую специализацию. СВТ вводят в верхнюю часть заднего свода влагалища. Систему следует извлечь через 24 ч независимо от степени созревания шейки матки. Не ранее чем через 30 минут после извлечения СВТ рекомендуется вводить окситоцин.

Способ применения:

СВТ Цервидил необходимо достать из морозильной камеры непосредственно перед введением. Не требует предварительного размораживания! Рекомендуется вводить в задний свод влагалища. Не следует заправлять конец ленты во влагалище. После введения системы женщина должна оставаться в лежачем положении на спине в течение 20–30 минут. Извлечение произвести быстро и легко, потянув за хвостовую часть (ленту для извлечения). Необходимо извлечь СВТ для прерывания поступления динопростона, когда созревание шейки матки считается полным или по следующим причинам:

- Начало родовой деятельности
- Самопроизвольный разрыв плодных оболочек или амниотомия
- Признаки гиперстимуляции или гипертонических сокращений матки
- Признаки дистресса плода
- Тошнота, рвота, артериальная гипотензия или тахикардия у матери
- Не менее, чем за 30 минут до начала внутривенной инфузии окситоцина

Противопоказания:

- Гиперчувствительность к динопростону или к любому из вспомогательных веществ препарата
- Начало родовой деятельности
- Если ранее был введен окситоцин или другие стимуляторы родовой деятельности
- Предложение плаценты или вагинальное кровотечение неясной этиологии во время настоящей беременности
- Длительные сильные сокращения матки
- Хирургические вмешательства на матке в анамнезе
- Клинически и анатомически узкий таз
- Неправильное предлежание плода
- Подозрения или клинические проявления признаков дистресс-синдрома плода
- Обширные хирургические вмешательства в анамнезе или разрыв шейки матки
- Воспалительные заболевания органов малого таза

Особые указания и методы предосторожности:

См. полную инструкцию к применению

Срок годности: 3 года

Условия хранения: хранить в морозильной камере при температуре от -25°C до -10°C в оригинальной упаковке (саше в картонной пачке)

Литература: Инструкция по применению препарата Цервидил Рег. Уд.№ЛП-000106 от 24.12.2020.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Ферринг Фармасетиалэз»

115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52 стр. 4

Тел: (495) 287-0343; факс: (495) 287-0342

E-mail: info@ferring.ru; сайты: ferring.com, akusheronline.ru

На правах рекламы

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 24.
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Акушерство и гинекология»
О. ГОРШКОВА
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 24.
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Obstetrics and Gynecology’
O. GORSHKOVA
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry E. KARATEEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректоры Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. FROLOVA, N. RAMOS

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Correctors Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ,

Print run of 20 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, Н.С. КУЗЬМИНА, А.С. КАЛУГИНА,
С.Ю. КРУГЛОВ, А.Г. ГРАМАТИКОВА, А.Б. ГАБДУЛЛА,
Е.С. КУЛЬНЕВА
Влияние хирургического лечения эндометриом яичников
на состояние овариального резерва
у пациенток с бесплодием 6
- Н.Ю. САКВАРЕЛИДЗЕ, С.Г. ЦАХИЛОВА, Ф.А. ПАЕНДИ
Прогностические предикторы эффективности
и безопасности использования вагинальной вставки
динопростона в подготовке шейки матки к родам 12
- В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, Е.В. ФРЕДЕРИКС, М.Д. ЛЕОНОВА,
Ю.Г. СОЛЕНКОВА
Опыт комплексной оценки состояния плода
в родах 16
- А.Г. ЯЩУК, Р.А. НАФТУЛОВИЧ, Г.Ю. БАТТАЛОВА,
Е.М. ПОПОВА, И.И. МУСИН
Опыт применения препарата Орцепол ВМ
в комплексной терапии у женщин с недержанием мочи 20

Обзор

- М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ, А.С. ДЕНИСОВА
Патогенетическое обоснование применения
колекальциферола в комбинированной терапии
наружного генитального эндометриоза 24

Лекции для врачей

- М.И. ЯРМОЛИНСКАЯ, А.С. РЕВЕНКО, А.С. ДЕНИСОВА
Наружный генитальный эндометриоз и риски малигнизации 30
- Е.В. СИБИРСКАЯ, И.В. КАРАЧЕНЦОВА,
Т.С. ПАНАСЕНКО
Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера 38
- В.В. НАСРЕДИНОВА, С.Г. ЦАХИЛОВА, Л.Б. ИВАНОВА
Рубец на матке после миомэктомии, выполненной
различными хирургическими способами.
Клинико-морфологические аспекты 44

Медицинский форум

- Вульвовагинальный дискомфорт: рациональная
тактика ведения с позиций клинических рекомендаций
и международных гайдлайнов 48
- Диагностика и патогенез вульвовагинальных инфекций
в современных реалиях. Лайфхаки от микробиолога 52

Contents

Clinical Studies

- V.F. BEZHENAR, N.S. KUZMINA, A.S. KALUGINA,
S.Yu. KRUGLOV, A.G. GRAMATIKOVA, A.B. GABDULLA,
Ye.S. KULNEVA
The Effect of Surgical Treatment of Ovarian Endometriomas
on the State of Ovarian Reserve in Patients
with Infertility
- N.Yu. SAKVARELIDZE, S.G. TSAKHILOVA, F.A. PAENDI
Predictive predictors of the efficacy and safety of using
the dinoprostone vaginal insert in preparing the cervix
for childbirth
- V.F. BEZHENAR, E.V. FREDERIKS, M.D. LEONOVA,
Yu.G. SOLENKOVA
Experience of a Comprehensive Assessment
of the Fetal Condition in Childbirth
- A.G. YASHCHUK, R.A. NAFTULOVICH, G.Yu. BATTALOVA,
Ye.M. POPOVA, I.I. MUSIN
Experience of Using the Drug Orcepol WM in Complex Therapy
in Women with Urinary Incontinence

Review

- M.I. YARMOLINSKAYA, A.S. DENISOVA
Pathogenetic justification for the use
of colecalciferol in the combination therapy
of genital endometriosis

Clinical Lectures

- M.I. YARMOLINSKAYA, A.S. REVENKO, A.S. DENISOVA
Malignancy Risk Associated with Genital Endometriosis
- E.V. SIBIRSKAYA, I.V. KARACHENTSOVA,
T.S. PANASENKO
Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser Syndrome
- V.V. NASREDINOVA, S.G. TSAKHILOVA, L.B. IVANOVA
Scar on the uterus after myomectomy performed
by various surgical methods. Clinical
and morphological aspects

Medical Forum

- Vulvovaginal Discomfort: Rational Tactics of Management from
the Standpoint of Clinical Recommendations and International
Guidelines
- Diagnosis and Pathogenesis of Vulvovaginal Infections in Modern
Realities. Life Hacks from a Microbiologist

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2022 ГОД

Второе полугодие

20 Сентября

XVI научно-практическая конференция
«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции. COVID-19»

30 Сентября

IV научно-практическая конференция
«Междисциплинарные аспекты инфекционных болезней у детей: дифференциальная диагностика и лечение инфекционных и неинфекционных заболеваний»

5-6 Октября

XX научно-практическая конференция с международным участием
«Современные проблемы педиатрии»

18 Октября

XIV научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы внутренних болезней (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, эндокринология и др.) по материалам международных конгрессов 2022 года»

9 Ноября

V Международная научно-практическая конференция в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
«Хронические патологические состояния в неврологии: реалии, перспективы и юридические аспекты»

17-18 Ноября

II научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы терапии: Сохраняя традиции Боткинской школы»

18 Ноября

VII научно-практическая конференция
«Современная гериатрия: проблемы и решения»

1-2 Декабря

XVII междисциплинарная научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы урологии и гинекологии» с симпозиумом «Проблемные вопросы бесплодного брака»

Реклама

Влияние хирургического лечения эндометриом яичников на состояние овариального резерва у пациенток с бесплодием

В.Ф. Беженарь, д.м.н., проф., Н.С. Кузьмина, А.С. Калугина, д.м.н., проф., С.Ю. Круглов, А.Г. Граматикова, А.Б. Габдулла, Е.С. Кульнева

Адрес для переписки: Наталья Сергеевна Кузьмина, dok.kuzmina@gmail.com

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Кузьмина Н.С., Калугина А.С. и др. Влияние хирургического лечения эндометриом яичников на состояние овариального резерва у пациенток с бесплодием. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (24): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-24-6-11

Актуальность. Эндометриоз яичников является одной из актуальных проблем при лечении пациенток с бесплодием. Вопросы влияния эндометриоза, а также хирургического лечения эндометриом на результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с бесплодием в последние годы неоднократно обсуждались в мировой литературе. Высказывается мнение о снижении овариального резерва после хирургического лечения эндометриоза яичников, однако известно и о негативном влиянии собственно эндометриоза на овариальный резерв. Стандартизированной тактики ведения пациенток с эндометриомой и бесплодием не существует. В каждом случае бесплодия при наличии эндометриоза яичников, особенно при сниженном овариальном резерве, необходим персонафицированный подход к выбору тактики лечения. Персонафицированный подход к преодолению бесплодия у данного контингента больных предполагает органосберегающее оперативное лечение в сочетании с гормонотерапией эндометриоза яичников и методами ВРТ.

Цель исследования – оценить влияние хирургического лечения эндометриом на качество ооцитов и эмбриогенез в программах ВРТ у пациенток с бесплодием.

Материал и методы. Показатели эмбриогенеза исследованы у 45 пациенток, ранее перенесших операцию по поводу односторонней эндометриомы яичника и получавших лечение методом ЭКО/ИКСИ. Больные были разделены на группы в зависимости от результатов лечения бесплодия. Всем участницам исследования выполнены протоколы ЭКО/ИКСИ с отдельным подсчетом антральных фолликулов в яичниках, отдельным забором яйцеклеток в маркированные чаши Петри, а также отдельным культивированием полученных после оплодотворения эмбрионов. Впоследствии было установлено, что группы обследованных больных сопоставимы по основным показателям овариального резерва: возрасту, уровню антимюллера гормона в сыворотке крови, количеству антральных фолликулов в яичниках ($p > 0,05$).

Результаты. В отличие от интактного яичника оперированный яичник характеризуется меньшим числом растущих фолликулов, полученных яйцеклеток и количеством эмбрионов ($p < 0,001$). Достоверные различия в количестве blastocyst высокого качества, происходящих из оперированного и интактного яичников, отсутствуют.

Ключевые слова: эндометриоз яичников, эндометриома, овариальный резерв, антимюллеров гормон, вспомогательные репродуктивные технологии



Актуальность

Эндометриоз считается одним из наиболее распространенных заболеваний, ассоциированных с бесплодием. Около 10% женщин репродуктивного возраста страдают эндометриозом. Среди пациенток с бесплодием частота выявления заболевания достигает 50% [1, 2]. Актуальность проблемы восстановления репродуктивной функции у больных эндометриозом обусловлена высокой распространенностью эндометриоза. Не случайно важной задачей остается создание максимально эффективной для восстановления фертильности тактики ведения пациенток с эндометриозом на фоне бесплодия [2, 3]. Высказываются мнения, что причиной достаточно низкой частоты восстановления фертильности при эндометриозе как в естественных циклах, после хирургических и медикаментозных методов лечения, так и с использованием программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является многофакторность процессов, приводящих к бесплодию у женщин с эндометриозом [4]. Сложное взаимодействие между генетическим профилем, гормональной активностью, менструальным циклом, воспалительными и иммунологическими факторами определяет фенотипическую картину эндометриоза [5].

До сих пор в литературе нет однозначных ответов на вопросы, каковы причины снижения овариального резерва при эндометриозе и насколько велико влияние хирургии яичников на снижение овариального резерва при эндометриозе.

J.Y. Kim и соавт., сравнив группы женщин, перенесших хирургическую резекцию эндометриом и зрелых кистозных тератом яичников, обнаружили, что уровни антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови до операции у женщин с тяжелым эндометриозом значительно ниже, чем у женщин с тератомами [6].

Имеется много противоречивых публикаций о потенциальном вреде как от наличия эндометриомы, так и от ее хирургического лечения для овариального резерва оперированного яичника [7, 8]. Результаты ряда исследований показали, что оперативная лапароскопия превосходит простую диагностическую лапароскопию по частоте спонтанной беременности [2, 9–11]. Результаты двух исследований не продемонстрировали различия в показателях беременности между оперированными и интактными эндометриомами перед ЭКО [12, 14]. Нет однозначных доказательств и по поводу удаления эндометриом до ЭКО. В доступной литературе не учитывается размер эндометриомы и вопрос удаления крупных эндометриом перед ЭКО рассматривается индивидуально для предотвращения перфорации эндометриомы и обеспечения лучшего доступа для извлечения ооцитов [15–18].

Цель исследования – оценить степень влияния наличия эндометриомы яичника и ее хирургического лечения на количество фолликулов, качество ооцитов и эмбрионов, полученных в программах ВРТ, у больных, имевших в анамнезе хирургическое лечение по поводу односторонней эндометриомы.

Материал и методы

Для оценки влияния хирургического лечения эндометриом на количество фолликулов, качество ооцитов и количество эмбрионов, полученных в программах ВРТ, была сформирована группа из 45 пациенток, которым ранее проводилось хирургическое лечение по поводу односторонней эндометриоидной кисты яичника. Возраст женщин, включенных в протокол ЭКО/ИКСИ, составил 28–43 года (средний возраст – 33 (30; 36) года). Длительность бесплодия варьировала от одного до 12 лет (в среднем 3 (2; 6) года). 27 (60%) из 45 пациенток имели первичное, а 18 (40%) – вторичное бесплодие. В анамнезе 18 пациенток с вторичным бесплодием имели место следующие исходы предыдущих беременностей: потери беременности на ранних сроках – 9 (50%), роды – 6 (33%), искусственное прерывание беременности на сроке до 12 недель беременности – 3 (17%) пациентки. Уровень АМГ в сыворотке крови у исследуемых пациенток составил 1,8 (2,8; 4,2) нг/мл, сывороточного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) – 7,9 (4,2; 9,8) МЕ/л. При выполнении циклов ЭКО/ИКСИ ведение больных осуществлялось в соответствии со стандартным клиническим протоколом [19]. Данные о наличии в анамнезе операций по поводу эндометриомы одного из яичников получены из выписных эпикризов с протоколами оперативных вмешательств и результатами гистологического исследования, подтвердившими наличие эндометриоидной кисты яичника. За месяц до назначения контролируемой овариальной стимуляции яичников пациенткам выполнялись ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с подсчетом количества антральных фолликулов в яичниках, стандартное общеклиническое и гормональное обследование. Режим и доза гонадотропинов подбирались индивидуально в зависимости от возраста, уровня ФСГ сыворотки крови на третий день менструального цикла, уровня АМГ сыворотки, ультразвукового подсчета числа антральных фолликулов, а также результатов предшествовавших циклов стимуляции.

Пункцию фолликулов правого и левого яичников выполняли отдельно с размещением пунктата в маркированных («оперированный яичник» и «интактный яичник») чашках Петри. Подсчет полученных яйцеклеток и оценку эмбрионов также осуществляли отдельно. Качество эмбрионов анализировали на основании степени их фрагментации. К эмбрионам высокого качества относили типы А и В. Эмбрионы культивировали в индивидуальных каплях на одноступенчатой среде CSM (Irvine) при сниженной концентрации O₂ 5% в условиях инкубатора PLANER (Origio, Дания) до пятого-шестого дня развития (рис. 1). Оценку оплодотворения проводили через 18 часов после процедуры ЭКО или ИКСИ, оценку дробления – на второй и третий день культивирования. Эмбрионы для переноса или криоконсервации отбирали на пятый день развития по морфологическим критериям Гарднера: тип А – эмбрион отличного качества без ануклеарных (безъядерных) фрагментов (4А), тип В – эмбрион хорошего качества с содержанием ануклеарных фрагментов до 20% (4В).

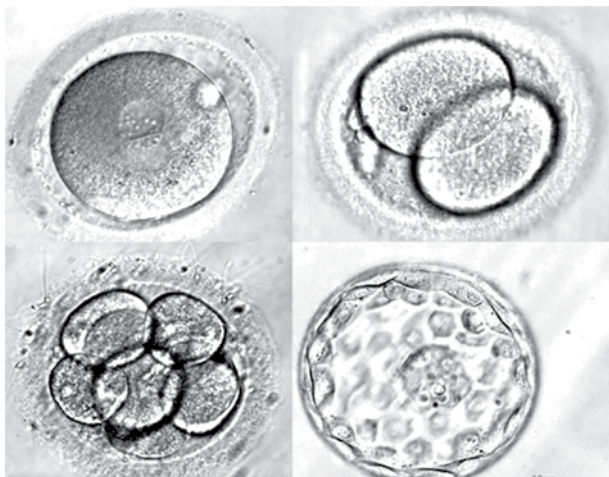


Рис. 1. Микрофотография последовательных стадий развития эмбрионов

Основные клинические, анамнестические, а также статистические данные представлены в табл. 1. Среднее число фолликулов в интактном яичнике составило $8,91 \pm 3,35$, в оперированном – $6,51 \pm 2,75$, медианные значения 7 (4; 8) и 9 (6; 10) соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2). Среднее количество полученных яйцеклеток из оперированного ранее яичника составило $3,51 \pm 2,4$, значение медианы 4 (2; 5), из интактного яичника – $4,96 \pm 2,7$, медиана 5 (3; 6), что значимо меньше ($p < 0,001$).

При анализе полученных данных выявлено достоверное негативное влияние эндометриомы яичника на овариальный резерв, оцененный по количеству антральных фолликулов в яичнике и яйцеклеток, полученных из оперированного и интактного яичников при стимуляции овуляции и пункции.

Общее число полученных эмбрионов из пораженных и интактных яичников составило 48,9 и 51,1% соответственно, общее число эмбрионов незначительно превышало таковое из интактного яичника. Среднее число полученных эмбрионов первого и второго типа из оперированного яичника составило $1,62 \pm 1,4$, медиана 2 (1; 3), из интактного яичника – $2,0 \pm 1,35$, медиана 2 (1; 3). Статистически значимой разницы между полученными результатами из оперированного и интактного яичников не установлено.

В данном исследовании общее число эмбрионов было несколько выше в интактном яичнике. Отсутствие разницы между количеством высококачественных эмбрионов, полученных из интактного и оперированного ранее яичника, свидетельствует о том, что на качество эмбрионов наличие эндометриомы и/или хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников не оказывают существенного негативного влияния.

В течение года беременность наступила у 23 (51,1%) из 45 женщин, у 22 (48,9%) беременность не наступила ($p > 0,05$). В зависимости от исходов циклов ЭКО/ИКСИ 45 женщин были разделены на две группы. В первую группу вошли 23 (51%) пациентки, у которых в ходе лечения наступила беременность,

Таблица 1. Основные клинические, анамнестические и статистические данные пациенток, включенных в исследование

Показатели	M ± SD	95% ДИ	Me (Q1; Q3)	P-value
Возраст, лет	33,16 ± 4,11	31,92–34,39	33 (30; 36)	0,108
Диаметр кисты, см	3,4 ± 0,96	3,11–3,69	3 (3; 4)	< 0,001
Бесплодие, лет	4,31 ± 3,17	3,36–5,26	3 (2; 6)	0,001
АМГ, нг/мл	3,89 ± 6,4	1,97–5,81	1,8 (2,9; 4,2)	< 0,001
Число фолликулов в яичнике с эндометриозом	6,51 ± 2,75	5,68–7,34	7 (4; 8)	< 0,001
Число фолликулов в интактном яичнике	8,91 ± 3,35	7,9–9,92	9 (6; 10)	0,004
Число яйцеклеток из оперированного яичника	3,51 ± 2,44	2,78–4,24	4 (2; 5)	0,035
Число яйцеклеток из интактного яичника	4,96 ± 2,74	4,13–5,78	5 (3; 6)	0,026
Число эмбрионов типа А и В из оперированного яичника	1,62 ± 1,4	1,20–2,04	2 (1; 2)	< 0,001
Число эмбрионов типа А и В из интактного яичника	2,0 ± 1,35	1,49–2,51	2 (1; 2)	< 0,001

Примечание. M – среднее значение показателя. SD – стандартная ошибка среднего. ДИ 95% – 95%-ный доверительный интервал. Me – медиана. Q1 и Q3 – верхний и нижний квартили. p – уровень значимости проверки на нормальность распределения, критерий Шапиро – Уилка.

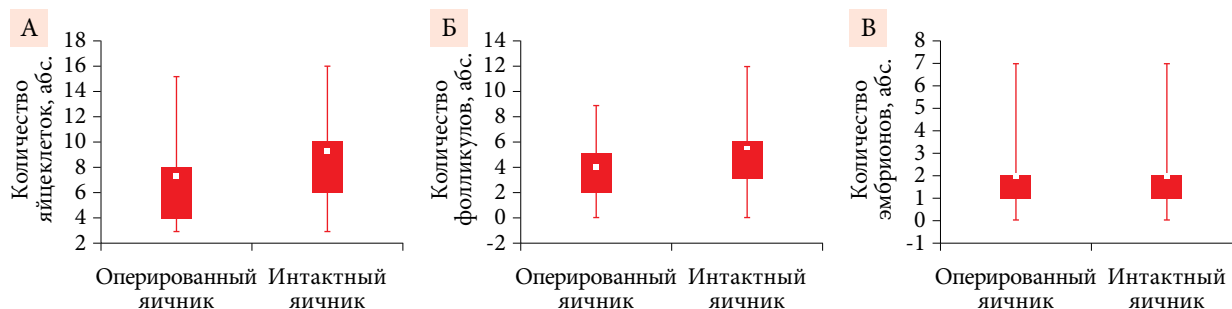


Рис. 2. Диаграмма размаха количества фолликулов (А), яйцеклеток (Б) и эмбрионов (В), полученных из яичника, оперированного по поводу эндометриоза, и интактного яичника



во вторую – 22 (49%) женщины, у которых беременность не наступила. Из 23 пациенток первой группы беременность завершилась родами у 16 (69%), у 7 (31%) произошла потеря беременности на ранних сроках (до 12 недель).

Проанализирована зависимость исходов ЭКО-ИКСИ-циклов от возраста пациенток, уровня сывороточного АМГ и диаметра кисты яичника во время предшествующего хирургического лечения. Сравнительные данные пациенток двух групп представлены в табл. 2. Из данных, представленных в табл. 2, следует, что между группами пациенток с наступившей беременностью (первая группа) и пациенток, у которых беременность не наступила (вторая группа), нет значимых различий по возрасту ($p = 0,47$), количеству лет бесплодия ($p = 0,06$), уровню АМГ в сыворотке крови ($p = 0,23$), диаметру кисты яичника во время хирургического лечения ($p = 0,57$).

Проведен анализ зависимости исходов циклов ЭКО/ИКСИ от группы препаратов для гормонотерапии, которую пациентки получали до вступления в программы ВРТ (табл. 3).

В исследовании значимой зависимости исхода лечения бесплодия от типа гормональных препаратов не обнаружено ($p = 1,0$, хи-квадрат).

В настоящее время исследование продолжается.

Обсуждение

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что наличие эндометриоза и хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников не оказывают достоверного негативного влияния на качество эмбрионов, полученных в программах ВРТ. При сравнительном исследовании между blastocystami хорошего и отличного качества, полученными из яичника, оперированного по поводу эндометриоза, и интактного яичника, статистически значимая разница отсутствует. Однако хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников у пациенток с бесплодием значительно снижает количество антральных фолликулов и ооцитов, полученных из оперированного яичника, и соответственно ухудшает показатели лечения бесплодия с помощью ВРТ. Лапароскопическая цистэктомия эндометриом яичников снижает овариальный резерв у пациенток с бесплодием. При этом наблюдается значимое изменение уровня АМГ, ФСГ и количества антральных фолликулов в оперированном яичнике.

По данным литературы, существует множество контраверсий по поводу необходимости хирургического лечения эндометриоза яичников перед использованием программ ВРТ у женщин с бесплодием. Однозначного мнения о влиянии оперативного лечения на исходы ВРТ не существует.

Несомненно, хирургическое лечение необходимо при наличии болевого синдрома [20]. А. Garsia-Velasco и Е. Somigliana (2009) предложили использовать определенные маркеры для определения необходимости хирургического лечения перед применением методов ВРТ. По мнению авторов, хирургическое лечение обязательно:

Таблица 2. Результаты сравнения основных показателей в группах пациенток с наступившей (первая группа) и наступившей (вторая группа) беременностью

Показатели	Первая группа (n = 22) Me (Q1; Q3)	Вторая группа (n = 23) Me (Q1; Q3)	Критерий Манна – Уитни, p
Возраст, лет	32 (29; 36)	33,50 (30; 36)	0,467
АМГ, нг/мл	1,65 (0,34; 3,20)	1,90 (1,10; 4,90)	0,238
Длительность бесплодия, лет	1,40 (0,5; 2,10)	1,85 (0,88; 3,8)	0,062
Диаметр кисты яичника, см	4 (3; 4)	3 (3; 4)	0,570

Таблица 3. Исходы лечения бесплодия с применением программ ВРТ у пациенток после использования гормонотерапии в послеоперационном периоде

Исход лечения	Агонисты ГнРГ	Прогестины	КОК	Всего
Беременность не наступила	17	3	2	22
Беременность наступила	18	3	2	23
Всего	35	6	4	45

Примечание. ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон. КОК – комбинированные оральные контрацептивы.

- ✓ при быстром росте эндометриомы и наличии подозрительных включений внутри капсулы кисты при УЗИ;
- ✓ болевом синдроме;
- ✓ предполагаемом риске разрыва кисты во время беременности;
- ✓ невозможности доступа к фолликулам в здоровой яичниковой ткани во время пункции.

Следует также обратить внимание на важный момент при выборе тактики ведения пациенток, в анамнезе которых имеет место хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников. Назначая лечение таким больным, предпочтение следует отдавать консервативным методам. Кроме того, необходимо максимально минимизировать любые факторы риска в отношении кровоснабжения яичников и сохранить нормальную овариальную ткань [21, 22].

В литературе содержится немало аргументов против хирургического лечения эндометриоза яичников перед использованием ВРТ. По крайней мере это относится к хирургической эксцизии стабильных (не имеющих быстрого роста и подозрительных включений по данным УЗИ) эндометриом небольших размеров [23, 24]. Согласно имеющимся данным, у больных, оперированных независимо от диаметра кисты, в 50% случаев снижена ответная реакция на стимуляцию гонадотропинами в оперированном яичнике, в 13% случаев в этом яичнике отсутствует рост фолликулов [25].

В метаанализе L. Muzzii и соавт. (2014) показано, что при подсчете числа антральных фолликулов в оперированном и интактном яичниках число фолликулов в пораженном яичнике значительно ниже [26].

Согласно результатам двух контрастных исследований, число наступивших беременностей у пациенток, которым выполнены хирургическое лечение и ВРТ, значительно выше, чем у больных, которым выполнено только хирургическое лечение либо только ВРТ или лечение не проводилось [27, 28].

Заключение

Как известно, сегодня не существует способов, позволяющих радикально излечить эндометриоз. Нет и универсального или однозначного стандартизованного подхода, идеально подходящего для всех больных. У пациенток с бесплодием и эндометриозом яичников, особенно на фоне сниженного овариального резерва, крайне важен персонализированный подход к выбору метода лечения. План лечения должен быть строго индивидуальным с учетом возраста, состояния овариального резерва, стадии эндометриоза, длительности бесплодия, хирургического анамнеза, наличия мужского фактора бесплодия. Вопрос хирургического лечения эндометриом необходимо тщательно анализировать, поскольку не исключены потенциальное снижение овариального резерва и ухудшение репродуктивных исходов. Имеющиеся на сегодняшний день доказательства не подтверждают необходимость удаления мелких эндометриом, поскольку это не влечет за собой улучшение исходов в лечении бесплодия. В большинстве случаев во время хирургического лечения предпочтительна энуклеация капсулы эндометриомы, а не коагуляция или вапоризация капсулы кисты. При этом электрохирургия должна быть сведена к минимуму во избежание дополнительной термической травмы овариальной ткани. У больных со сниженным овариаль-

ным резервом хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников целесообразно проводить методом цистэктомии с максимально бережным отношением к ткани яичника. Интраоперационный гемостаз предпочтительно осуществлять без использования хирургических энергий, чтобы не допустить дополнительной термической травмы овариальной ткани, с помощью современных гемостатических матриц [29].

Особого отношения требуют пациентки с билатеральными эндометриомами, а также больные, имеющие в анамнезе хирургические вмешательства на яичниках. В этих случаях необходим персонализированный подход с консультацией репродуктолога и хирурга. При сниженном овариальном резерве и наличии эндометриомы оценивают очередность вмешательств – хирургия или забор ооцитов.

В практической работе важно помнить об основных моментах, связанных с преодолением бесплодия у пациенток с эндометриозом. Речь, в частности, идет о максимально бережном отношении к ткани яичника во время хирургического лечения с целью сохранения овариального резерва, уменьшении риска рецидивов своевременным и полноценным назначением гормонотерапии, отказе от повторных операций на яичниках, своевременном направлении женщин с эндометриозом в центры ВРТ. ❀

Литература

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / под ред. Л.В. Адамян. М., 2013.
2. Kundu S., Wildgrube J., Schippert C. Supporting and Inhibiting factors when coping with endometriosis from the patients' perspective. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015; 75 (5): 462–469.
3. Беженарь В.Ф., Ярмолинская М.И., Байлюк Е.Н. и др. Сравнение эффективности различных схем гормонотерапии после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2015; 21 (4): 89–98.
4. Lee D., Kim S.K., Lee J.R., Jee B.C. Management of endometriosis-related infertility: considerations and treatment options. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2020; 47 (1): 1–11.
5. Filip L., Duică F., Prădatu A., et al. Endometriosis associated infertility: a critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches *medicina (Kaunas).* 2020; 56 (9): 460.
6. Kim J.Y., Jee B.C., Suh C.S., Kim S.H. Preoperative serum anti-Mullerian hormone level in women with ovarian endometrioma and mature cystic teratoma. *Yonsei Med. J.* 2013; 54: 921–926.
7. Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. *Проблемы репродукции.* 2017; 23 (S3): 516–560.
8. Ярмолинская М.И. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие. Учебное пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2013: 64.
9. Marcoux S., Maheux R., Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 217–222.
10. Duffy J.M., Arambage K., Correa F.J., et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 4: CD011031.
11. Hart R.J., Hickey M., Maouris P., Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 2: CD004992.
12. Giudice L.C., Evers Johannes L.H., Healy D.L. *Endometriosis: science and practice.* Wiley-Blackwell. 2012: 581.
13. Urman B., Alper E., Yakin K., et al. Removal of unilateral endometrioma is associated with immediate and sustained reduction in ovarian reserve. *Reprod. Biomed. Online.* 2013; 2: 212–216.
14. Tsoumpou I., Kyrgiou M., Gelbaya T.A., Nardo L.G. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2009; 92 (1): 75–87.
15. Benschop L., Farquhar C., van der Poel N., Heineman M.J. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 11: CD008571.
16. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2012; 98 (3): 591–598.



17. Goodman L.R., Goldberg J.M., Flyckt R.L., et al. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215 (5): 589.e1–589.e6.
18. Hart R.J., Hickey M., Maouris P., Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomas. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 2: CD004992.
19. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
20. Elter K., Oral E. Surgical treatment before assisted reproductive technologies. *Semin. Reprod. Med.* 2014; 32 (4): 253–261.
21. Garsia-Velasco A., Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum. Reprod.* 2009; 24 (3): 496–501.
22. Tang Y., Chen S.L., Chen X., et al. Ovarian damage after laparoscopic endometrioma excision might be related to the size of cyst. *Fertil. Steril.* 2013; 100 (2): 464–469.
23. Somigliana E., Ragni G., Benedetty F., et al. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cyst significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF-cycles. *Hum. Reprod.* 2003; 18 (11): 2450–2453.
24. Somigliana E., Benaglia L., Viganò P., et al. Surgical measures for endometriosis-related infertility, a plea for research. *Placenta.* 2011; 32 (Suppl 3): S238–S242.
25. Benaglia L., Somigliana E., Vighi V., et al. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Reprod.* 2010; 25 (3): 678–682.
26. Muzii L., Luciano A.A., Zupi E., Panici P.B. Effect of surgery for endometrioma on ovarian function: a different point of view. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2014; 21 (4): 531–533.
27. Opoien H.K., Fedorcsak P., Byholm T., Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod. BioMed Online.* 2011; 23 (3): 389–395.
28. Barri P.N., Coroleu B., Tur R., et al. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach. *Reprod. BioMed Online.* 2010; 21 (2): 179–185.
29. Tanprasertkul C., Ekarattanawong S., Sreshthaputra O., et al. Impact of hemostasis methods, electrocoagulation versus suture, in laparoscopic endometriotic cystectomy on the ovarian reserve: a randomized controlled trial. *J. Med. Assoc. Thai.* 2014; 97 (8): 177–189.

The Effect of Surgical Treatment of Ovarian Endometriomas on the State of Ovarian Reserve in Patients with Infertility

V.F. Bezhenar, PhD, Prof., N.S. Kuzmina, A.S. Kalugina, PhD, Prof., S.Yu. Kruglov, A.G. Gramatikova, A.B. Gabdulla, Ye.S. Kulneva

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Natalya S. Kuzmina, dok.kuzmina@gmail.com

Relevance. Ovarian endometriosis is one of the urgent problems in the treatment of patients with infertility. The issues of the influence of endometriosis, as well as surgical treatment of endometriomas on the results of the use of assisted reproductive technologies (ART) in patients with infertility in recent years have been repeatedly discussed in the world literature. There is an opinion about a decrease in the ovarian reserve after surgical treatment of ovarian endometriosis, however, it is also known about the negative effect of endometriosis itself on the ovarian reserve. There is no standardized management tactics for patients with endometrioma and infertility. In each case of infertility in the presence of ovarian endometriosis, especially with the reduced ovarian reserve, the personalized approach to the choice of treatment tactics is necessary. The personalized approach to overcoming infertility in this contingent of patients is formed by organ-sparing surgical treatment in combination with hormone-modulating therapy of ovarian endometriosis and ART methods.

The aim of the study was to evaluate the effect of surgical treatment of endometriomas on the quality of oocytes and embryogenesis in ART programs in patients with infertility.

Material and methods. The parameters of embryogenesis were studied in 45 patients who had previously undergone surgery for unilateral ovarian endometrioma and were treated with IVF/ICSI. The patients were divided into groups depending on the results of infertility treatment. All the study participants underwent IVF/ICSI protocols with separate counting of antral follicles in the ovaries, with separate collection of eggs into labeled Petri dishes, as well as with separate cultivation of embryos obtained after fertilization. Subsequently, it was found that the groups of examined patients were comparable in terms of the main indicators of the ovarian reserve: age, the level of anti-müller hormone in the blood serum, the number of antral follicles in the ovaries ($p > 0.05$).

Results. In contrast to the intact ovary, the operated ovary is characterized by a smaller number of growing follicles, obtained eggs and the number of embryos ($p < 0.001$). There are no significant differences in the number of high-quality blastocysts originating from the operated and intact ovary.

Key words: ovarian endometriosis, endometrioma, ovarian reserve, anti-müller hormone, assisted reproductive technologies

Прогностические предикторы эффективности и безопасности использования вагинальной вставки динопростона в подготовке шейки матки к родам

Н.Ю. Сакварелидзе, к.м.н., С.Г. Цахилова, д.м.н., Ф.А. Паенди, к.м.н.

Адрес для переписки: Светлана Григорьевна Цахилова, Tsakhilovas@mail.ru

Для цитирования: Сакварелидзе Н.Ю., Цахилова С.Г., Паенди Ф.А. Прогностические предикторы эффективности и безопасности использования вагинальной вставки динопростона в подготовке шейки матки к родам. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (24): 12–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-24-12-14

Цель – оценить эффективность и безопасность динопростона (Цервидила) медленного высвобождения для созревания шейки матки.

Материалы и методы. В обследование были включены 50 беременных, которым проводили подготовку шейки матки с помощью вагинальной вставки, содержащей 10 мг динопростона с контролируемым высвобождением в течение 12 часов. В процессе исследования были изучены предикторы успешной преиндукции шейки матки: оценка шейки матки по Бишопу, длина шейки матки при трансвагинальном ультразвуковом исследовании, масса тела, возраст пациенток и паритет родов.

Результаты. Установлено, что длина шейки матки 2,5 см и менее является предиктором вероятности развития родовой деятельности. Срок проведения преиндукции зависит от степени созревания шейки матки. При исследовании вагинальной вставки динопростона при сроке гестации 41 неделя и более возможно повышение частоты операции кесарева сечения. Подготовка шейки матки и индукция родов с применением вагинальной вставки динопростона в дозе 10 мг/кг является безопасным и эффективным методом.

Ключевые слова: предикторы, подготовка шейки матки к родам, преиндукция, простагландины, динопростон

Индукция родов, или искусственно вызванная родовая деятельность, является широко известным методом родоразрешения.

В процессе подготовки к родам шейка матки проходит процесс созревания, характеризующийся ее размягчением, истончением и расширением. Состояние степени зрелости шейки матки в клинической практике оценивается по модифицированной шкале Бишопа [1–3]. Степень зрелости шейки матки определяется по 10-балльной системе: по шкале Бишопа более 10 баллов – зрелая шейка матки, что является маркером самопроизвольного начала родовой деятельности. Оценка шейки матки от 0 до 6 баллов определяется как незрелая и неблагоприятная [4–6]. Поэтому если созревание не произошло естественным путем, может быть показана преиндукция родов с использованием фармакологических или механических методов созревания [4–6].

Созревание шейки матки обусловлено ремодулирующим действием простагландинов E₂ (динопростон, PGE₂) на структуры тканей шейки матки, перешейка и нижнего сегмента [6, 7]. Пусковая роль начала родов

также принадлежит PGE₂. Индукция родов направлена на самопроизвольное развитие родовой деятельности и завершение вагинальных родов (без оперативных вмешательств). Механические методы, используемые для созревания шейки матки (катетер Фолея, осмотические расширители), частично способствуют локальному высвобождению эндогенных простагландинов [5, 6, 8]. Простагландиновым агентом, используемым для созревания шейки матки, является динопростон – синтетический препарат, химически идентичный природному простагландину E₂ [7]. Препарат динопростон одобрен во многих странах в виде эндоцервикального геля, вагинальных таблеток и вагинальных вставок для созревания шейки матки с целью индукции родов [4, 5, 8, 9] и является синтетическим препаратом, химически и структурно идентичным PGE₂, природному соединению с местным воздействием [10]. Во время беременности PGE₂ синтезируется в шейке матки, в теле матки и плаценте, а также плодными оболочками [7]. В этих же участках локализируются рецепторы простагландинов. Динопростон может вызывать сокращение матки, возможно, за счет выра-



ботки эндогенного простагландина E₂. Кроме того, PGE₂ играет роль в модуляции воспалительных процессов, происходящих при созревании шейки матки [7].

Цель – оценить эффективность и безопасность динопростона (Цервигил) медленного высвобождения для созревания шейки матки.

Материалы и методы

В проспективное исследование вошли 50 беременных женщин, возраст которых был от 24 до 37 лет и в среднем составил $28,5 \pm 2,5$ года.

Критерии включения: одноплодная беременность, гестационный возраст ≥ 37 недель, нормальные показатели частоты сердечных сокращений, электрокардиограммы и степень зрелости шейки матки по шкале Бишопа < 6 .

Критерии исключения: в анамнезе кесарево сечение, операции на матке, повышенная чувствительность к динопростону, аномалии плода, предполагаемая масса плода более 4500 г. Все пациентки, включенные в исследование, были индуцированы вагинальной вставкой 10 мг динопростона с медленным высвобождением. Простагландин E₂ 10 мг вводится высоко в задний свод влагалища со скоростью 0,3 мг/ч в течение 24 часов. Преимущества вагинальной системы динопростона заключаются в том, что она проста в применении и может быть быстро удалена при необходимости.

Вставку динопростона удаляли через 24 часа или раньше, когда шейка матки была оценена по шкале Бишопа ≥ 6 баллов или начиналась родовая деятельность. Для статистической обработки данных использовали критерии таблицы χ -квадрат, или Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для оценки возможности использования динопростона медленного высвобождения для подготовки шейки матки и родовозбуждения учитывали следующие факторы: возраст матери, индекс массы тела (ИМТ), акушерский анамнез, оценка по шкале Бишопа. Оценивали состояние плода по данным антенатальной кардиотокографии.

Одними из факторов, характеризующих течение беременности и родов, являются ИМТ и прибавка веса в гестационные сроки. Ожирение первого типа (ИМТ 30–33,9) ассоциировалась со значительно повышенным риском неудачного созревания шейки матки. С учетом высвобождения 10 мг динопростона в течение 24 часов рассчитали дозу простагландина, соответствующую массе тела беременной на этапе подготовки шейки матки.

У обследованных пациенток средняя масса тела варьировала от 65 до 69 кг и более, а средняя доза препарата колебалась от 0,154 до 0,145 мг/кг. В зависимости от массы тела потребность в динопростоне увеличивалась.

Установлено, что при дозе препарата менее 0,154 мг/кг потребовалась дополнительная индукция в 15 (30%) случаях, а при дозе 0,145 мг/кг – в 8 (16%) случаях ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ эффективности индукции динопростоном показал ее зависимость от срока беременности. Эффективным результатом считали повышение оценки по шкале Бишопа на ≥ 3 баллов или на ≥ 6 баллов через 12 часов, а также родоразрешение в течение 12 часов после начала индукции. У первородящих исходное состояние шейки матки оценивали в 3 балла по Бишопу, у повторнородящих – в 4 балла. После преиндукции вставкой динопростона степень зрелости шейки матки составила 8–9 баллов.

Наибольшая эффективность отмечена у первородящих в 63% наблюдений, а у повторнородящих в 37% случаев ($p < 0,05$). Частота достижения успешной преиндукции вагинальным динопростоном в 1,5 раза чаще отмечена у первородящих по сравнению с повторнородящими. При этом также следует отметить, что значительное увеличение зрелости шейки матки происходит у беременных с исходно низкой оценкой по шкале Бишопа.

Регулярная родовая деятельность и родоразрешение в течение 12 часов после установки вставки динопростона у повторнородящих отмечены в 69% наблюдений, у первородящих – в 31% случаев ($p < 0,05$). Гиперстимуляция является частым побочным эффектом при использовании простагландинов. В настоящей работе это явление явилось причиной удаления вагинальной вставки в 10% наблюдений чаще у повторнородящих.

Кесарево сечение в экстренном порядке выполнено в 8% случаев в связи с аномалией родовой деятельности у первородящих на сроке беременности более 41 недели. Перед индукцией родов всем беременным проводили трансвагинальное УЗИ для измерения длины шейки матки.

Было установлено, что при длине шейки матки от 2–2,5 см у повторнородящих регулярная родовая деятельность после введения динопростона развилась в 60% случаев, у первородящих при длине шейки матки от 2,5–3 см родовая деятельность развилась в 40% наблюдений. Таким образом, после подготовки шейки матки с помощью вагинальной вставки динопростона с контролируемым высвобождением при длине шейки матки 2–2,5 см вероятность развития регулярной родовой деятельности выше, чем при длине 2,5–3 см ($p < 0,05$).

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о наличии предикторов, которые определяют прогнозирование эффективности подготовки шейки матки вагинальной вставкой динопростона. В связи с этим актуальной проблемой является выбор срока беременности и определение состояния шейки матки по шкале Бишопа. Особый интерес вызывают результаты состояния шейки матки при подготовке к родам в зависимости от паритета. В нашем исследовании у первородящих пациенток созревание происходило более эффективно и начало родовой деятельности происходило чаще, чем у повторнородящих. Длина шейки матки по данным исследования трансвагинальной эхографии является предиктором прогностических факторов и исхода индукции родов [11]. На основании определения состояния шейки матки в 41 неделю и более следует выделить когорту беременных с вероятностью самостоятельного развития родовой деятельности и пациенток, требующих подготовки шейки матки к родам.

Сравнительный анализ данных показал, что при длине шейки матки 2–2,5 см и менее есть большая вероятность успешной индукции динопростона в дозе 10 мг. Изучение соотношения увеличения массы тела к дозе высвобождения динопростона со скоростью меньше чем 0,145 мг/кг подтверждает прогностический признак снижения эффективности индукции шейки матки и течения родового акта.

Возможно, недостаточная концентрация простагландинов приводит к аномалии родовой деятельности и повышенной вероятности кесарева сечения.

Заключение

Подготовка шейки матки и индукция родов с применением вагинальной вставки динопростона в дозе 10 мг/кг являются безопасным и эффективным методом. Успешная подготовка шейки матки позволит предотвратить

неблагоприятные материнские и перинатальные исходы при родах, снизить риск осложнений, а также частоту кесарева сечения.

Сравнительный анализ эффективности индукции динопростона при различных сроках беременности показал, что начало подготовки в 41 неделю и более было менее эффективно в процессе созревания шейки матки. Риск осложнений родов возрастает после 40–41 недели, что повышает материнские и перинатальные осложнения. Установлено, что у беременных с шейкой матки длиной более 2 см в доношенном сроке гестации интравагинальное введение Цервидила с целью индукции родов и подготовки родовых путей, как правило, не достигает ожидаемого результата и приводит к развитию дискоординации родовой деятельности, что в последующем может явиться показанием к экстренному родоразрешению путем операции кесарева сечения. ❖

Литература

1. Bishop E.H. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet. Gynecol.* 1964; 24: 266–268.
2. National Collaborating Centre for Women's, Children's Health Induction of labour. Evidence-based Clinical Guideline. 2nd ed. London: RCOG Press. 2008.
3. Wormer K.C., Williford A.E. Bishop Score. *StatPearls*. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470368>.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 107: induction of labor. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114 (2 Pt. 1): 386–397.
5. Leduc D., Biringier A., Lee L., Dy J. SOGC clinical practice guideline: induction of labour. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2013; 35 (9): 840–857.
6. Tenore J.L. Methods for cervical ripening and induction of labor. *Am. Fam. Physician.* 2003; 67 (10): 2123–2128.
7. Bakker R., Pierce S., Myers D. The role of prostaglandins E₁ and E₂, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 296 (2): 167–179.
8. World Health Organization. WHO recommendations for induction of labour. 2011. <http://who.int>.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Inducing labour: clinical guideline. 2008. <http://www.nice.org.uk>.
10. Electronic Medicines Compendium. Proress (dinoprostone) 10 mg vaginal delivery system: summary of product characteristics. 2017. <http://www.medicines.org.uk>.
11. Uyar Y., Erbay G., Demir B.C., et al. Comparison of the Bishop score, body mass index and transvaginal cervical length in predicting the success of labor induction. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2009; 280 (3): 357–362.

Predictive predictors of the efficacy and safety of using the dinoprostone vaginal insert in preparing the cervix for childbirth

N.Yu. Sakvarelidze, PhD, S.G. Tsakhilova, PhD, F.A. Paendi, PhD

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Svetlana G. Tsakhilova, Tsakhilovas@mail.ru

Objective: To evaluate the efficacy and safety of slow release dinoprostone (Cervidil) for cervical ripening. Induction of labor is the artificial arousal of the uterus, a widespread practice of term birth. In the absence of a favorable cervix, the likelihood of a successful vaginal delivery is reduced. Cervical maturation is controlled by prostaglandins E₂ (PGE₂-dinoprostone).

Materials and methods. The study included 50 pregnant women who underwent preparation of the cervix using a vaginal insert containing 10 mg of controlled release dinoprostone for 12 hours. In the course of the study, predictors of successful cervical preinduction were studied: Bishop cervical score, transvaginal ultrasound cervical length, body weight, age and parity of labor.

Results. It was found that the length of the cervix of 2.5 cm or less on ultrasound is a predictor of the likelihood of labor. The gestational age for preinduction plays a role in cervical maturation. In the study of the vaginal insertion of dinoprostone at a gestational age of 41 weeks or more, an increase in the frequency of caesarean section is possible. Cervical ripening and labor induction using a dinoprostone vaginal insert at a dose of 10 mg/kg is safe and effective.

Key words: predictors, preparation of the cervix for childbirth, preinduction, prostaglandins, dinoprostone

117

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru



Опыт комплексной оценки состояния плода в родах

В.Ф. Беженарь, д.м.н., проф., Е.В. Фредерикс, М.Д. Леонова, Ю.Г. Соленкова

Адрес для переписки: Виталий Федорович Беженарь, bez-vitaly@yandex.ru

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Фредерикс Е.В., Леонова М.Д., Соленкова Ю.Г. Дифференцированный подход к родоразрешению при диагностике интранатальной гипоксии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (24): 16–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-24-16-18

Как показали результаты исследования, уровень лактата в крови плода, полученной из предлежащей части, коррелирует с уровнем рН пуповинной крови и отражает наличие или отсутствие гипоксии. Определение уровня лактата характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике внутриутробной гипоксии и может использоваться для выбора дальнейшей тактики ведения родов.

Ключевые слова: интранатальная гипоксия, уровень лактата в крови плода, полученной из предлежащей части, рН пуповинной крови, родоразрешение

В настоящее время в структуре причин экстренного оперативного абдоминального родоразрешения ведущее место занимает интранатальная внутриутробная гипоксия [1, 2]. Мы проанализировали архив СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13» (база кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова) за период с 2015 по 2017 г. Абдоминальное родоразрешение в экстренном порядке в 19–21% случаев выполнялось по причине появления патологического типа кривой по данным кардиоотографии (КТГ) (каждая пятая операция от общего числа операций кесарева сечения). Следует отметить, что при рождении до 25% новорожденных имели высокую оценку по шкале Апгар (8/9 баллов) и не имели биохимических признаков ацидоза. Таким образом, до четверти операций можно было бы избежать, что и подтолкнуло нас к поиску новых методов диагностики состояния плода.

Внутриутробная гипоксия – полиэтиологическое состояние, в основе которого лежит комплекс изменений в организме, обусловленных недостаточным поступлением кислорода в ткани и органы или его неадекватной утилизацией [3]. На фоне гипоксии в организме плода развивается ряд компенсаторно-приспособительных реакций. Наиболее важные из них – увеличение сердечного выброса, полицитемия, а также преобладание анаэробного гликолиза. Если этиологический фактор не устранен, происходит срыв механизмов компенсации с развитием метаболического ацидоза и тяжелым повреждением систем организма [3, 4]. Гипоксия плода является причиной неблагоприятных перинатальных исходов, вплоть до инвалидизации, поэтому ее своевременная диагностика является важной, но непростой задачей [5].

КТГ – метод диагностики внутриутробного состояния, основанный на регистрации частоты сердечных сокращений плода, а также тонуса матки матери [6]. Согласно классификации, предложенной Международной феде-

рацией акушеров-гинекологов (FIGO), кривые КТГ подразделяют на три типа – нормальную, патологическую и сомнительную. При этом наличие патологического типа кривой может быть признаком внутриутробной гипоксии [7]. Установлено, что КТГ характеризуется высокой чувствительностью (до 90%) и низкой специфичностью (50–75%) в отношении гипоксии плода, перинатальной смертности, неонатального ишемическо-гипоксического поражения нервной системы, увеличивая частоту неоправданных оперативных родоразрешений и не улучшая долгосрочного неонатального прогноза [8–10].

В 1999 г. К. Kruger и соавт. предложили в качестве дополнительного теста диагностики гипоксии плода определение уровня лактата в крови, полученной из предлежащей части [11]. Установлено, что уровень лактата в крови, полученной из предлежащей части плода, коррелирует с уровнем лактата пуповинной крови, а также показателями КТГ, рН крови и дефицитом оснований [12]. В настоящее время определены границы уровня лактата, позволяющие судить о наличии гипоксии и, как следствие, ацидозе. Уровень лактата < 4,2 ммоль/л свидетельствует об отсутствии ацидоза/гипоксии. Уровень 4,2–4,8 ммоль/л может говорить о преацидозе, выше 4,9 ммоль/л – об ацидозе/гипоксии [13].

Цель исследования – оценить диагностическую значимость определения уровня лактата в крови, полученной из предлежащей части плода, при наличии патологического или трудноинтерпретируемого типа кривой по данным КТГ.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13». Всего в исследование было включено 250 родильниц с признаками интранатальной гипоксии по данным КТГ.



Критериями включения в исследование были:

- ✓ возраст 18–45 лет;
- ✓ одноплодная беременность;
- ✓ срок беременности к моменту начала родов от 37 до 41 недели;
- ✓ затылочное вставление головки плода;
- ✓ отсутствие противопоказаний к родам через естественные родовые пути;
- ✓ наличие патологического или трудноинтерпретируемого типа кривой по данным КТГ в конце первого (раскрытие маточного зева на 7–9 см) и начале второго периода родов (полное раскрытие маточного зева) по данным КТГ, потребовавшего забора крови из предлежащей части плода на лактат.

Критерии исключения: аномалии костного таза и расположения плаценты, признаки острых бактериально-вирусных заболеваний органов урогенитального тракта в родах (в том числе хориоамнионита).

Степень экстренности родоразрешения определяли в зависимости от уровня лактата в крови у плода, полученной из предлежащей части, после подписания информированного согласия женщин.

После родоразрешения выполняли забор крови из пупочной артерии (пересечение пуповины проводится сразу после родов) для определения уровня рН. В зависимости от уровня рН случаи были разделены на две группы – основную (n = 102) – наличие ацидоза в крови из пуповины и группу сравнения (n = 148) – с нормальными показателями рН.

Средний возраст пациенток основной группы составил $31,25 \pm 5,1$ года, группы сравнения – $30,95 \pm 4,9$ года и достоверно не различался ($p > 0,05$). Первородящих было 184 (73,87%), повторнородящих – 66 (26,13%). Средний срок родоразрешения в основной группе – $40,20 \pm 0,84$ недели, в группе сравнения – $40,00 \pm 0,93$ недели ($p > 0,05$). Масса тела новорожденных составила $3409 \pm 507,0$ г в основной группе и $3445 \pm 490,0$ г в группе сравнения ($p > 0,05$).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Microsoft Excel 2013, Statistica 8.0 методом вариационной статистики для параметрических и непараметрических данных с вычислением средних значений показателей (M), ошибки среднеквадратического отклонения (m). Статистическую значимость различий между количественными критериями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между сравниваемыми величинами считались статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$. Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента Пирсона.

Информативность диагностических параметров определения уровня лактата в крови плода, полученной из предлежащей части, рассчитана с применением тестов клинической эпидемиологии. Для объективизации оценки полученных результатов исследования применяли методологические стандарты доказательной медицины.

Результаты

Оперативное абдоминальное родоразрешение проведено у 38 (37,3%) пациенток основной группы и 75 (50,7%) – группы сравнения, родоразрешение путем наложения акушерских щипцов – у 21 (20,6%) и 26 (17,5%) пациенток соответственно. Родоразрешение через естественные родовые пути

без применения родоразрешающих инструментов имело место в 43 (42,1%) случаях в основной группе и 47 (31,8%) – в группе сравнения. Вакуум-экстракция плода не проводилась. Согласно клиническим рекомендациям «Оказание специализированной медицинской помощи при оперативных влагалищных родах при наличии живого плода (с помощью акушерских щипцов или с применением вакуум-экстрактора или родоразрешение с использованием другого акушерского пособия)», проведение различных диагностических процедур (забор крови из предлежащей части плода) является противопоказанием к применению вакуум-экстракции [14]. Кроме того, операция наложения акушерских щипцов менее травматична для плода, чем вакуум-экстракция [15]. Установлено, что уровень лактата в крови плода в основной группе составил $5,48 \pm 1,65$ ммоль/л, в группе сравнения – $4,70 \pm 0,90$ ммоль/л ($p = 0,001$).

После родоразрешения во всех случаях определяли уровень рН в крови, полученной из пупочной артерии: в основной группе – $7,09 \pm 0,07$, в группе сравнения – $7,28 \pm 0,05$ ($p = 0,003$).

Сравнение показателей уровня лактата крови, взятой из предлежащей части плода, и рН пуповинной крови, полученной из пупочной артерии, в группах исследования представлено в таблице.

Обсуждение

При наличии признаков дистресса плода по данным КТГ у 61 (39,3%) новорожденного имелись признаки ацидоза ($pH < 7,2$). У 95 (61,3%) новорожденных значения рН были в норме. Как уже отмечалось, наличие ацидоза свидетельствует о перенесенной гипоксии.

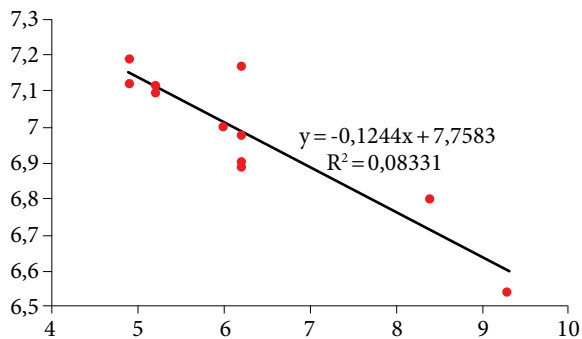
При определении уровня лактата в крови плода, полученной из предлежащей части, установлено, что при значениях $< 4,8$ ммоль/л в 81% случаев после рождения уровень рН пуповинной крови не отличался от нормы. При уровне лактата $> 4,8$ ммоль/л у новорожденных определялись признаки ацидоза ($pH < 7,2$) – 85% случаев.

Нами рассчитана диагностическая значимость определения уровня лактата в крови плода, полученной из предлежащей части, для интранатальной диагностики гипоксии при наличии признаков дистресса плода по данным КТГ: чувствительность – 85%, специфичность – 80%, положительная прогностическая значимость – 85%, отрицательная прогностическая значимость – 84%, точность – 81,5%. Кроме того, рассчитана корреляционная зависимость между уровнем лактата в крови плода, полученной из предлежащей части, и уровнем рН пуповинной крови. Между указанными показателями выявлена высокая отрицательная корреляция ($k = -0,91$; $p < 0,05$) (рисунок).

Таким образом, определение уровня лактата в крови плода, полученной из предлежащей части, позволяет прогнозировать наличие гипоксии, а также определить необходимость экстренного родоразрешения.

Сравнение показателей уровня лактата крови, взятой из предлежащей части плода, и рН пуповинной крови, полученной из артерии пуповины

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p-value
рН	$7,09 \pm 0,07$	$7,28 \pm 0,05$	0,001
Лактат, ммоль/л	$5,48 \pm 1,65$	$4,70 \pm 0,90$	0,003



Корреляционная зависимость между уровнем лактата (ось абсцисс) в крови плода и рН пуповинной крови (ось ординат)

Выводы

На основании полученных данных были сделаны следующие выводы.

1. Уровень лактата в крови плода, полученной из подлежащей части, коррелирует с уровнем рН пуповинной крови и отражает наличие или отсутствие гипоксии.
2. Определение уровня лактата из подлежащей части плода имеет высокую чувствительность и специфичность в диагностике внутриутробной гипоксии и может использоваться для выбора дальнейшей тактики ведения родов. Уровень лактата менее 4,8 ммоль/л позволяет говорить об отсутствии гипоксии.

Литература

1. Рудзевич А.Ю., Кукарская И.И., Фильгус Т.А. Оценка частоты кесарева сечения по классификации Робсона. Современные проблемы науки и образования. 2017; 6: 52–52.
2. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А. и др. Место абдоминального и влагалищного оперативного родоразрешения в современном акушерстве. Реальность и перспективы. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 4–8.
3. Hutter D., Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. Int. J. Pediatr. 2010.
4. Kane A.D., Kothmann E., Giussani D.A. Detection and response to acute systemic hypoxia. BJA Educ. 2020; 20 (2): 58–64.
5. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Ананкина А.А. и др. Контролируемая гипотермия в комплексной терапии гипоксическо-ишемической энцефалопатии детей, родившихся в асфиксии. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 90–97.
6. Devane D., Lalor J.G., Daly S., et al. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 1: CD005122.
7. Ayres-de-Campos D., Spong C.Y., Chandraran E., FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. Int. J. Gynecol. Obstet. 2015; 131 (1): 13–24.
8. Фризина А.В., Замалева Р.С., Черепанова Н.А. Использование антенатальной кардиотокографии для диагностики гипоксии плода. Практическая медицина. 2018; 16 (6): 56–60.
9. Павлова Н.Г. Антенатальная кардиотокография – проблемы и возможности. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; 64 (2): 64–68.
10. Rhöse S., Heinis A.M., Vandenbussche F., et al. Inter- and intra-observer agreement of non-reassuring cardiotocography analysis and subsequent clinical management. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2014; 93 (6): 596–602.
11. Kruger K., Hallberg B., Blennow M., et al. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. Am. J. Obstet. Gynecol. 1999; 181 (5 Pt 1): 1072–1078.
12. Bowler T., Beckmann M. Comparing fetal scalp lactate and umbilical cord arterial blood gas values. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2014; 54 (1): 79–83.
13. Михайлов А.В., Иванов Д.О. Плод и новорожденный как пациенты. СПб.: ИД «Петрополис», 2015.
14. Оказание специализированной медицинской помощи при оперативных влагалищных родах при наличии живого плода (с помощью акушерских щипцов или с применением вакуум-экстрактора или родоразрешение с использованием другого акушерского пособия). Клинические рекомендации (протокол). М., 2017.
15. Леонова М.Д., Аганезова Н.В., Аганезов С.С. и др. Оперативное влагалищное родоразрешение: исходы для матерей и новорожденных. Журнал акушерства и женских болезней. 2020; 69 (2): 33–42.

Experience of a Comprehensive Assessment of the Fetal Condition in Childbirth

V.F. Bezhenar, PhD, Prof., E.V. Frederiks, M.D. Leonova, Yu.G. Solenkova

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Vitaly F. Bezhenar, bez-vitaly@yandex.ru

As the results of the study showed, the level of lactate in the fetal blood obtained from the adjacent part correlates with the pH level of umbilical cord blood and reflects the presence or absence of hypoxia. The determination of the lactate level is characterized by high sensitivity and specificity in the diagnosis of intrauterine hypoxia and can be used to select further tactics of labor management.

Key words: intranatal hypoxia, lactate level in fetal blood obtained from the adjacent part, umbilical cord blood pH, delivery



2022

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

- 31 марта – 1 апреля, **Казань**, V Съезд терапевтов Республики Татарстан (ПФО)
- 7–8 апреля, **Благовещенск**, 86-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 13–14 апреля, **Новосибирск**, VIII Съезд терапевтов СФО
- 28–29 апреля, **Ставрополь**, VI Съезд терапевтов СКФО
- 26–27 мая, **Санкт–Петербург**, V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», V Всероссийская конференция молодых терапевтов
- 9–10 июня, **Владивосток**, IV Съезд терапевтов ДВФО
- 23–24 июня, **Екатеринбург**, VI Съезд терапевтов УФО
- 8–9 сентября, **Сочи**, 87-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 12–14 октября, **Москва**, 17-й Национальный конгресс терапевтов
- 10–11 ноября, **Уфа**, 88-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 24–25 ноября, **Вологда**, 89-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 1–2 декабря, **Кемерово**, 90-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 15–16 декабря, **Ульяновск**, 91-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ

Зарегистрироваться на сайте rnmot.ru

Конгресс-оператор:



000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14а, с.1
Телефон +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru



Опыт применения препарата Орцепол ВМ в комплексной терапии у женщин с недержанием мочи

А.Г. Ящук, д.м.н., проф., Р.А. Нафтулович, к.м.н., Г.Ю. Батталова, д.м.н., проф.,
Е.М. Попова, И.И. Мусин, к.м.н.

Адрес для переписки: Альфия Галимовна Ящук, alfiya_galimovna@mail.ru

Для цитирования: Ящук А.Г., Нафтулович Р.А., Батталова Г.Ю. и др. Опыт применения препарата Орцепол ВМ в комплексной терапии у женщин с недержанием мочи. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (24): 20–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-24-20-22

В настоящее время субуретральный синтетический слинг является наиболее распространенным методом хирургического лечения стрессового недержания мочи у женщин. У пациенток с недержанием мочи и сопутствующей мочевой инфекцией в том числе рекомендуется устранять проявления инфекции. Женщинам с более чем тремя эпизодами инфекции мочевыводящих путей в год, несмотря на проведение поведенческих профилактических мероприятий, целесообразно назначать антибиотикопрофилактику. В исследовании в качестве препарата для антибиотикопрофилактики был выбран Орцепол ВМ – комбинированный противомикробный и противопаразитарный препарат, содержащий орнидазол 500 мг и ципрофлоксацин 500 мг. Препарат соответствует всем требованиям, предъявляемым к антибиотику, применяемому в целях профилактики инфекции, в том числе генерализованной, при вмешательствах на органах мочеполовой системы с учетом спектра потенциальных возбудителей.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, слинговые операции, предоперационная антибиотикопрофилактика, урогенитальная инфекция, резистентные микроорганизмы, Орцепол ВМ

Введение

Основным методом лечения стрессового недержания мочи у женщин является субуретральный синтетический слинг [1]. Слинг должен быть изготовлен из плетеного монофиламентного нерассасывающегося материала, с относительно большим размером пор. Субъективные показатели устранения стрессового недержания мочи через пять лет после установки позадилоного синтетического слинга сопоставимы с кольпосуспензией. Эффективность синтетического слинга, установленного трансобтураторным или позадилоным доступом, через 12 месяцев наблюдения эквивалентна [2]. По данным А.А. Ford и соавт., эффективность субуретрального синтетического слинга для трансобтураторного и позадилоного доступов составляет 77 и 85% соответственно [3].

У женщин с недержанием мочи и сопутствующей мочевой инфекцией (даже в анамнезе) рекомендуется устранить проявления инфекции. Общий анализ мочи с отрицательным результатом теста на нитриты и лейкоцитурию позволяет исключить инфекцию мочевого пузыря и считается обязательным у таких пациенток [4].

Одним из осложнений у больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря является инфекция мочевых путей (ИМП), которую относят к распространенным инфекционным заболеваниям [5–7]. Одним из факторов риска ИМП считается наличие уретрального катетера.

Интра- и ранние (во время пребывания в стационаре) послеоперационные осложнения отмечаются у 7,3% пациенток. Одним из них является инфекция мочевых путей [8].

По другим данным, инфекция мочевого пузыря может наблюдаться у каждого пятого больного в течение первых шести недель после операции, что требует назначения антибиотиков [9].

Женщинам с более чем тремя эпизодами ИМП в год, несмотря на проведение поведенческих профилактических мероприятий, целесообразно назначать профилактические мероприятия с использованием антибиотиков [10].

Травматизм слинговых операций незначителен. Однако не следует забывать об адекватной антибиотикотерапии и обезболивании пациентов в послеоперационном периоде. Пациенты с отягощенным



анамнезом требуют более тщательного и продолжительного послеоперационного наблюдения.

Обычно в целях лечения и профилактики инфекционных осложнений применяются фторхинолоны, прежде всего ципрофлоксацин. Выбор группы фторхинолонов определяется шириной спектра его антибактериальной активности и чрезвычайно выгодной фармакокинетикой. Фторхинолоны характеризуются доказанной активностью в отношении наиболее частых возбудителей урогенитальной инфекции, таких как *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*. Показано, что чувствительность к фторхинолонам могут проявлять микроорганизмы, резистентные к другим антибиотикам. Исходя из современных представлений, эффективная антимикробная профилактика – обязательное условие выполнения современных гинекологических и урологических операций [11].

Антибактериальная профилактика обязательно проводится перед хирургическим вмешательством, даже в отсутствие бактериурии или данных об инфекционно-воспалительном процессе в мочевых путях. Инфицирование возможно как во время операции (нестерильный ирригационный раствор; инструментарий; кожа пациента), так и после нее (установка уретрального катетера). В условиях высокой резистентности микроорганизмов к применяемым антимикробным препаратам особенно актуально соблюдение стратегии рационального применения антибиотиков для профилактики и лечения инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах и манипуляциях с учетом фармакокинетических особенностей препаратов, спектра возбудителей и чувствительности микроорганизмов к антибиотикам [12]. Поэтому выбор препарата для настоящего исследования основывался не только на преимуществах фармакокинетики, но и на максимально расширенном спектре действия (как в отношении основных аэробных уропатогенов, так и анаэробных представителей основных возбудителей урологических инфекций).

Орцепол ВМ – комбинированный противомикробный и противопротозойный препарат, содержащий орнидазол 500 мг и ципрофлоксацин 500 мг. Препарат соответствует всем требованиям, предъявляемым к антибиотику, используемому в целях профилактики инфекции, в том числе генерализованной, после вмешательств на органах мочеполовой системы с учетом спектра потенциальных возбудителей.

Цель терапевтического, интервенционного, профилактического исследования – оценить клиническую эффективность препарата Орцепол ВМ в комплексной терапии цистита и гиперактивного мочевого пузыря у женщин с недержанием мочи, перенесших sling-овые операции. Исследование проведено на базе отделения гинекологии клиники Башкирского государственного медицинского университета.

Материал и методы

Обследовано 50 небеременных женщин в возрасте от 40 до 55 лет с установленным диагнозом стрессового недержания мочи. Все пациентки обратились к специалисту с жалобами на недержание мочи при физической нагрузке (занятия спортом, поднятие тяжестей, секс), учащенное мочеиспускание в сочетании с эпизодами недержания мочи, дискомфорт в области наружных половых органов.

У всех пациенток в анамнезе диагностирован хронический цистит. На этапе амбулаторного предоперационного обследования были проведены исследование, подтверждающие отсутствие хронического цистита и наличие гиперактивного мочевого пузыря 1-й степени. Основными подтверждающими критериями диагностики служили жалобы пациенток, физикальное обследование, бактериологическая верификация возбудителя, комплексное уродинамическое исследование. Наблюдение за пациентками осуществляли с момента поступления в стационар: до начала терапии, на второй, четвертый и шестой дни от начала терапии. Эффективность лечения оценивали по наличию или отсутствию жалоб пациенток, исходя из оценки объективных клинических симптомов, нормализации лабораторных показателей. Безопасность и переносимость препарата анализировали на основании регистрации побочных эффектов, связанных с применением препарата Орцепол ВМ.

Применяли две схемы лечения препаратом Орцепол ВМ: по одной таблетке два раза в день с первого дня поступления в стационар в течение пяти дней ($n = 35$, первая группа) и по одной таблетке два раза в день с первых суток после операции в течение семи дней ($n = 15$, вторая группа).

Результаты

В первые сутки послеоперационного периода (вторые сутки от начала терапии) в первой группе пациенток не отмечалось жалоб, указывающих на обострение хронического цистита, в общем анализе мочи не отмечалось бактериурии, количество лейкоцитов в пределах нормы. Во второй группе преобладали жалобы на резь при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание. У ряда пациенток наблюдалось присоединение гематурии. В общем анализе мочи у всех пациенток второй группы выявлены бактериурия разной степени, увеличение количества эритроцитов и лейкоцитов. При бактериологическом исследовании мочи наиболее часто выявляемым возбудителем стала *E. coli*. В обеих группах в послеоперационном периоде не зарегистрировано эпизодов недержания мочи. С учетом отягощенного анамнеза пациентки первой группы выписаны из стационара на четвертые сутки после операции. У пациенток второй группы лечение было продолжено. Жалобы отсутствовали на пятый день приема препарата, лабораторные показатели нормализовались на седьмой день после

операции. Пациентки этой группы были выписаны на восьмые сутки послеоперационного периода.

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о важности предоперационной антибиотикопрофилактики у пациенток с отягощенным анамнезом при проведении урогинекологических вмешательств, даже таких малоинвазивных и высокотехнологичных, как slingовая уретропексия.

Препарат Орцепол ВМ продемонстрировал высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость не только в рамках антибиотикопрофилактики постоперационных осложнений, но и в комплексной

терапии цистита и гиперактивного мочевого пузыря у женщин, перенесших slingовые операции при недержании мочи.

В рамках антибиотикопрофилактики при отягощенном/неясном анамнезе в отношении хронического цистита и других инфекционных заболеваний мочеполовой системы пятидневная схема применения препарата Орцепол ВМ (за день до операции и в дальнейшем на протяжении четырех дней) показала высокую эффективность и безопасность, что позволило избежать инфекционных осложнений после оперативного вмешательства, значительно сократить сроки пребывания в стационаре и достичь более ранней реабилитации. 📌

Литература

1. Khan Z.A., Nambiar A., Morley R., et al. Long-term follow-up of a multicentre randomised controlled trial comparing tension-free vaginal tape, xenograft and autologous fascial slings for the treatment of stress urinary incontinence in women. *BJU Int.* 2015; 115 (6): 968–977.
2. Kenton K., Stoddard A.M., Zyczynski H., et al. 5-year longitudinal followup after retropubic and transobturator mid urethral slings. *J. Urol.* 2015; 193 (1): 203–210.
3. Ford A.A., Rogerson L., Cody J.D., Ogah J. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 7: CD006375.
4. Arinzon Z., Shabat S., Peisakh A., Berner Y. Clinical presentation of urinary tract infection (UTI) differs with aging in women. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2012; 55 (1): 145–147.
5. Chamorro A., Urrea X., Planas A.M. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke.* 2007; 38 (3): 1097–1103.
6. Stott D.J., Falconer A., Miller H., et al. Urinary tract infection after stroke. *QJM.* 2009; 102 (4): 243–249.
7. Wang Y., Lim L.L.-Y., Heller R.F., et al. A prediction model of 1-year mortality for acute ischemic stroke patients. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2003; 84 (7): 1006–1011.
8. Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Кратко-, средне- и долгосрочные показатели эффективности и безопасности slingовых операций при недержании мочи у женщин. *Вестник урологии.* 2020; 8 (4): 80–92.
9. rzdmed.ru/uslugi/operatsii-pri-nederzhanii-mochi-u-zhenshchin/
10. Imam T.H. Бактериальные инфекции мочевыводящих путей. *MSD Manual Professional Version 20.02.2020.*
11. Применение субуретральных slingов в лечении стрессового недержания мочи. Учебно-методическое пособие для ординаторов и практических врачей. Краснодар, 2016.
12. Перепанова Т.С., Мартов А.Г., Хазан П.Л. Антимикробная профилактика инфекционно-воспалительных осложнений после урологических вмешательств. *Эффективная фармакотерапия.* 2007; 17: 6–10.

Experience of Using the Drug Orcepol WM in Complex Therapy in Women with Urinary Incontinence

A.G. Yashchuk, PhD, Prof., R.A. Naftulovich, PhD, G.Yu. Battalova, PhD, Prof., Ye.M. Popova, I.I. Musin, PhD
Bashkir State Medical University

Contact person: Alfiya G. Yashchuk, alfiya_galimovna@mail.ru

Currently, a suburethral synthetic sling is the most common method of surgical treatment of stress urinary incontinence in women. In patients with urinary incontinence and concomitant urinary infection (even in the anamnesis), it is recommended to eliminate the manifestations of infection. Women with more than three episodes of urinary tract infection per year, despite the conduct of behavioral preventive measures, it is advisable to prescribe antibiotic prophylaxis. In the study, Orcepol WM, a combined antimicrobial and antiprotozoal drug containing ornidazole 500 mg and ciprofloxacin 500 mg, was selected as a drug for antibiotic prophylaxis. The drug meets all the requirements for an antibiotic used for the prevention of infection, including generalized, during interventions on the organs of the genitourinary system, taking into account the spectrum of potential pathogens.

Key words: stress urinary incontinence, sling operations, preoperative antibiotic prophylaxis, urogenital infection, resistant microorganisms, Orcepol WM

Орцепол ВМ

Орнидазол 500 мг
Ципрофлоксацин 500 мг

Таблетки № 10

Комбинированный антимикробный
и противопротозойный препарат
с широким спектром активности

Оригинальность
Целенаправленность
Пользность

- Единственный комбинированный препарат с данным составом АБ на отечественном фармацевтическом рынке
- Расширенный спектр действия двух компонентов*
- Комплексная терапия полиморфных заболеваний*
- Меньший риск развития резистентности*
- Фармакоэкономическая выгода

*B.G. Kogan G.D. Gordeeva Role of combined antibacterial agents in treatment of inflammatory diseases of the female genital organs of mixed aetiology.



ЛП-005889

Реклама



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Патогенетическое обоснование применения колекальциферола в комбинированной терапии наружного генитального эндометриоза

М.И. Ярмолинская^{1,2}, А.С. Денисова¹

Адрес для переписки: Мария Игоревна Ярмолинская, m.yarmolinskaya@gmail.com

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Денисова А.С. Патогенетическое обоснование применения колекальциферола в комбинированной терапии наружного генитального эндометриоза. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (24): 24–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-24-24-29

Широкая распространенность генитального эндометриоза среди пациенток репродуктивного возраста, значимое негативное влияние заболевания на качество жизни и фертильность диктуют необходимость поиска новых эффективных методов лечения. Изучение роли витамина D в патогенезе и терапии различных заболеваний в последнее время получило большую актуальность.

Витамин D представляет собой стероидный гормон, способный оказывать ряд неклассических эффектов, среди которых противовоспалительное, антипролиферативное, антиангиогенное, иммуномодулирующее и антидепрессивное действие. Данные эффекты витамина D позволяют рассматривать возможность его применения в лечении наружного генитального эндометриоза (НГЭ). Настоящая работа представляет собой литературный обзор из базы PubMed, а также краткое отражение собственных исследований, посвященных роли витамина D в патогенезе развития НГЭ и возможности его применения в качестве терапии заболевания.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, 25(OH)D, колекальциферол, витамин D

В настоящее время наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) характеризуют как мультифакториальное заболевание с хроническим, рецидивирующим, прогрессирующим и иммунокомпетентным характером течения [1]. Современный подход к лечению больных НГЭ состоит в комбинации хирургического метода и гормонотерапии. Несмотря на наличие инновационных способов оперативного лечения эндометриоза и развитие методов медикаментозной терапии, число тяжелых форм заболевания и количество рецидивов не уменьшаются [2]. Болевой синдром, характерный для генитального эн-

дометриоза, оказывает крайне негативное влияние на общее состояние и качество жизни пациенток с НГЭ. Имеющиеся научные представления полностью не раскрывают патогенез заболевания, а современные методы медикаментозной терапии являются недостаточно эффективными у части больных, что требует разработки новых патогенетически обоснованных методов терапии генитального эндометриоза для длительного, эффективного и безопасного лечения [3]. Витамин D – стероидный гормон с многообразием эффектов, в том числе с противовоспалительным, антипролиферативным, антиангиогенным, иммуно-

модулирующим и антидепрессивным действием [4, 5]. На сегодняшний день дефицит витамина D принял характер пандемии, особенно подвержены развитию дефицита витамина D люди, проживающие севернее 35-й параллели (в Северном полушарии), что обусловлено недостаточным уровнем инсоляции большую часть года.

В настоящее время опубликованы убедительные данные о влиянии витамина D на течение беременности, а также на гинекологические заболевания. На данный момент исследователи считают, что существует обратная корреляция между уровнем 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) и риском развития преэклампсии, привычного выкидыша, бесплодия, синдрома поликистозных яичников, миомы матки, генитального эндометриоза [6–8].

В течение длительного периода времени мы проводили исследования, посвященные изучению роли витамина D в патогенезе НГЭ, – оценивали эффективность применения колекальциферола на основании хирургически индуцированной модели эндометриоза у крыс, проводили анализ полиморфизма гена рецептора витамина D (*VDR*) у пациенток с генитальным эндометриозом и в популяции, изучали экспрессию рецепторов витамина D (*VDR*) в зутопическом и эктопическом эндометрии в зависимости от фазы менструального цикла и по сравнению с контрольной группой, а также разработали способ лечения генитального эндометриоза и оценили эффективность его применения в составе комбинированной терапии НГЭ [3, 4, 9–17]. В данной работе мы хотим отразить основные результаты проведенных нами исследований, а также представить информацию, опубликованную другими авторами.

Фундаментальной базой для оценки эффективности новых направлений медикаментозной терапии являются экспериментальные исследования. Известно несколько работ на моделях экспериментально индуцированного эндометриоза у животных, продемонстрировавших эффективность применения различных лекарственных форм колекальциферола и его аналога – селективного агониста рецепторов витамина D элокальцитола. Так, в модели на мышах M. Mariani и соавт. [18] показали, что селективный агонист *VDR* – элокальцитол – способен уменьшить общий вес эндометриодных гетеротопий до 70%. В свою очередь M.A. Abbas и соавт. в модели экспериментального эндометриоза на крысах продемонстрировали уменьшение площади эндометриодных имплантатов на 48,8%. При этом гистологическое исследование эндометриодных гетеротопий крыс, получавших витамин D, показало развитие в стромальном компоненте имплантатов фиброза и апоптоза [19]. В 2014 г. В. Yildirim и соавт. [20] показали, что 1,25-дигидроксивитамин D при внутримышечном пути введения в экспериментальной модели эндометриоза на крысах уменьшает средний объем имплантатов по сравнению с контрольной группой, а также способствует снижению уровня васкулоэндотелиального фактора роста и матриксной металлопротеиназы 9. Исследование на экспериментальной модели эндо-

метриоза на крысах, проведенное в Турции в 2016 г., продемонстрировало снижение уровня интерлейкина 6 (ИЛ-6) в перитонеальной жидкости после применения 1,25-дигидроксивитамина D [21].

В одной из наших работ проводилась оценка эффективности применения колекальциферола на крысах. Эксперимент был выполнен в несколько этапов. Первым этапом самкам крыс линии Wistar была проведена хирургическая индукция эндометриоза, после чего вторым этапом через две недели проводилась диагностическая лапароскопия. Далее все крысы случайным образом были разделены на четыре группы. Первая группа (А), в которую вошли восемь животных, получала колекальциферол ежедневно перорально в течение трех недель в дозе 2500 МЕ/кг; вторая группа (В), в которую было включено шесть особей, получала колекальциферол ежедневно перорально в течение трех недель в дозе 5000 МЕ/кг; третья группа (С – контрольная), состоявшая из 13 крыс, лечения не получала; четвертая (D – группа сравнения, n = 12) получала терапию диеногестом в дозе 1 мг/кг ежедневно перорально в течение трех недель. Применение колекальциферола способствовало достоверному регрессу, в некоторых случаях – полной резорбции эндометриодных очагов. Важно отметить, что наблюдался прямой дозозависимый эффект (полная резорбция эндометриодных гетеротопий определялась от 12,5 до 54,55% случаев в зависимости от применяемой дозы препарата) [10]. В современной литературе представлены всего несколько работ, посвященных исследованию связи полиморфных вариантов гена *VDR* с риском развития НГЭ [11]. Группа исследователей в одной из работ показала, что полиморфные варианты гена *VDR* не играют важной роли в патогенезе эндометриоза и/или бесплодия у исследованных бразильских женщин [22], в другом исследовании было продемонстрировано, что полиморфный вариант *FokI* гена *VDR* не связан с бесплодием, вызванным эндометриозом, в популяции бразильских женщин [23]. Еще одно исследование, проведенное в 2015 г. в Польше, показало, что наличие гаплотипа A-T *BsmI/FokI* гена *VDR* было значительным фактором риска для бесплодия, ассоциированного с эндометриозом [24].

Мы также проводили исследование ассоциации полиморфизма гена рецептора витамина D с риском развития НГЭ. Исследование выполнялось методом полимеразной цепной реакции – полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР – ПДРФ). У 211 женщин были исследованы частоты аллельных вариантов гена *VDR*, из них 129 больных генитальным эндометриозом первой – четвертой степени распространенности по пересмотренной классификации r-ASRM и 82 женщины контрольной группы, представленной популяционной выборкой. Было выявлено, что частота аллеля G полиморфного варианта rs1544410 (*BsmI*) гена *VDR* достоверно выше в группе пациенток с НГЭ по сравнению с популяционной выборкой (p = 0,048). Установлено наличие достоверных различий для генотипа G/G полиморфного варианта rs1544410 (*BsmI*) гена *VDR* у больных

НГЭ относительно группы контроля ($p < 0,05$), согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития НГЭ в 1,9 раза выше при наличии данного генотипа ($OR = 1,93$; $CI = 1,082-3,450$). Сочетание генотипов A/A + G/A, напротив, достоверно чаще встречается в популяции ($p = 0,025$) по сравнению с больными генитальным эндометриозом [13].

Согласно литературным данным, аллель A данного полиморфного варианта связан с повышенной экспрессией гена VDR и способствует повышению сывороточного уровня кальцитриола по сравнению с вариантом G [25]. Среди пациенток с НГЭ, напротив, преобладает вариант G, что, вероятно, связано с пониженной экспрессией гена и сниженным сывороточным уровнем кальцитриола. Полученные данные могут иметь принципиальное значение при выборе необходимой дозы препарата для данной когорты пациенток.

Результаты изучения экспрессии VDR в современной литературе представлены всего в нескольких исследованиях и носят противоречивый характер [26–28]. Результаты проведенного нами иммуногистохимического исследования продемонстрировали экспрессию VDR как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии больных генитальным эндометриозом. Также мы обнаружили отсутствие циклических изменений уровня экспрессии рецепторов витамина D в эутопическом эндометрии пациенток с НГЭ по сравнению с контрольной группой, что может быть одной из причин эндометриоз-ассоциированного бесплодия [14].

Ряд исследований посвящен изучению связи низкого уровня витамина D с частотой и тяжестью течения эндометриоза [29–32]. Имеющиеся в настоящее время данные относительно влияния колекальциферола на болевой синдром носят противоречивый характер. Так, при проведении двойного слепого клинического исследования F. Almassinokiani и соавт. не обнаружили существенных различий в уменьшении выраженности хронической тазовой боли и дисменореи после лечения колекальциферолом или плацебо [33]. A. Lasco и соавт. в своем исследовании, напротив, установили, что колекальциферол при однократном приеме в дозе 300 000 МЕ за пять дней до предполагаемой менструации по сравнению с плацебо у женщин с дисменореей, ассоциированной с эндометриозом, статистически значимо уменьшает выраженность болевого синдрома [34]. Одним из возможных объяснений снижения интенсивности болевого синдрома может быть способность кальцитриола подавлять циклооксигеназу-2 и влиять на синтез простагландинов в эндометрии, инактивируя их вследствие усиления регуляции 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназы [35].

Подтвердив эффективность применения колекальциферола в экспериментальной модели на животных, а также получив данные генетического и иммуногистохимического исследований, отражающих значимую роль витамина D в патогенезе генитального эндометриоза, нами был разработан способ лечения данного забо-

левания с применением в дополнение к стандартным схемам терапии колекальциферола [12].

Оценка клинической эффективности применения колекальциферола была выполнена у 440 женщин репродуктивного возраста с диагнозом НГЭ, установленным во время проведения операционной лапароскопии и подтвержденным морфологически [15]. Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром был критерием включения в исследование. В контрольную группу вошли 30 женщин без гинекологической патологии с овуляторным менструальным циклом, подтвержденным уровнем прогестерона в сыворотке крови в секреторную фазу менструального цикла и наличием желтого тела при проведении ультразвукового исследования органов малого таза.

Всем пациенткам проводилось определение уровня 25(OH)D в периферической крови, у 49 женщин из основной группы было выполнено определение уровня 25(OH)D в перитонеальной жидкости. Уровень 25(OH)D в периферической крови больных эндометриозом был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. У пациенток с НГЭ третьей – четвертой степени распространенности генитального эндометриоза отмечены более низкие уровни 25(OH)D в крови по сравнению с первой – второй степенью заболевания, однако различия не были статистически значимыми. Также были выявлены зависимости между уровнем 25(OH)D в периферической крови и перитонеальной жидкости ($p < 0,001$) и уровнем 25(OH)D в перитонеальной жидкости и степенью распространенности заболевания ($p = 0,004$).

Метаанализ, опубликованный в 2020 г., оценивающий статус витамина D у больных эндометриозом, также показал, что пациентки с НГЭ имели более низкие уровни витамина D по сравнению с контрольной группой, при этом наблюдалась отрицательная связь между уровнями витамина D и тяжестью эндометриоза. Однако представленные исследования были сосредоточены на статусе витамина D, а не на эффективности его применения [36].

В зависимости от состава проводимой медикаментозной терапии 440 пациенток с эндометриоз-ассоциированным болевым синдромом были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 240 больных, 217 из них принимали колекальциферол в дополнение к стандартным схемам гормономодулирующей терапии: 104 пациентки в комбинации с аГнРГ 3,75 мг один раз в 28 дней внутримышечно в течение шести месяцев, 113 женщин в комбинации с диногестом 2 мг в течение шести месяцев. 23 пациентки получали колекальциферол в качестве монотерапии, поскольку имели противопоказания к стандартной гормономодулирующей терапии либо отказались от ее применения. Вторую подгруппу составили 200 больных, получавших стандартную гормономодулирующую терапию, из них 103 женщины получали аГнРГ 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней в течение шести месяцев и 97 больных – монотерапию диногестом 2 мг в течение шести месяцев.

Суточная доза колекальциферола, используемого у пациенток первой подгруппы, подбиралась индивидуально, с учетом исходного уровня 25(ОН)D в крови и средних значений изменения его концентрации в крови на основании потребления в день согласно алгоритму GrassrootsHealth (общественная организация пропаганды здоровья – A Public Health Promotion Organization, <http://www.grassrootshealth.net>) (таблица).

При назначении препарата предпочтение отдавалось наиболее высоким допустимым дозам. Рекомендуемый уровень 25(ОН)D для достижения ожидаемого эффекта составил 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л), что регламентировано последними клиническими рекомендациями по лечению дефицита витамина D у взрослых [37]. Назначенную суточную дозу препарата пациентки принимали однократно либо дробно. Через три месяца после начала лечения проводился контроль биохимических показателей (АЛТ, АСТ, билирубин) и уровня 25(ОН)D с целью коррекции суточной дозы препарата при необходимости. До начала терапии и через шесть месяцев ее применения проводилась оценка болевого синдрома с помощью визуальной-аналоговой шкалы боли Мак-Гилла (ВАШ) и психоэмоционального фона с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии, разработанной A.S. Zigmond и R.P. Snaith.

На основании оценки динамики болевого синдрома по ВАШ более выраженное его уменьшение было отмечено в группе пациенток, получающих комбинированную терапию с колекальциферолом. При терапии только аГнРГ 3,75 мг болевого синдрома отсутствовал у 77,7% пациенток, в случае комбинированного применения аГнРГ 3,75 мг с колекальциферолом – в 92,3%. При монотерапии диеногестом 2 мг болевого синдрома отсутствовал в 74,2% случаев по сравнению с группой, получавшей сочетанную терапию диеногестом 2 мг с колекальциферолом, – 90,3%. В группе пациенток, которым после оперативного лечения была назначена монотерапия колекальциферолом, болевого синдрома отсутствовал у 69,6% женщин.

Известно, что у пациенток с эндометриозом часто наблюдаются нарушения психоэмоционального фона, вплоть до депрессивных расстройств, в пер-

вую очередь обусловленные наличием болевого синдрома. На основании оценки психоэмоционального фона симптомы тревоги и депрессии были зарегистрированы у 262 (59,6%) женщин, из них 52 пациентки принимали в качестве терапии НГЭ сочетание аГнРГ с колекальциферолом, 77 женщин – сочетание диеногеста 2 мг с колекальциферолом, шесть больных – монотерапию колекальциферолом. Подгруппу сравнения составили 61 и 66 женщин, получавших аГнРГ 3,75 мг один раз в 28 дней и диеногест 2 мг соответственно. Отсутствие симптомов тревоги и депрессии отмечалось у большинства пациенток, принимавших витамин D: при сочетании применения колекальциферола с аГнРГ 3,75 мг – у 67,3% больных, при совместном применении колекальциферола с диеногестом 2 мг – у 80,5% больных; по сравнению с группой, получавшей только аГнРГ 3,75 мг, – 42,7% и группой, получавшей монотерапию диеногестом 2 мг, – 72,2%. В группе больных, которые после оперативного лечения применяли монотерапию колекальциферолом, отсутствие симптомов тревоги и депрессии наблюдалось у 66,7%.

Переносимость колекальциферола была оценена как хорошая, лишь у одной из пациенток была выявлена аллергическая реакция на колекальциферол, проявляющаяся крапивницей, в связи с чем препарат был отменен.

Результаты нашей работы показали, что пациентки, получавшие аГнРГ 3,75 мг или диеногест 2 мг в сочетании с колекальциферолом, отмечали более выраженное уменьшение болевого синдрома и стабилизацию психоэмоционального фона по сравнению со стандартной гормономодулирующей терапией.


При проведении анализа таких показателей, как отсутствие рецидива заболевания и улучшение качества жизни, наиболее эффективным оказалось комбинированное лечение аГнРГ или диеногестом 2 мг с колекальциферолом. У пациенток, имеющих противопоказания к стандартной гормономодулирующей терапии и получавших монотерапию колекальциферолом, не было зарегистрировано случаев рецидива заболевания и отмечалось улучшение общего самочувствия и качества жизни.

Средние значения изменения концентрации 25(ОН)D в крови на основании потребления в день согласно алгоритму GrassrootsHealth

Ожидаемый уровень (нг/мл)		20	30	40	50	60
		Рекомендуемая суточная доза колекальциферола (МЕ)				
Имеющийся уровень (нг/мл)	10	2000	4000	6000	10 000	10 000
	15	1000	3000	6000	9000	10 000
	20		2000	5000	8000	10 000
	25		1000	4000	7000	10 000
	30			3000	6000	10 000
	35			1000	5000	9000
	40				3000	9000

Заключение

Таким образом, применение колекальциферола у пациенток с НГЭ является перспективным направлением, повышающим эффективность лечения генитального эндометриоза как в качестве монотерапии, так и в дополнение к стандартным схемам лечения. Коррекция уровня витамина D имеет значение не только в лечении НГЭ, но и на этапе прегравидарной подготовки и в профилактике таких осложнений беременности, как гестационный сахарный диабет, преэклампсия, преждевременные роды. Обоснованное оценкой уровня 25(ОН)D включение колекальциферола в комбинированную терапию НГЭ может в том числе служить профилактикой снижения

минеральной плотности костной ткани на фоне применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и диеногеста с учетом индивидуальных факторов риска у пациенток с эндометриозом. Принимая во внимание хорошую переносимость, эффективность, сравнительно низкую стоимость, возможность длительного применения препарата и назначение его в качестве противорецидивного метода терапии, в том числе на этапе планирования беременности у больных НГЭ, колекальциферол может быть использован в качестве перспективной патогенетически обоснованной таргетной терапии НГЭ. 

*Статья подготовлена в рамках темы
ФНИ № 1021062812154-3-3.2.2.*

Литература

1. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: дис. ...докт. мед. наук. 2009.
2. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017.
3. Медикаментозная терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы: руководство для врачей / авт. коллектив: М.И. Ярмолинская, Е.И. Абашова, Е.В. Мишарина и др. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2021.
4. Андреева А.Т., Беляева Е.Н., Беляева О.Д. и др. Витамин D и здоровье женщины. Под ред. И.Е. Зазерской. СПб.: Эко-Вектор. 2021.
5. Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An update on vitamin D metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (18): 6573.
6. Shand A.W., Nassar N., Von Dadelszen P., et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for preeclampsia. *BJOG.* 2010; 117 (13) 1593–1598.
7. Skowronska P., Pastuszek E., Kuczynski W., et al. The role of vitamin D in reproductive dysfunction in women – a systematic review. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2016; 23 (4): 671–676.
8. Zhang C., Qiu C., Hu F.B., et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLOS One.* 2008; 3 (11): e3753.
9. Денисова А.С., Ярмолинская М.И. Роль витамина D в патогенезе генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66 (6): 81–88.
10. Ярмолинская М.И., Денисова А.С., Андреева Н.Ю. Эффективность применения витамина D₃ (колекальциферола) в терапии хирургически индуцированного эндометриоза у крыс. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019; 19 (3): 37–42.
11. Денисова А.С., Иващенко Т.Э., Ярмолинская М.И. Полиморфизм гена рецептора витамина D у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Под ред. А.Б. Масленникова. Новосибирск: Академиздат, 2019.
12. Патент 2711658, Российская Федерация, МПК А61К8/67, А61К31/593, А61Р15/00. Способ лечения наружного генитального эндометриоза: № 20191113822; заявка 16.04.2019; опубл. 20.01.2020 Бюл. № 2 / М.И. Ярмолинская, А.С. Денисова.
13. Денисова А.С., Иващенко Т.Э., Ярмолинская М.И. и др. Анализ полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) у женщин с наружным генитальным эндометриозом, сахарным диабетом 1-го типа и в популяции. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2021; 70 (4): 25–33.
14. Ярмолинская М.И., Денисова А.С., Толибова Г.Х. и др. Анализ экспрессии рецепторов витамина D у больных наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2021; 3: 117–123.
15. Денисова А.С., Ярмолинская М.И., Ткаченко Н.Н. Статус 25(ОН)D у больных наружным генитальным эндометриозом и клиническая эффективность применения колекальциферола в терапии заболевания. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2021; 70 (4): 125–133.
16. Yarmolinskaya M., Denisova A., Tkachenko N., et al. Vitamin D significance in pathogenesis of endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2021; 37 (1): 40–43.
17. Ярмолинская М.И. и др. Гормональные исследования и их интерпретация в практике врача акушера-гинеколога: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
18. Mariani M., Vigano P., Gentilini D., et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (7): 2010–2019.
19. Abbas M.A., Taha M.O., Disi A.M., Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D₃ in a rat model of endometriosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 715 (1–3): 72–75.

20. Yildirim B., Guler T., Akbulut M., et al. 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. *Postgrad. Med.* 2014; 126 (1): 104–110.
21. Akyol A., Şimşek M., İlhan R., et al. Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 55 (6): 835–839.
22. Vilarino F.A.L., Bianco B., Lerner T.G., et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. *Hum. Immunol.* 2011; 72 (4): 359–363.
23. Vilarino F.A.L., Bianco B., Christofolini D.M., et al. Analysis of VDR gene polymorphism Fok1 in infertile women with endometriosis. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2011; 33 (2): 65–69.
24. Szczepańska M., Mostowska A., Wirstlein P., et al. Polymorphic variants in vitamin D signaling pathway genes and the risk of endometriosis-associated infertility. *Mol. Med. Rep.* 2015; 12 (5): 7109–7115.
25. Наими З.М.С., Калинина Е.А., Донников А.Е., Дударова А.Х. Ассоциация полиморфизма гена рецептора витамина D с эмбриологическими показателями и эффективностью программ экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология.* 2017; 2: 51–57.
26. Zelenko Z., Aghajanova L., Irwin J.C., Giudice L.C. Nuclear receptor, coregulator signaling, and chromatin remodeling pathways suggest involvement of the epigenome in the steroid hormone response of endometrium and abnormalities in endometriosis. *Reprod. Sci.* 2012; 19 (2): 152–162.
27. Bergada L., Pallares J., Arcidiacono M.V., et al. Role of local bioactivation of vitamin D by CYP27A1 and CYP2R1 in the control of cell growth in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Lab. Invest.* 2014; 94 (6): 608–622.
28. Agic A., Xu H., Altgassen C., et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor, vitamin D 1-alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod. Sci.* 2007; 14 (5): 486–497.
29. Harris H.R., Chavarro J.E., Malspeis S., et al. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (5): 420–430.
30. Ciavattini A., Serri M., Delli Carpini G., et al. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33 (2): 164–167.
31. Miyashita M., Koga K., Izumi G., et al. Effects of 1, 25-dihydroxy vitamin D₃ on endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101 (6): 2371–2379.
32. Delbandi A.A., Mahmoudi M., Shervin A., Zarnani A.H. 1,25-Dihydroxy Vitamin D₃ Modulates Endometriosis-Related Features of Human Endometriotic Stromal Cells. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75 (4): 461–473.
33. Almassinokiani F., Khodaverdi S., Soleymani-dodaran M., et al. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 4960–4966.
34. Lasco A., Catalano A., Benvenega S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (4): 366–367.
35. Stratton P., Berkley K.J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum. Reprod. Update.* 2011; 17 (3): 327–346.
36. Qiu Y., Yuan S., Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020; 302 (1): 141–152.
37. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е. и др. Дефицит витамина D у взрослых: клинические рекомендации. 2021.

Pathogenetic justification for the use of colecalciferol in the combination therapy of genital endometriosis

M.I. Yarmolinskaya^{1,2}, A.S. Denisova¹

¹ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg

² Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg

Contact person: Maria I. Yarmolinskaya, m.yarmolinskaya@gmail.com

The high prevalence of genital endometriosis among patients of reproductive age and the significant negative impact of the disease on quality of life and fertility necessitate the search for new effective therapies. The study of the role of vitamin D in the pathogenesis and therapy of various diseases has recently become widespread. Vitamin D is considered to be a steroid hormone that can have a number of non-classical effects, including anti-inflammatory, antiproliferative, anti-angiogenic, immunomodulatory and antidepressant actions. These effects of vitamin D allow us to consider the possibility of its use in the treatment of genital endometriosis. This paper is a literature review from the PubMed database, as well as a brief reflection of our own research on the role of vitamin D in the pathogenesis of genital endometriosis and the possibility of its use as a therapy for the disease.

Key words: genital endometriosis, 25(OH)D, colecalciferol, vitamin D

¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Наружный генитальный эндометриоз и риски малигнизации

М.И. Ярмолинская, д.м.н., проф.^{1,2}, А.С. Ревенко¹, А.С. Денисова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Мария Игоревна Ярмолинская, m.yarmolinskaya@gmail.com

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Ревенко А.С., Денисова А.С. Наружный генитальный эндометриоз и риски малигнизации. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (24): 30–37.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-24-30-37

Эндометриоз-ассоциированный рак яичника выделен в отдельную группу и имеет сходные патофизиологические характеристики с эндометриоидным поражением яичника. До сих пор нет четкого понимания патогенеза, причин инициации и прогрессирования заболевания. Известно только, что риск злокачественной трансформации клеток яичника в 1,2–1,9 раза выше у больных эндометриозом. В статье рассмотрены существующие теории, а также генетические, молекулярные и иммунологические аспекты, обуславливающие малигнизацию наружного генитального эндометриоза.

Ключевые слова: *наружный генитальный эндометриоз, эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника, эндометриоидный рак яичника, атипичский эндометриоз, малигнизация*

Наружный генитальный эндометриоз – хроническое рецидивирующее прогрессирующее заболевание, при котором обнаруживают ткань, сходную с эндометрием, вне полости матки. До сих пор нет единой теории, объясняющей этиологию и патогенез наружного генитального эндометриоза [1, 2]. Наиболее известная теория связывает развитие заболевания с ретроградными менструациями или рефлюксом эндометрия. Однако она неспособна объяснить возникновение эндометриоза у женщин без матки, например при синдроме Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера. Согласно теории целомической метаплазии, эндометриоз образуется из мезотелиальных клеток на поверхности яичников, переходящих в эндометриальные железистые клетки, что не исключает вероятность его развития у мужчин и детей допубертатного возраста [3].

Согласно еще одной теории, эндометриоз является результатом миграции и пролиферации эндометриальных стволовых клеток в течение эмбриогенеза. Так, на брюшине у плодов женского пола были обнаружены небольшие очаги, состоящие из эндометриальных клеток. Было сделано предположение, что это остатки или результат метаплазии мюллеровых протоков.

Наружный генитальный эндометриоз – патологический процесс, характеризующийся наличием клеток, сходных с эндометрием, но способных защищаться от разрушения иммунными клетками за счет экспрессии специфических антигенов и секреции иммуносупрессивных факторов.

Чаще всего наружный генитальный эндометриоз рассматривают как доброкачественное заболевание, однако для него свойственны характеристики, напоминающие злокачественный процесс: развитие локальных и отдаленных фокусов, прикрепление и инвазия в другие ткани с последующим повреждением органов, самозащита от физиологического апоптоза [4, 5].

В исследованиях последних десятилетий показан повышенный риск малигнизации при диагнозе «наружный генитальный эндометриоз». Так, L.A. Brinton и соавт., в течение 14 лет изучавшие риск развития опухолей различных локализаций у пациентов с установленным диагнозом «эндометриоз», установили, что в данной популяции риск развития рака яичника выше в 1,9 раза, рака молочной железы – в 1,3 раза, злокачественных новообразований кровяной системы – в 1,4 раза [6].

В большинстве опубликованных исследований эндометриоз-ассоциированных опухолей отмечался повышенный риск развития рака яичников у лиц с генитальным эндометриозом [7, 8]. Согласно данным М. Kvaskoff и соавт., среди пациентов с наружным генитальным эндометриозом наиболее часто встречались рак яичника (преимущественно светлоклеточная и эндометриоидная карцинома), рак щитовидной железы, рак эндометрия, рак молочной железы [9]. Несмотря на эпидемиологически подтвержденную связь между раком яичника и эндометриозом, прямых доказательств этого не обнаружено [10].



Первые гистологические доказательства связи эндометриоза с опухолью яичника были представлены J.A. Sampson в 1925 г. Он же является создателем основной теории этиологии эндометриоза.

J.A. Sampson сформулировал три критерия эндометриоз-ассоциированной малигнизации, определяющие происхождение рака из эндометриоидной ткани [11]:

- 1) подтверждена локализация эндометриоидного очага рядом с опухолью;
- 2) происхождение карциномы из эндометриоидной ткани, а не инвазия в нее из другого источника;
- 3) обязательное наличие ткани, похожей на эндометриоидную, окруженную характерными железами.

В 1953 г. R.B. Scott предложил учитывать гистологический переход из доброкачественной эндометриоидной ткани в опухолевую в качестве четвертого критерия эндометриоз-ассоциированного рака яичника [12].

Однако при проведении гистологического исследования редко удается верифицировать все вышеуказанные критерии для подтверждения малигнизации эндометриоидной ткани, что в свою очередь может привести к недооценке ситуации и ложному заключению.

Свыше 80% эндометриоз-ассоциированных опухолей расположены в яичниках. Экстрагенитальные неоплазии обнаруживаются в одной пятой случаев [13]. Наиболее частая локализация экстрагенитальных опухолей – ректосигмоидный отдел кишки, ректовагинальная перегородка и брюшина таза – области, поражаемые глубоким инфильтративным эндометриозом [14].

Рак яичника представляет собой комплекс различных злокачественных форм с высоким уровнем смертности и пятилетней выживаемостью менее 49%. Он занимает третье место в структуре самых распространенных злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин [15].

На сегодняшний день принято выделять отдельную группу эндометриоз-ассоциированных опухолей яичников.

Существует теория, что гистологически эндометриоз-ассоциированный рак яичника происходит из атипичического эндометриоза яичника [16]. Атипичический эндометриоз характеризуется гиперплазией эндометриальных желез с цитологической атипией или наличием клеток с набухшими ядрами [17]. Подобные изменения обнаруживаются в 80% эндометриоз-ассоциированных опухолей. Однако данных, доказывающих процесс перехода атипичической ткани эндометриоза в опухолевую, накоплено недостаточно.

Остаются также неизученными причины малигнизации. В некоторых исследованиях установлено схожее микроокружение в тканях эндометриоза и эндометриоз-ассоциированных опухолей. В развитии процессов участвуют одни и те же медиаторы воспаления и цитокины [18, 19]. Считается, что они появляются под воздействием комплекса патогенетических факторов, таких как генетические мутации, эндокринный дисбаланс, окислительный стресс, иммунная дисрегуляция. Не исключено генотоксическое

влияние повышенной концентрации эстрогенов в эндометриоидных гетеротопиях на ДНК, что может инициировать дополнительные мутации и, как следствие, канцерогенез [7].

Таким образом, вопрос о рисках малигнизации эндометриоидной ткани и причинах данного перехода до сих пор остается недостаточно изученным.

Окислительный стресс

Одной из наиболее распространенных теорий возникновения генитального эндометриоза является теория ретроградного заброса менструальной крови и эндометрия, которая также может объяснить патогенез малигнизации. Депозиты гемосидерина были обнаружены не только в эндометриоидных клетках, но и в клетках эндометриоидного и светлоклеточного рака яичника [20]. Железо индуцирует активные формы кислорода. Избыточное содержание железа в тканях может приводить к канцерогенезу через индукцию окислительного стресса и мутагенез. В 2015 г. T. Iwabuchi и соавт. доказали, что ферритин, ядерный фактор 2, наряду с гемоксигеназой, глутатион S-трансферазой Pi 1 и глутатион-зависимыми пероксидазами участвует в антиоксидантной защите и изменении экспрессии генов данных молекул может вносить вклад в туморогенез при постоянном повреждении ДНК [21]. Таким образом создается микроокружение, способствующее пролиферации и выживанию опухолевой клетки.

Иммунологические факторы

Эндометриоз ассоциирован с хронической неэффективной воспалительной реакцией, в которой ключевую роль играют макрофаги. Они обнаружены в стенках эндометриоидных кист, перитонеальной жидкости и эндометриоидных гетеротопиях. Макрофаги секретируют множество провоспалительных факторов: трансформирующий фактор роста β (TGF- β), васкулоэндотелиальный фактор роста, интерлейкин 1 (IL-1), простагландин E2 (PGE2), фактор, ингибирующий миграцию макрофагов. Активированные макрофаги усиливают окислительный стресс через продукцию перекисных липидов [19]. IL-1 индуцирует экспрессию циклооксигеназы 2 и IL-8, запускающих миграцию, пролиферацию и ангиогенез эндометриоидной ткани [22]. PGE2 повышает синтез эстрогенов через активацию белка острой регуляции стероидогенеза и ароматазы, приводя к активации лейкоцитов и ангиогенеза [20].

В эндометриоидных гетеротопиях отмечена повышенная адгезивная способность к компонентам внеклеточного матрикса, таким как коллаген 4, ламинин, витронектин и фибронектин. Очаги эндометриоза также характеризуются сниженной экспрессией E-кадгерина, β -катенина и интегринов (молекул клеточной адгезии) [21]. Комплекс «E-кадгерин – β -катенин» играет ключевую роль в эпителиальных контактах и поддержании архитектоники ткани. Инициация канцерогенеза и его прогрессирование связаны с нарушением экспрессии кадгеринов и интегринов [22].

Анализ генетической экспрессии продемонстрировал, что путь активации системы комплемента является наиболее значимым при переходе эндометриоза в эндометриоз-ассоциированный рак. Уровни экспрессии факторов комплемента (C7, фактор D, B, H) в образцах рака яичника и эндометриоза были значительно более высокими, чем в ткани нормального эндометрия [22]. Прослеживалась тенденция к возрастанию концентрации факторов классического пути комплемента от ткани нормального эндометрия к эндометриозной, атипическому эндометриозу и раку. Для маннан-связывающей лектиновой протеазы 1 характерна обратная картина, что свидетельствует о непричастности лектинового пути активации комплемента к развитию эндометриоз-ассоциированного воспаления. Важно отметить, что активность системы комплемента не наблюдалась при других формах рака яичника, таким образом ее можно рассматривать в качестве отличительной черты эндометриоз-ассоциированных опухолей [23].

Помимо исследования *ex vivo* значимая активация системы комплемента при эндометриозе и эндометриоз-ассоциированных опухолях яичников была показана *in vitro* на трансгенной модели мышей MUC1, у которых развивается эндометриозный рак яичника, близкий к человеческому [24]. Мышь является гетерозиготой по MUC1, экспрессируя этот ген на поверхности эпителия яичников, имеет онкоаллель *LoxP-Stop-LoxP K-ras^{G12D}* и инактивированный ген *PTEN^{loxP/loxP}* [25]. В ткани эндометриозных опухолей яичников этих мышей также наблюдался высокий уровень экспрессии генов системы комплемента, что может быть использовано как преคลินิกская модель исследования биологии микроокружения опухоли яичников.

Предполагающим фактором в патогенезе эндометриоза и дальнейшего перехода его в опухоль является дисрегуляция T-регуляторных клеток [1, 26]. Они определяются экспрессией транскрипционного фактора Foxp3, признанного главным геном контроля развития T-регуляторных клеток и их последующего функционирования. Регуляторные T-клетки Foxp3+ играют ключевую роль в обеспечении иммунного ответа и поддержании иммунологической толерантности, которая позволяет иммунной системе отличать собственные антигены от чужеродных. Результаты исследования Y. Tanaka и соавт. продемонстрировали более низкие уровни активированных T-лимфоцитов Foxp3+ в ткани эндометриозных кист яичников и образцах эндометрия пациенток с эндометриозом по сравнению с тканью эндометрия здоровых женщин, в то время как общее число T-регуляторных клеток в указанных образцах тканей не различалось [27]. Таким образом, снижение уровня активных T-регуляторных клеток может вносить свой вклад в распространение эндометриоза. В то же время была установлена обратная корреляция между повышенной экспрессией в ткани эпителиального рака яичника T-регуляторных лимфоцитов Foxp3+, уровнем экспрессии клеток и общей выживаемостью пациентов [28].

Молекулярно-генетические факторы

Многочисленные исследования были посвящены поиску генетических нарушений, подтверждающих связь между эндометриозом и злокачественными новообразованиями. Геномная нестабильность и утрата гетерозиготности считаются маркерами инактивации участков генов, отвечающих за супрессию опухолей [29–42].

Наиболее часто в литературе описываются мутации генов KRAS, опухолевого белка p53, PTEN, гена фермента фосфоинозитид-3-киназы (PIK) и ARID1A, которые связывают с опухолевой трансформацией эндометриоза. На основании секвенирования и результатов иммуногистохимических исследований продемонстрировано, что мутации, найденные в эндометриоз-ассоциированных опухолях яичников, обнаруживаются в предшествующей эндометриозной ткани [29]. Проводились исследования утраты гетерозиготности, показавшие, что в образцах опухолей яичников, ассоциированных с эндометриозом, такие участки встречаются чаще, чем в образцах доброкачественных эндометриозов. В 1996 г. X. Jiang и соавт. впервые установили три участка хромосомы (9p, 11q, 22q) с утраченной гетерозиготностью, которые обнаруживаются при эндометриозе яичников и опухолях яичников, предположив это доказательством их общего генетического происхождения [30]. Роль генов KRAS и PTEN в патогенезе эндометриоза и ассоциированного с ним рака была достоверно подтверждена в 2005 г., когда D.M. Dinulescu и соавт. была разработана экспериментальная модель эндометриоза и эндометриозного рака яичника на мышах. Активация экспрессии онкогенного гена KRAS на эпителиальной поверхности яичника приводит к развитию эндометриоза яичника, в совокупности с инактивацией PTEN – к переходу доброкачественного процесса в инвазивную эндометриозную аденокарциному яичника [25].

Роль гена-супрессора опухоли PTEN в развитии рака яичника

Ген PTEN кодирует одноименный белок – фосфатазу с двойной субстратной специфичностью, которая является негативным регулятором фосфоинозитид-3-киназного сигнального пути (PI3K/AKT). В связи с этим проводились многочисленные исследования с целью определить роль данного гена в патогенезе опухолей различных локализаций. Впервые соматические мутации и утрата гетерозиготности гена в эндометриозной ткани были подтверждены в 2000 г. в исследовании в N. Sato и соавт. [31]. Утрата гетерозиготности обнаружена в 27,3% светлоклеточных карцином яичника, 42,1% эндометриозных карцином и 27,3% одиночных эндометриозных кист. В то же время соматические мутации установлены в 20,0, 8,3 и 20,6% случаев соответственно. В другом исследовании было показано, что инактивация PTEN имела место более чем в 75% случаев рака яичника, ассоциированного с эндометриозом [32]. Подобные результаты были подтверждены в работах других исследователей [33].



Нарушение работы белка KRAS

в эндометриоз-ассоциированных опухолях

Белки RAS, включающие группу из трех белков (H, N и K), являются семейством гидролаз гуанозинтрифосфата с двумя конформационными формами: дифосфатной (неактивной) и трифосфатной (активной). Эти белки запускают сигнальный каскад митогенактивированных киназ и PI3K/AKT. Онкогенный белок KRAS кодируется геном KRAS-2 и является участником каскада рецептора эпидермального фактора роста. Мутации данного гена характерны для 25% опухолей различных локализаций. При этом для рака поджелудочной железы характерна наибольшая встречаемость мутаций – около 90% [34, 35]. Внимание к его изучению началось с разработанной модели эндометриоза на мышах, однако в ней проявления эндометриоза наблюдались через восемь месяцев после первой индукции KRAS [25]. Согласно данным K. Suda и соавт., в 42,6% эндометриозидных кист яичников обнаружена мутация данного гена [22]. В других исследованиях частота встречаемости мутации была ниже – 25% [36].

Роль гена ARID1A

Ген ARID1A кодирует белок BAF250a, который является частью АТФ-зависимого комплекса SWI/SNF, участвующего в ремоделировании хроматина и обладающего функцией подавления опухолей. Хроматин регулирует активность генов (чаще оказывая подавляющее действие), отвечающих за обновление и дифференцировку клеток. Считается, что мутация ARID1A – наиболее важное событие для запуска эндометриоз-ассоциированной малигнизации [37, 38]. Согласно данным исследований, 46–57% светлоклеточных карцином яичника и 14,3% эндометриозидных карцином характеризуются мутацией ARID1A [39, 40]. При этом в образцах высокодифференцированных серозных опухолей яичников мутации не обнаружены [41, 42]. В 2019 г. в Испании было проведено проспективное исследование в отношении 185 пациентов с эндометриозом, у 23 из которых установлен атипичский эндометриоз. Согласно полученным данным, утрата экспрессии белка BAF250a чаще встречалась при атипичском эндометриозе, чем при обычном, – 23,8 и 3,0% случаев соответственно ($p = 0,004$) [43]. Утрата экспрессии белка BAF250a в эндометриозах может служить индикатором риска малигнизации [44].

Участие PI3K/AKT сигнального пути в инициации канцерогенеза

Фосфоинозитид-3-киназный сигнальный путь играет ключевую роль в пролиферации и выживании клеток в ответ на ростовые факторы, гормоны и цитокины. Мутации фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназного сигнального пути наиболее частые при раке. Этот путь – физиологическая мишень PTEN. Соматические мутации данного сигнального пути включают мутации субъединиц гена PIK3

(фосфоинозитид-3-киназы), чаще всего PIK3CA. Анализ литературы указывает на связь мутации PIK3CA и атипичского эндометриоза [43–46]. Показано также, что мутация H107R-киназного домена белка обнаруживается в 43% образцов светлоклеточной карциномы яичника, 75 и 88% образцов эндометриозидной ткани и атипичского эндометриоза соответственно. Именно поэтому авторами выдвинута гипотеза, что мутация PIK3CA является ранним событием в процессе туморогенеза, инициируя переход эндометриоза в атипичский и затем в рак [43]. Установлено, что активация сигнального пути приводит к изменению семейства белков FOXO1, которые через белок 1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, влияют на устойчивость к прогестерону при эндометриозе. Подобная активирующая мутация была обнаружена в 40% наблюдений эндометриоз-ассоциированного рака яичника [46]. В опухолях различных локализаций (молочная железа, легкие, тело матки) часто наблюдается сочетание мутации ARID1A и PIK3CA [47], что также подтверждается в клетках светлоклеточной карциномы яичника [48].

Транскрипционный фактор p53 как маркер опухолевой трансформации

В атласе генома рака проанализировано 489 высокодифференцированных опухолей яичников и установлено, что в 96% случаев имела место мутация TP53, гена белка p53, являющегося антионкогеном [49]. Были также проведены исследования, продемонстрировавшие достоверное увеличение встречаемости генотипа INS/INS гена TP53 (p16) у пациенток с наружным генитальным эндометриозом ($p = 0,005$) [50].

В 2004 г. было проведено исследование по оценке уровня экспрессии белка p53 в тканях эндометрия здоровых женщин, эндометриозидных очагах, образцах атипичского эндометриоза и рака яичника [51]. Получены результаты об отсутствии экспрессии данного белка как в ткани нормального эндометрия, так и в эндометриозидной ткани. Однако была выявлена экспрессия во всех образцах атипичского эндометриоза и в 82,4% образцов эндометриоз-ассоциированного рака яичника. Этот факт можно использовать в качестве маркера ранней диагностики предопухолевых изменений эндометриозидной ткани. Новых исследований по оценке связи между экспрессией белка опухолевой супрессии p53 и эндометриоз-ассоциированной малигнизацией не проводилось.

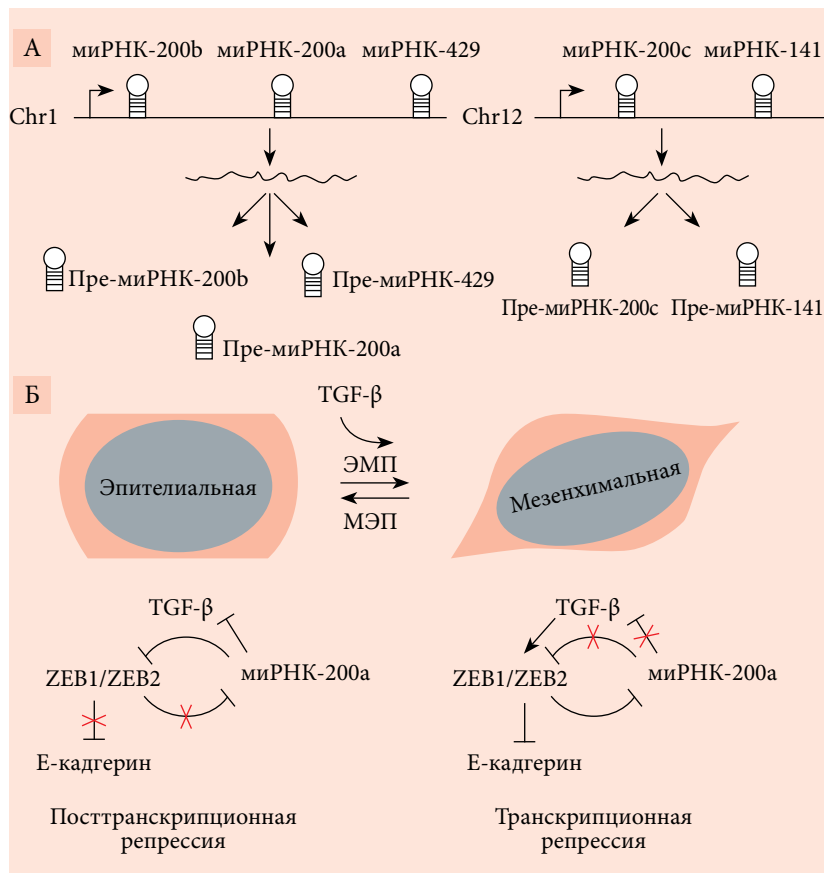
Ген фермента серин/треонин протеинфосфатазы 2A – PPP2R1A

Ген PPP2R1A участвует в подавлении роста и деления клеток. Мутация данного гена в клетках светлоклеточной карциномы яичника встречается редко – до 10% случаев, мутация генов ARID1A и PIK3CA чаще – в 62 и 51% случаев соответственно [52]. Показано также, что мутация данного гена сочетается с другими, названными выше мутациями [40].

Ядерный фактор гепатоцитов 1β – маркер светлоклеточной карциномы яичника

Ядерный фактор гепатоцитов 1β (HNF-1β) является фактором транскрипции, участвующим в процессе эмбриогенеза и тканеспецифичной экспрессии генов. Впервые данные о его высоком уровне экспрессии в эндометриоз-ассоциированной светлоклеточной карциноме яичников по сравнению с другими формами рака яичника были опубликованы А. Tsuchiya и соавт. в 2003 г. [53]. Результаты последующих работ подтвердили высокую экспрессию HNF-1β в клетках светлоклеточного рака и серозной карциномы яичника по сравнению с полным ее отсутствием при других формах заболевания [54, 55]. Таким образом, экспрессия HNF-1β может быть достоверным критерием диагностики светлоклеточного рака яичника.

В 2022 г. S. Mortlock и соавт. также установили связь на уровне генов между эндометриозом и эпителиальными опухолями яичников [56], что еще раз подчеркивает актуальность изучения механизмов, объединяющих эти процессы.



Механизм действия миРНК-200 в эпителиально-мезенхимальном переходе клетки (А – члены семейства миРНК200 (миРНК-141, миРНК-200а, миРНК-200с и миРНК 429) экспрессируются двумя кластерами миРНК на хромосоме 1 и 12 (Chr1 и Chr12), Б – зрелая миРНК-200 индуцирует экспрессию E-кадгерина и формирование эпителиального фенотипа клетки через посттранскрипционную репрессию ZEB1, ZEB, TGF-β)

МикроРНК

МикроРНК (миРНК) – малые некодирующие последовательности РНК, представляющие собой цепи из 19–22 нуклеотидов. Их функция заключается в регулировании транскрипции матричной РНК (мРНК): миРНК присоединяется к некодируемому концу 3' таргетной мРНК и вызывает прекращение ее трансляции, деградацию или дестабилизацию. Нарушение баланса миРНК/мРНК может приводить к нарушению нормальной физиологии ткани [57].

Количество и состав миРНК в нормальной ткани эндометрия и эндометриоидной ткани различны. Предпринимаются попытки разработать метод неинвазивной диагностики эндометриоза с помощью определения специфических миРНК в крови [58, 59]. За последние десятилетия установлено, что при онкологических процессах гены локализованы в нестабильных геномных сайтах, ассоциированных с развитием рака, и дисрегулированы под действием миРНК [60]. Канцерогенная активность миРНК может быть реализована двумя способами [61]:

- 1) активированы миРНК, которые подавляют гены супрессии опухолей, так называемые онко-миРНК, инактивация миРНК, подавляющих канцерогенез, усиливает процессы малигнизации;
- 2) некоторые миРНК обладают собственной онкогенной активностью.

Семейство миРНК-200 – одно из наиболее изученных в патогенезе эндометриоза (отмечено снижение их активности) и метастазировании рака. Оно включает пять типов – миРНК-200а, миРНК-200б, миРНК-200с, миРНК-141 и миРНК-429 [62, 63]. Установлено, что их мишенью являются гены PTEN, ген белка катенин β1, которые играют важную роль в регуляции эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Наряду с миРНК этот процесс регулирует TGF-β и белок ZEB1, участвующий в метастазировании [64]. При повышении уровня TGF-β снижается экспрессия миРНК-200 и активируется ZEB1, который в свою очередь является транскрипционным репрессором E-кадгерина. E-кадгерин – белок межклеточной адгезии, потеря которого приводит к диссоциации опухолевых клеток и их повышенной способности к метастазированию, характерной для эпителиального фенотипа клеток. Таким образом, активация ZEB1 под воздействием миРНК-200 приводит к утрате кадгерина и переходу эпителиальных клеток в мезенхимальные клетки, более склонные к инвазии (рисунок) [65].

Процесс ЭМП запускается усиленным сигналом TGF-β через активацию экспрессии белков ZEB1 и ZEB2, что приводит к транскрипционной репрессии E-кадгерина и формированию мезенхимально-инвазивного фенотипа клетки. ЭМП поддерживается двойной отрицательной обратной связью: подавлением транскрипции миРНК-200 с помощью ZEB1/ZEB2. Однако данный процесс обратимый: повышение экспрессии миРНК-200 приводит к обратному мезенхимально-эпителиальному переходу (МЭП), восстанавливает экспрессию E-кадгерина и эпителиальный фенотип клетки.



В 2017 г. были опубликованы данные о способности ингибитора миРНК-141 останавливать процесс эпителиально-мезенхимального перехода, что служит дополнительным подтверждением участия миРНК в патогенезе опухолевой прогрессии [66]. В 2020 г. N. Nakamura и соавт. также показали прямую ассоциацию уровня миРНК-486-5p в крови, перитонеальной и асцитической жидкостях пациенток с эндометриозными кистами яичников и раком яичника с тяжестью течения эндометриоза и наличием злокачественного процесса [67].

Кроме того, была продемонстрирована сниженная активность миРНК-125 [68], которая является супрессором генов человеческого эпидермального фактора роста 2 и 3 (HER2 и HER3). Повышенная активность этих генов отмечена в эндометриозных очагах, а также в клетках рака яичника, развившегося из эндометриоза.

Как уже отмечалось ранее, прогрессирование эндометриоза в эндометриозный рак зависит от активации онкогена KRAS и делеции гена PTEN. Инактивация последнего является ранним событием в опухолевой трансформации эндометриоза. PTEN служит мишенью миРНК-21, миРНК-26a, миРНК-214. Вероятнее всего, его активность в эндометриозах и раке яичника снижена в связи с повышенной активностью указанных миРНК [68, 69].

Заключение


Связь эндометриоза с повышенным риском малигнизации не оставляет сомнений.

Эндометриоз-ассоциированные опухоли представляют особый интерес для дальнейшего изучения.

В литературе описано большое число генов (PTEN, KRAS, PIK3CA, PPP1A, ARID1A), мутация которых может быть предиктором или маркером малигнизации. Изменение экспрессии различных белков (p53, HNF-1 β , кадгеринов и интегринов) обнаруживается в эндометриоз-ассоциированных опухолях.

Отмечено также специфичное микроокружение ткани эндометриоз-ассоциированного рака яичника, которое подтверждает особые черты данных опухолей и позволяет выделить их в отдельный вид патологического процесса.

Высокий уровень окислительного стресса и нарушенная работа макрофагов – характерные для эндометриоза факторы. С ними ассоциируется повышенный риск перехода ткани в злокачественную.

Поскольку эндометриоз – распространенное гинекологическое заболевание хронического и рецидивирующего течения, изучение рисков и механизмов малигнизации требует дальнейшего изучения. 

*Обзор подготовлен в рамках темы ФНИ
№ 1021062812154-3-3.2.2.*

Литература

1. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017.
2. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. СПб., 2009.
3. Laganà A.S., Vitale S.G., Salmeri F.M., et al. Unus pro omnibus, omnes pro uno: a novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. Med. Hypotheses. 2017; 103: 10–20.
4. Lin Q, Ding S.J., Zhu T.H., et al. Role and clinical significance of coagulation and inflammatory factors in moderate and severe ovarian endometriosis. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2018; 53 (3): 167–171.
5. Vitale S.G., Capriglione S., Peterlunger I., et al. The role of oxidative stress and membrane transport systems during endometriosis: a fresh look at a busy corner. Oxid. Med. Cell. Longev. 2018; 2018: 7924021.
6. Brinton L.A., Gridley G., Persson I., et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1997; 176 (3): 572–579.
7. Bulun S.E., Wan Y., Matei D.E. Epithelial mutations in endometriosis: link to ovarian cancer. Endocrinology. 2019; 160 (3): 626–638.
8. Guo S.W. Cancer-associated mutations in endometriosis: shedding light on the pathogenesis and pathophysiology. Hum. Reprod. Update. 2020; 26 (3): 423–449.
9. Kvaskoff M., Mahamat-Saleh Y., Farland L.V., et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 2021; 27 (2): 393–420.
10. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., et al. ESHRE guideline: endometriosis. Hum. Reprod. Update. 2022; 2022 (2): hoac009.
11. Sampson J.A. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. Arch. Surg. 1925; 10 (1): 1–72.
12. Scott R.B. Malignant changes in endometriosis. Obstet. Gynecol. 1953; 2 (3): 283–289.
13. Giannella L., Serri M., Maccaroni E., et al. Endometriosis-associated clear cell carcinoma of the abdominal wall after caesarean section: a case report and review of the literature. In Vivo. 2020; 34 (4): 2147–2152.
14. Inoue N., Hirakawa T., Mitsushita J., et al. Malignancies associated with extraovarian endometriosis: a literature review. Endocrines. 2021; 2 (3): 251–265.
15. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы онкологии. 2018; 64 (5): 578–591.
16. LaGrenade A., Silverberg S.G. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. Hum. Pathol. 1988; 19 (9): 1080–1084.
17. Schmidt D., Ulrich U. Endometrioseassoziierte Tumorerkrankungen des Ovars. Pathologie. 2014; 35 (4): 348–354.

18. Varga J., Reviczka A., Hákova H., et al. Predictive factors of endometriosis progression into ovarian cancer. *J. Ovarian Res.* 2022; 15 (1): 5.
19. Brunty S., Clower L., Mitchell Br., et al. Peritoneal modulators of endometriosis-associated ovarian cancer. *Front. Oncol.* 2021; 11: 793297.
20. Wendel J.R.H., Wang X., Hawkins S.M. The endometriotic tumor microenvironment in ovarian cancer. *Cancers (Basel).* 2018; 10 (8): 261.
21. Iwabuchi T., Yoshimoto C., Shigetomi H., et al. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015: 848595.
22. Suda K., Nakaoka H., Yoshihara K., et al. Clonal expansion and diversification of cancer-associated mutations in endometriosis and normal endometrium. *Cell. Rep.* 2018; 24 (7): 1777–1789.
23. Kourtidis A., Lu R., Pence L.J., Anastasiadis P.Z. A central role for cadherin signaling in cancer. *Exp. Cell Res.* 2017; 358 (1): 78–85.
24. Dawson A., Fernandez M.L., Anglesio M., et al. Endometriosis and endometriosis-associated cancers: new insights into the molecular mechanisms of ovarian cancer development. *Ecancermedicalscience.* 2018; 12: 803.
25. Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J., et al. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat. Med.* 2005; 11 (1): 63–70.
26. Hu J., Wu X., Huang P., et al. The proportion and prognostic significance of T-regulatory cells in patients with gynecological cancers: a systematic review and meta-analysis. *J. Cancer.* 2020; 11 (11): 3340–3348.
27. Tanaka Y., Mori T., Ito F., et al. Exacerbation of endometriosis due to regulatory T-cell dysfunction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102 (9): 3206–3217.
28. Su T., Zhang P., Zhao F., Zhang S. A novel immune-related prognostic signature in epithelial ovarian carcinoma. *Aging (Albany NY).* 2021; 13 (7): 10289–10311.
29. Bartiromo L., Schimberni M., Villanacci R., et al. A Systematic Review of Atypical Endometriosis-Associated Biomarkers. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (8): 4425.
30. Jiang X., Hitchcock A., Bryan E.J., et al. Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer Res.* 1996; 56 (15): 3534–3539.
31. Sato N., Tsunoda H., Nishida M., et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res.* 2000; 60 (24): 7052–7056.
32. Matsubayashi H., Higashigawa S., Kiyozumi Y., et al. Metachronous ovarian endometrioid carcinomas in a patient with a PTEN variant: case report of incidentally detected Cowden syndrome. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 1014.
33. Lv J., Zhu Q., Jia X., et al. *In vitro* and *in vivo* effects of tumor suppressor gene PTEN on endometriosis: an experimental study. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 3727–3736.
34. Simanshu D.K., Nissley D.V., McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease. *Cell.* 2017; 170 (1): 17–33.
35. Del Re M., Rofi E., Restante G., et al. Implications of KRAS mutations in acquired resistance to treatment in NSCLC. *Oncotarget.* 2017; 9 (5): 6630–6643.
36. Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A., et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (19): 1835–1848.
37. Yachida N., Yoshihara K., Suda K., et al. ARID1A protein expression is retained in ovarian endometriosis with ARID1A loss-of-function mutations: implication for the two-hit hypothesis. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 14260.
38. Ярмолинская М.И., Самошкин Н.Г., Полякова В.О. и др. Экспрессия ARID1A, синтазы простагландина E2 и рецептора простагландина E2 у больных с наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции.* 2019; 25 (3): 34–39.
39. Shibuya Y., Tokunaga H., Saito S., et al. Identification of somatic genetic alterations in ovarian clear cell carcinoma with next generation sequencing. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018; 57 (2): 51–60.
40. Su Y.F., Tsai E.M., Chen C.C., et al. Targeted sequencing of a specific gene panel detects a high frequency of ARID1A and PIK3CA mutations in ovarian clear cell carcinoma. *Clin. Chim. Acta.* 2019; 494: 1–7.
41. Sugino K., Tamura R., Nakaoka H., et al. Germline and somatic mutations of homologous recombination-associated genes in Japanese ovarian cancer patients. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 17808.
42. Kuroda Y., Chiyoda T., Kawaida M., et al. ARID1A mutation/ARID1A loss is associated with a high immunogenic profile in clear cell ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021; 162 (3): 679–685.
43. Sevilla I.Ñ., Linde F.M., Sánchez M.D.P.M., et al. Prognostic importance of atypical endometriosis with architectural hyperplasia versus cytologic atypia in endometriosis-associated ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2019; 30 (4): e63.
44. Er T.K., Su Y.F., Wu C.C., et al. Targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis of endometriosis-associated ovarian cancer. *J. Mol. Med. (Berl).* 2016; 94 (7): 835–847.
45. So K.A., Hong S.R., Kim N., et al. Association between atypical endometriosis and ovarian malignancies in the real world. *J. Ovarian. Res.* 2021; 14 (1): 110.
46. Mikhaleva L.M., Davydov A.I., Patsap O.I., et al. Malignant transformation and associated biomarkers of ovarian endometriosis: a narrative review. *Adv. Ther.* 2020; 37 (6): 2580–2603.
47. Reske J.J., Wilson M.R., Holladay J., et al. Co-existing TP53 and ARID1A mutations promote aggressive endometrial tumorigenesis. *PLoS Genet.* 2021; 17 (12): e1009986.



48. Wiegand K.C., Hennessy B.T., Leung S., et al. A functional proteogenomic analysis of endometrioid and clear cell carcinomas using reverse phase protein array and mutation analysis: protein expression is histotype-specific and loss of ARID1A/BAF250a is associated with AKT phosphorylation. *BMC Cancer*. 2014; 14: 120.
49. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011; 474 (7353): 609–615.
50. Андреева Н.Ю., Иващенко Т.Э., Ярмолинская М.И. и др. Анализ полиморфных вариантов промотора сурвивина и фактора p53 у больных наружным генитальным эндометриозом, сахарным диабетом 1-го типа и при их комбинации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022; 71 (2): 17–28.
51. De la Cuesta R.S., Izquierdo M., Cañamero M., et al. Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 113 (1): 87–93.
52. Zou Y., Zhou J.Y., Guo J.B., et al. The presence of KRAS, PPP2R1A and ARID1A mutations in 101 Chinese samples with ovarian endometriosis. *Mutat. Res.* 2018; 809: 1–5.
53. Tsuchiya A., Sakamoto M., Yasuda J., et al. Expression profiling in ovarian clear cell carcinoma: identification of hepatocyte nuclear factor-1 beta as a molecular marker and a possible molecular target for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Am. J. Pathol.* 2003; 163 (6): 2503–2512.
54. Kato N., Sasou S., Motoyama T. Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. *Mod. Pathol.* 2006; 19 (1): 83–89.
55. Chen Y., Long O. Expression of ER, HNF-1 β and COX-2 in endometriosis-associated ovarian cancer and its clinical significance. *Chongqing Medicine*. 2017; 36: 3801–3803.
56. Mortlock S., Corona R.I., Kho P.F., et al. A multi-level investigation of the genetic relationship between endometriosis and ovarian cancer histotypes. *Cell Rep. Med.* 2022; 3 (3): 100542.
57. Hanna J., Hossain G.S., Kocerha J. The potential for microRNA therapeutics and clinical research. *Front. Genet.* 2019; 10: 478.
58. Vanhie A.O.D., Peterse D., Beckers A., et al. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis. *Hum. Reprod.* 2019; 34 (9): 1650–1660.
59. Maier I.M., Maier A.C. miRNAs and lncRNAs: potential non-invasive biomarkers for endometriosis. *Biomedicines*. 2021; 9 (11): 1662.
60. Hussen B.M., Hidayat H.J., Salihi A., et al. MicroRNA: a signature for cancer progression. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 138: 111528.
61. Verma M., Bhattacharya S. miRNA in oncogenesis. *Trends in Cancer Research and Chemotherapy*. 2018; 1 (2): 1–4.
62. Mashayekhi P., Noruzinia M., Zeinali S., Khodaverdi S. Endometriotic Mesenchymal Stem Cells Epigenetic Pathogenesis: Deregulation of miR-200b, miR-145, and let7b in A Functional Imbalanced Epigenetic Disease. *Cell J.* 2019; 21 (2): 179–185.
63. Coutinho L.M., Ferreira M.C., Rocha A.L.L., et al. New biomarkers in endometriosis. *Adv. Clin. Chem.* 2019; 89: 59–77.
64. Zhang H., Li G., Sheng X., Zhang S., Zhang S. Upregulation of miR-33b promotes endometriosis via inhibition of Wnt/ β -catenin signaling and ZEB1 expression. *Mol. Med. Rep.* 2019; 19 (3): 2144–2152.
65. Teague E.M.C.O., Print C.G., Hull M.L. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16 (2): 142–165.
66. Ye Q., Lei L., Shao L., et al. MicroRNA-141 inhibits epithelial-mesenchymal transition, and ovarian cancer cell migration and invasion. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16 (5): 6743–6749.
67. Nakamura N., Terai Y., Nunode M., et al. The differential expression of miRNAs between ovarian endometrioma and endometriosis-associated ovarian cancer. *J. Ovarian Res.* 2020; 13 (1): 51.
68. Sheikvatan M., Chaichian S., Moazzami B.A. A systematic review and bioinformatics study on genes and micro-RNAs involving the transformation of endometriosis into ovarian cancer. *Microna*. 2020; 9 (2): 101–111.
69. Ghafouri-Fard S., Abak A., Shoorei H., et al. Regulatory role of microRNAs on PTEN signaling. *Biomed Pharmacother.* 2021; 133: 110986.

Malignancy Risk Associated with Genital Endometriosis

M.I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Prof.^{1,2}, A.S. Revenko¹, A.S. Denisova, PhD¹

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Maria I. Yarmolinskaya, m.yarmolinskaya@gmail.com

Endometriosis-associated ovarian cancer is a particular group of tumors, that shares similar pathophysiological characteristics with endometrioid lesion. However, the carcinogenic pathway and malignant progression of endometrioid associated ovarian carcinoma remain poorly understood. The risk of malignant transformation is 1.2–1.9 times higher among patients with endometriosis.

This review focuses on different theories of endometrioid malignant transformation as well as genetic, molecular and immunological factors triggering cancer promotion.

Key words: endometriosis, endometriosis-associated ovarian tumors, endometrioid ovarian cancer, atypical endometriosis, malignancy

¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Российская детская
клиническая больница

³ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н. И. Пирогова

Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2}, И.В. Караченцова, к.м.н.^{2,3}, Т.С. Панасенко³

Адрес для переписки: Татьяна Сергеевна Панасенко, t012025@mail.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Панасенко Т.С. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (24): 38–42.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-24-38-42

Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера – врожденная аномалия развития женской половой системы, в основе которой лежит агенезия мюллеровых протоков. Патология характеризуется полным или частичным отсутствием матки, верхних двух третей влагалища, в ряде случаев в сочетании с аномалиями других органов и систем (опорно-двигательной, выделительной, сердечно-сосудистой, слуховой).

В статье обобщены современные принципы классификации, этиология, методы диагностики и лечения. На сегодняшний день наиболее информативными методами диагностики данного порока являются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. Неоперативные методы лечения используются для создания искусственного влагалища посредством растяжения тканей влагалищной ямки специальными устройствами (кольпоэлонгаторами), оперативные – для альтернативного создания неовлагалища.

Изучение принципов наследования синдрома, применение комплексного подхода к его диагностике и актуальных методов лечения обеспечат более эффективное ведение таких пациенток.

Ключевые слова: синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера, аплазия матки и влагалища, пороки развития, кольпопоз

Введение

В последние годы наметилась тенденция к увеличению частоты случаев пороков развития мочеполовой системы. На сегодняшний день они занимают четвертое место в структуре всех пороков развития. Так, на них приходится 9,7%. При этом 4,0% составляют пороки развития женской половой системы [1, 2]. Одним из них является аплазия матки и влагалища, или синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера (СМРКХ).

СМРКХ характеризуется физиологично развитыми вторичными половыми признаками (женский фенотип), нормальным женским кариотипом (46, XX), врожденным отсутствием матки и влагалища или матки и верхних двух третей влагалища и нормальным функционированием яичников [3].

Историческая справка

Синдром назван в честь четырех ученых, опубликовавших свои наблюдения за больными в различные периоды времени, – немецкого анатома Августа Франца Йозефа Карла Майера (1829 г.), австрийского анатома Карла фон Рокитанского (1838 г.), немецкого гинеколога Германа Кюстера (1910 г.) и швейцарского гинеколога Жоржа Андре Хаузера (1961 г.).

Считается, что первым врожденное отсутствие матки и влагалища описал итальянский анатом Реальдо Коломбо. В его основном труде “De Re Anatomica” в томе 15 “De Iis Quae Raro in Anatome Reeriuntur” («Редкие находки в анатомии») (1562 г.) организм женщины без матки и влагалища, которая жаловалась на боль при половом акте, назван



vulva rara. Спустя столетия А. Майер и К. Рокитанский независимо друг от друга сообщили о двух аналогичных случаях. У двух умерших женщин были выявлены укороченное слепое окончание влагалища и рудиментарные зачатки матки. К. Рокитанский определил, что при данной патологии также отсутствует матка, однако яичники сохраняют способность полноценно функционировать. Г. Кюстер не только обобщил имеющуюся информацию о заболевании, но и дополнил ее собственными наблюдениями. Он первым сообщил о клиническом случае у пациентки, у которой были удалены рудиментарные зачатки матки в связи с болевым синдромом. Г. Кюстер первым описал примеры частого сочетания аплазии матки с пороками развития почек. В 1961 г. Ж. Хаузер ввел термин «синдром Рокитанского – Кюстера – Майера». Кроме того, ученый опубликовал данные многочисленных наблюдений за больными с указанной патологией. В 1977 г. он представил случай атипичного варианта заболевания.

С учетом большого вклада всех ранее перечисленных ученых данный синдром был назван «синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера» [4].

Классификация

В мировой практике используются следующие классификации врожденных пороков развития репродуктивной системы [5]:

- VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation);
- CONUTA (CONgenital UTerine Anomalies).

В нашей стране предложена и широко используется клиничко-анатомическая классификация пороков развития половой системы Л.В. Адамян и А.З. Хашукоевой, в соответствии с которой СМРКХ относится к первому классу пороков [6, 7].

В мировой литературе выделяют три варианта СМРКХ:

- 1) типичный (простой, изолированный), характеризующийся агенезией матки и влагалища, его встречаемость составляет 47%;
- 2) атипичный (сложный), отличающийся полным отсутствием матки и влагалища и сочетающийся с пороками развития мочевыделительной или опорно-двигательной систем, встречается в 21% случаев;
- 3) MURCS-ассоциация, включая аплазию мюллеровых протоков, дисплазию почек и пороки развития шейного и грудного отделов позвоночника, распространенность достигает 32%.

Одни авторы отождествляют MURCS-ассоциацию и атипичный вариант СМРКХ. Другие считают, что атипичный вариант и MURCS-ассоциация – два разных синдрома.

Согласно данным российских ученых, сочетание пороков развития половой системы с отклонениями в развитии выделительной системы отмечается в 22,1% случаев, с пороками развития других органов и систем – в 77,9%.

При СМРКХ патология опорно-двигательного аппарата варьирует от сколиоза до синдрома Клиппеля – Фейля, врожденного порока развития шейного и верхнего отдела грудных позвонков. Среди пороков мочевыделительной системы встречается аплазия почки, дистопия (тазовая или поясничная) единственной почки, одной или обеих, гипоплазия одной из почек, L-образная или подковообразная почка, аплазия одной почки в сочетании с дистопией контралатерального мочеточника

При СМРКХ патология опорно-двигательного аппарата варьирует от сколиоза до синдрома Клиппеля – Фейля, врожденного порока развития шейного и верхнего отдела грудных позвонков, характеризующегося триадой симптомов – короткая и малоподвижная шея, низкая линия роста волос на шее, ограниченная подвижность головы. Среди пороков мочевыделительной системы встречается аплазия почки, дистопия (тазовая или поясничная) единственной почки, одной или обеих, гипоплазия одной из почек, L-образная или подковообразная почка, аплазия одной почки в сочетании с дистопией контралатерального мочеточника.

В зависимости от наличия рудиментарных зачатков матки выделяют аплазию матки в виде одного цилиндрического валика (справа, слева, в центре малого таза), двух мышечных валиков и полного отсутствия рудиментов. При этом эндометрий определяется у 25% пациенток, функционирующий – у 6–10% [8].

Эмбриология, этиология, генетика

Из парных парамезонефральных (мюллеровых) протоков (ПМП) развиваются маточные трубы, матка, шейка матки и верхние две трети влагалища, из мочеполового синуса – нижняя треть влагалища.

ПМП закладывается на пятой-шестой неделе эмбрионального развития. Из целомического эпителия уrogenитальных гребней формируются двухсторонние инвагинации, рост которых имеет краниокаудальный характер, в результате чего инвагинации достигают просвета уrogenитального синуса. Каудальные части двух ПМП сливаются и дают начало матке, шейке матки и верхней части влагалища, а из краниальных частей образуются две маточные трубы. В отсутствие роста ПМП в каудальном направлении формируется аплазия влагалища и матки, а частичная аплазия влагалища – при нарушении слияния ПМП с уrogenитальным синусом. При этом ее протяженность зависит от степени задержки роста протоков.

До сих пор остается неясной этиология СМРКХ. Формирование паттерна тканей и морфогенез органов у эмбриона представляет собой сложный процесс и является результатом сочетания своевременных сигналов от генетических, химических, механических факторов, что позволяет выделить несколько возможных этиологических вариантов: моногенные, олигогенные, полигенные, многофакторные и зависящие от факторов окружающей среды. Кроме того, могут быть задействованы регуляторные механизмы, например эпигенетические факторы, и соматические генетические во время эмбриогенеза [9].

На базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова) было проведено генеалогическое обследование 145 пациенток с аплазией влагалища и матки, у 27% из которых выявлена отягощенная наследственность. Для генетико-математического анализа были отобраны 26 родословных, пробанды которых имели не менее одного сибса женского пола. При определении типа наследования использовали простой и априорный метод выдвинуть гипотезу о рецессивном типе наследования данного порока развития. Некоторые ученые допускают вероятность аутосомно-доминантного типа наследования СМРКХ по отцовской линии. Согласно результатам ретроспективного исследования, у 34 детей, которые были рождены от женщин с СМРКХ, использовавших донорские яйцеклетки (50% детей женского пола), не выявлено ни одного порока развития мочеполовой системы. О низкой пенетрантности и вариабельной экспрессивности данного порока можно говорить в контексте аутосомно-доминантного типа наследования [10, 11].

Клиническая картина и диагностика

Как правило, аменорея является ведущим симптомом у пациенток с нормальным фенотипом и кариотипом 46, XX, физиологией, анатомией яичников и отсутствием признаков избытка андрогенов.

При физикальном обследовании отмечается изосексуальный тип развития вторичных половых признаков при обычном темпе полового созревания. Возможны варианты, при которых влагалище полностью отсутствует или определяется в виде укороченного слепого мешка. Порок внутренних половых органов может проявляться наличием рудиментарной матки в виде небольшого мышечного тяжа или двух рогов с тонкими неполноценными фаллопиевыми трубами либо полным их отсутствием [12].

В качестве дополнительных методов диагностики используется ультразвуковое исследование органов малого таза. При его проведении могут визуализироваться образования, создающие эхографическую картину функционирующих маток, – у стенок малого таза определяются изоэхогенные мышечной ткани

маточные рудименты, имеющие полость с одной или обеих сторон. При этом переходная зона эндометрия неравномерная или отсутствует. Яичники располагаются высоко в малом тазу. Их размеры соответствуют возрастной норме. В трети случаев диагностируется поликистоз или обеднение фолликулярного аппарата обоих яичников, стенки влагалища не визуализируются.

Магнитно-резонансная томография как наиболее информативный метод неинвазивного обследования необходима для дифференциальной диагностики. Она применяется для верификации сложных и атипичных форм аномалий матки, а также при наличии сочетанной гинекологической патологии (при атипичном варианте СМРКХ или MURCS-ассоциации) [13].

Лапароскопия проводится при болевом синдроме, ассоциированном с функционирующими рудиментами матки, и показаниях для экстренного хирургического лечения [5].

Лечение

Целью лечения пациенток с СМРКХ является создание искусственного влагалища (кольпопоз).

Методы лечения подразделяются на консервативный (кольпоэлонгация) и оперативный (формирование влагалища с аутотрансплантацией тканей из тазовой брюшины, кожи вульвы и промежности, отрезка кишки или с использованием синтетических (аллопластических) материалов). Хирургические методы в свою очередь подразделяются на тяговые и трансплантационные. Эффективность хирургического лечения достигает 80–90%, что не превышает показатель эффективности нехирургического [2, 14, 15].

У подростков с аплазией влагалища и матки кольпоэлонгация допустима в возрасте 15 лет и старше.

При растяжении тканей влагалищной ямки за счет постепенного надавливания за задней спайкой малых половых губ образуется искусственное влагалище [16].

Консервативный кольпопоз проводится акушером-гинекологом при помощи кольпоэлонгатора с использованием кремов со смягчающим, регенерирующим и противовоспалительным действием, которые наносятся на область влагалищной ямки в режиме один раз в сутки в течение 20 минут под контролем болевых ощущений. В дальнейшем в отсутствие выраженных болевых ощущений кольпоэлонгация выполняется два раза в сутки в течение 30–40 минут. Курс кольпоэлонгации включает 15–20 процедур. Для достижения глубины неовлагалища 10–12 см требуется от одного до трех курсов (прямая корреляция с выраженностью дисплазии соединительной ткани) с перерывом два-три месяца. Между курсами рекомендуется ежедневно обрабатывать зоны задней спайки малых половых губ и кожи сформированного неовлагалища кремом с эстриолом.

Пациенткам 16 лет и старше с аплазией влагалища и матки, желающим начать половую жизнь и/или находящимся в зарегистрированном браке, пока-



зан хирургический кольпопоз – сигмоидальный, брюшинный с лапароскопической ассистенцией, хирургическая кольпоэлонгация с помощью механических тяговых устройств (методика Викьетти) и др.

Следует подчеркнуть, что указанные выше методы имеют ограниченное применение, поэтому не всегда удается достичь желаемого результата лечения.

Редко и преимущественно в России выполняется кольпопоз резецированным отрезком сигмовидной кишки, использование которого нередко осложняется рестенозами, избыточным неприятным кишечным отделяемым, выпадением сформированного влагалища, а также развитием послеоперационной кишечной непроходимости и воспаления в отключенных отделах толстой кишки.

С учетом большого количества осложнений как во время операции, так и после, в настоящее время во многих странах мира метод сигмоидального кольпопоза представляет исключительно исторический интерес.

Методика Викьетти основана на использовании механических тяговых устройств: под лапароскопическим контролем через преддверие влагалища в брюшную полость проводятся две монофиламентные нити, прикрепленные к акриловому оливобразному шаблону. Ход нитей соответствует потенциально возможному ходу влагалища, нити крепятся снаружи на передней брюшной стенке к специальному устройству, создающему восходящее натяжение, подтягивая шаблон. Нити подтягиваются на 1–2 см ежедневно в течение 7–10 дней. При достижении достаточной глубины тяговое устройство удаляется. Пациенткам рекомендуется бужирование влагалища в течение шести месяцев или до начала половой жизни для предотвращения укорочения и стеноза неовагины. Послеоперационный период сопровождается выраженным болевым синдромом, длительным периодом восстановления. Часто возникают сложности при правильном размещении крепежей шаблона. При увеличении силы натяжения аппарата высока вероятность перфорации прямой кишки и мочевого пузыря, перекручивания мочеточника.

Л.В. Адамян в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова впервые была модифицирована методика брюшинного кольпопоза лапароскопическим доступом:

Редко и преимущественно в России выполняется кольпопоз резецированным отрезком сигмовидной кишки, использование которого нередко осложняется рестенозами, избыточным неприятным кишечным отделяемым, выпадением сформированного влагалища, а также развитием послеоперационной кишечной непроходимости и воспаления в отключенных отделах толстой кишки

идентификация свободной и подвижной части брюшины малого таза и создание купола неовлагалища лапароскопическим доступом с параллельным выполнением туннелирования между уретрой, мочевым пузырем и прямой кишкой со стороны промежности [17]. Формирование неовагины из брюшины является технически сложным и относительно безопасным методом кольпопоза (с минимальным количеством интраоперационных и послеоперационных осложнений). Предложенная модификация брюшинного кольпопоза позволяет упростить, обезопасить и ускорить этап низведения и фиксации брюшины к краям разреза кожи промежности. Это предупреждает возможные ранения соседних органов и тканей [5, 14, 18, 19].

Заключение

Для лечения пациенток с СМРКХ необходим междисциплинарный подход. Использование приемлемых классификаций пороков развития половой системы, новых подходов к диагностике и лечению СМРКХ, изучение принципов его наследования и развития имеют решающее значение для улучшения качества жизни пациенток с данным пороком.

Достижения вспомогательных репродуктивных технологий позволяют реализовать репродуктивную функцию с использованием собственных яйцеклеток и суррогатного материнства, однако риск передачи синдрома достоверно не может быть оценен, что обуславливает потребность в дополнительных исследованиях СМРКХ. ❖

Литература

1. Уварова Е.В. Проблемы подростков и молодежи в аспекте демографической и социальной безопасности России. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010; 6: 16–31.
2. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Арсланян К.Н. и др. Патология развития матки и влагалища у девочек и девушек с нарушением оттока менструальной крови. Акушерство и гинекология. 2015; 4: 36–40.
3. Кругляк Д.А., Мамедова Ф.Ш., Батырова З.К. и др. Особенности строения половых органов девочек с аплазией влагалища и матки (синдромом Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера). Гинекология. 2018; 20 (6): 20–24.
4. Herlin M.K., Petersen M.B., Brännström M. Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. Orphanet J. Rare Dis. 2020; 15 (1): 214.
5. Уварова Е.В. Клинические рекомендации (проект). Врожденные пороки развития влагалища и/или матки у детей и подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021; 17 (3): 31–56.

6. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Хашукоева А.З. Пороки развития матки и влагалища. М.: Медицина, 1998.
7. Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, В.Е. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
8. Кругляк Д.А., Буралкина Н.А., Ипатова М.В. и др. Аплазия влагалища и матки (синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера): этиология, патогенетические аспекты и теории формирования порока (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (6): 64–66.
9. Fontana L., Gentilin B., Fedele L., et al. Genetics of Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH) syndrome. Clin. Genet. 2017; 91 (2): 233–246.
10. Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
11. Бобкова М.В., Баранова Е.Е., Адамян Л.В. Генетические аспекты формирования аплазии влагалища и матки: история изучения. Проблемы репродукции. 2015; 21 (3): 10–15.
12. Pizzo A., Laganà A.S., Sturlese E., et al. Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome: embryology, genetics and clinical and surgical treatment ISRN Obstet. Gynecol. 2013: 628717.
13. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Быченко В.Г., Мирошникова Н.А. Метод функциональной магнитно-резонансной томографии для определения перфузионного кровотока при врожденных аномалиях матки с использованием парамагнитного контрастного агента // https://patents.s3.yandex.net/RU2611762C1_20170228.pdf. Доступно на 27.06.2022.
14. Николаев В.В., Бижанова Д.А., Шарьяфетдинова Ф.А. Метод комбинированной вагинопластики при аплазии матки и влагалища. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2001; 2: 30–31.
15. Николаев В.В., Бижанова Д.А., Шарьяфетдинова Ф.А. Применение тканевых экспандеров для реконструкции влагалища при клоакальной аномалии. Акушерство и гинекология. 2002; 3: 56–57.
16. Уварова Е.В., Давтян Г.М., Буралкина Н.А., Кругляк Д.А. Формирование неовлагалища путем комплексного неоперативного кольпопоза у пациенток с синдромом Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014; 6: 40–49.
17. Адамян Л.В., Бобкова М.В., Сипченко Д.А. Усовершенствованная методика операции кольпопоза из тазовой брюшины с лапароскопической ассистенцией // <https://patenton.ru/patent/RU2585739C1.pdf>. Доступно на 27.06.2022.
18. Кругляк Д.А., Буралкина Н.А., Ипатова М.В. и др. Синдром Майера – Рокитанского – Кюстера – Хаузера: современные возможности бескровного формирования неовлагалища. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021; 17 (3): 40–48.
19. Бобкова М.В., Адамян Л.В., Аракелян А.С. и др. Новый способ операции брюшинного кольпопоза, выполняемого для хирургической коррекции порока развития внутренних половых органов – аплазии влагалища и матки // <https://patentimages.storage.googleapis.com/b7/2e/b6/983cae9936976f/RU2585739C1.pdf>. Доступно на 27.06.2022.

Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser Syndrome

E.V. Sibirskaya, MD, PhD, Prof.^{1,2}, I.V. Karachentsova, PhD^{2,3}, T.S. Panasenko³

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Russian Children's Clinical Hospital

³ Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Tatyana S. Panasenko, t012025@mail.ru

Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome is a congenital abnormality in the development of the female reproductive system based on the agenesis of the Müllerian ducts. The defect is characterized by complete or partial absence of the uterus, upper part of the vagina, in some cases combined with anomalies of other organs and systems (musculoskeletal, excretory, cardiovascular, hearing). In this review the modern principles of classification, etiology, diagnostic methods, conservative and operative methods of treatment are summarized. Ultrasonography and magnetic resonance imaging are the most informative methods of diagnosing this defect. Non-operative treatments can be used to create an artificial vagina by stretching the vaginal tissue with special devices (colpoelongators), surgical methods of treatment of this congenital abnormality provide alternative ways of creating neovagina. A comprehensive approach in diagnosis, study of the principles of inheritance and the application of current methods of treatment allows to provide more effective management of patients with Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome.

Key words: Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser syndrome, aplasia of the uterus and vagina, congenital disorder, colpoepoiesis



Всероссийский научный конгресс с международным участием «Эндометриоз 2022. Санкт-Петербург»

26–28 октября 2022 г., Санкт-Петербург

Формат мероприятия: очный с онлайн-трансляцией

К участию в мероприятии приглашаются:

- акушеры-гинекологи;
- репродуктологи;
- тазовые хирурги;
- анестезиологи;
- операционные медицинские сестры.

Организаторы конгресса:

- Министерство здравоохранения РФ;
- ФГБУ ВО «ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава РФ;
- Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга;
- Российское общество акушеров-гинекологов;
- Общество акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и СЗФО.

Основные направления программы конгресса:

- анатомия органов малого таза – что необходимо знать, прежде чем оперировать пациентов с эндометриозом?
- теории возникновения эндометриоза – что нового?
- патофизиология эндометриоза – от теории к эффективной терапии;
- УЗИ-диагностика эндометриоза – взгляд эксперта;
- современные подходы к прегравидарной подготовке у больных с эндометриозом;
- ведение беременности у больных с эндометриозом;
- эндометриоз яичников – современные алгоритмы лечения;
- глубокий инфильтративный эндометриоз – протокол ESHRE, что нового?
- эндометриоз и бесплодие – взгляд репродуктолога и хирурга;
- проблема тазовой боли при эндометриозе – современные пути решения;
- маточные кровотечения и эндометриоз – лечить или оперировать?
- новые тренды в консервативной терапии эндометриоза;
- роботическая хирургия при эндометриозе;
- проблемы спаек при эндометриозе – новые данные;
- лапароскопическая хирургия в условиях рисков COVID-19.

Подробная информация и регистрация на сайте:

www.medforum.online

¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Московский
клинический научный
центр
им. А.С. Логина

Рубец на матке после миомэктомии, выполненной различными хирургическими способами. Клинико-морфологические аспекты

В.В. Насрединова¹, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф.¹, Л.Б. Иванова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Вера Викторовна Насрединова, nika.s07@list.ru

Для цитирования: Насрединова В.В., Цахилова С.Г., Иванова Л.Б. Рубец на матке после миомэктомии, выполненной различными хирургическими способами. Клинико-морфологические аспекты. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (24): 44–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-24-44-47

Миома матки является самой частой опухолью женской репродуктивной системы. Об этом свидетельствует достаточно большой процент оперативных вмешательств по поводу миомы матки в гинекологических стационарах. В период репродуктивного возраста у женщин при исследованиях заболеваний матки особое внимание уделяется органосохранному лечению. На данный момент это особенно актуальное направление в медицине и, в частности, в гинекологии. Роботизированная миомэктомия является оптимальным способом миомэктомии, что обусловлено меньшим процентом интра- и послеоперационных осложнений, чем при абдоминальном или классическом лапароскопическом доступе, а в сравнении с лапароскопией – меньшим процентом конверсионных лапаротомий. В настоящее время остается открытым вопрос сравнительного изучения морфологической характеристики рубца на матке после миомэктомии, выполненной различными хирургическими способами.

Ключевые слова: миомэктомия, роботизированная миомэктомия, рубец на матке

Миома матки является наиболее распространенным доброкачественным заболеванием репродуктивной системы женщин. Согласно иностранным исследованиям, миома матки составляет до 30% от общего числа гинекологической патологии. Частота ее в общей популяции в числе доброкачественных заболеваний половых органов составляет 7,8–28,0%. Наступление беременности при миоме матки, по данным разных авторов, происходит в 0,5–6,0% случаев [1, 2]. После 35 лет миома матки отмечается у каждой пятой беременной женщины. В настоящее время практически у 75% женщин можно обнаружить миому матки общедоступными способами [3].

В научной доктрине отмечается большое количество споров о преимуществах консервативной миомэктомии как методе диагностики [4, 5]. Еще в 1886 г. известный русский акушер-гинеколог

профессор А.И. Лебедев впервые провел консервативную миомэктомию через разрез в брюшине. В октябре 1886 г. операция была повторена российским гинекологом К.Ф. Славянским. В этот же год в Казани профессор акушерства и женских болезней Казанского университета Н.Н. Феноменов прооперировал миому с помощью метода вылушения, вместе с удалением яичников [6].

Мнение современного профессора гинекологии С.Б. Голубчина о том, что «сохранить орган или часть его – благородная задача хирурга», как нельзя кстати характеризует врачебную позицию по данному вопросу – орган необходимо сохранять, если существует такая возможность. Полное удаление органов, которые могут нормально функционировать и хотя бы частично осуществляют свои функции, – калечащая операция [6].



Часто наличие миомы обуславливает аномальные маточные кровотечения (АМК) [7]. АМК встречаются у трети пациенток репродуктивного возраста и являются причиной снижения качества жизни. Согласно исследованиям, женщины с лейомиомой в анамнезе имели обильные кровотечения чаще (46%), чем женщины без лейомиомы (28%) [8]. Риск потери крови зависел от размера миомы, а не от ее локализации [9].

У каждой пятой женщины с бесплодием миома не проявляется никакими клиническими признаками [5, 10]. Не существует общего мнения о том, как влияет миома на детородную функцию, способствует ли она возникновению бесплодия или приводит к усложнению зачатия. Исследования здоровья женщин, прибегающих к вспомогательным репродуктивным технологиям, доказывают факт того, что субмукозная и интрамуральная миомы деформируют полость матки и нарушают детородную функцию, а благодаря миомэктомии создается благоприятная среда для беременности. Существует и иное мнение: систематический обзор и метаанализ за 1970–2016 гг. не указывают на рост количества самопроизвольных аборт у женщин с миомой матки [8].

Согласно клиническим рекомендациям, при миоме матки возможны несколько врачебных стратегий, наиболее оптимальной считается хирургическая с применением малоинвазивных методик. Миомэктомия позволяет сохранить матку без удаления у женщин репродуктивного возраста, но после нее возрастает риск как интраоперационных, так и послеоперационных осложнений [11, 12].

Самым опасным осложнением после таких операций считается несостоятельность рубца на матке. Во время последующей беременности это угрожает разрывом матки и/или вращением плаценты. Исследование Sh.K. Laughlin-Tommaso и соавт. указывает на разность в регенерации и формировании рубца после использования непрерывного и узлового швов. Контрольная магнитно-резонансная томограмма с внутривенным контрастированием через три месяца после операции показала, что индекс васкуляризации при использовании непрерывного шва снижается, что свидетельствует о сложностях сосудистого восстановления и худшем заживлении рубца [9].

Многими исследованиями было доказано, что миома матки в некоторых случаях вызывает бесплодие и создает осложнения для нормального протекания беременности.

В клинической медицине проблемным считается выбор оптимального метода лечения миомы матки, позволяющий сохранить детородную функцию и увеличить шансы на наступление беременности и на успешные роды без осложнений.

Робот-ассистированная миомэктомия

В последние годы широкое применение в лечении миомы матки получил метод роботизированной

Мнение современного профессора гинекологии С.Б. Голубчина о том, что «сохранить орган или часть его — благородная задача хирурга», как нельзя кстати характеризует врачебную позицию по данному вопросу — орган необходимо сохранять, если существует такая возможность. Полное удаление органов, которые могут нормально функционировать и хотя бы частично осуществляют свои функции, — калечащая операция.

миомэктомии. Согласно исследованиям В.А. Гудебской, после применения данного метода беременность наступает в 16,7–69,0% случаев. Данный способ хирургического лечения миомэктомии также спорен и требует дальнейших исследований. Остро стоит вопрос об эффективности и необходимости применения робот-ассистированной миомэктомии [13, 14].

В 1999 г. была создана система da Vinci, которую поддержали специалисты US FDA, для применения в лапароскопической, торакоскопической и многих других медицинских областях, таких как кардиохирургия.

Миомэктомия с применением роботической ассистенции в России впервые была применена в 2009 г. Е.Ф. Кирой и А.К. Политовой [13].

Применение робот-ассистированной миомэктомии поддержал А.Р. Advincula в 2004 г., ссылаясь на 35 случаев операций. Позже, в 2007 г., в своих работах он расписал технику проведения робот-ассистированной миомэктомии, где указал положительные и отрицательные черты использования роботохирургии. К минусам операции относилась высокая себестоимость оперативного вмешательства [15, 16].

Робот-ассистированная миомэктомия — наиболее современный вид хирургического вмешательства при миоме матки у пациенток репродуктивного периода. Она применяется для простоты интракорпорального наложения швов и для избежания сложностей, которые могут возникнуть в процессе проведения лапароскопической миомэктомии. Особенно актуальна быстрота освоения метода [17]. В 2019 г. российские ученые А.Г. Тянь и Е.В. Слуханчук привели статистику анализа 45 операций робот-ассистированной миомэктомии. Средний возраст оперируемых женщин составил 38 лет. Результаты манипуляции оценивали по следующим критериям: время операции, объем кровопотери, осложнения по шкале Clavien — Dindo [18].

Исследования показали, что ни при одной операции не наблюдалось конверсии и необходимости гемотрансфузии. Средняя длительность госпитализации

составляла 3,4 койко-дня. Спустя полгода после операции ни у кого из оперируемых не было возвращения газовых болей или инфекционных осложнений, требующих повторной госпитализации. Практически все пациентки отмечали хороший косметический результат [19].

Результаты исследований, посвященных сравнению робот-ассистированной и лапароскопической миомэктомий, доказывают положительный эффект роботизированной операции в отношении объема кровопотери, числа койко-дней и частоты конверсий. Конверсии при роботизированном подходе не наблюдались.

Современные методы диагностики рубца на матке

Клинообразное кистозное или гипоезогенное включение в рубце начали изучать в рамках гистеросальпингографии в 1961 г., при трансабдоминальной сонографии – в 1982 г. и трансвагинальной сонографии – в 1990 г. В 1962 г. L.O. Poidevin провел гистерографическое обследование у 43 женщин спустя полгода после кесарева сечения [20]. В его труде описывались клиновидные морфологические «дефекты» у 62,8% женщин с положительной динамикой, у которых отсутствовал риск самопроизвольных родов в дальнейшем. Ученый считал, что до проведения гистерографии нужно выждать полгода. В более ранних сроках можно не выявить отсутствие деформации из-за отеков. Этот факт был подтвержден 35 лет спустя.

Так, O. Dicle и соавт. изучали время восстановления миометрия после кесарева сечения с использованием метода МРТ. Указывалось, что восстановление мышечного рубца происходит в течение трех месяцев и полная инволюция, полное восстановление эпителия происходит за полгода. Позже нарушения структуры миометрия стали называть термином «ниша» [21].

Скрининговым методом контроля состояния рубца на матке при беременности считается проведение УЗИ с оценкой кровотока [1].

Проблема несостоятельного рубца на матке может быть выявлена во время последующей беременности. С помощью УЗИ можно выявить следующие признаки рубца на матке: нетипичное местоположение;

изменение наружной части и формы матки на уровне перешейка или в другом месте тела рубца; втяжение серозной оболочки; наличие патологических изменений зоны рубца с формированием полостей в миометрии; истончение миометрия, визуализация ниш и деформаций в проекции рубца с истончением миометрия до 4–5 мм; наличие «ниши» или «ниш» в полости органа, истончение ткани в месте рубца до 2–3 мм (предельное значение), а также полное отсутствие миометрия в зоне рубца – полная несостоятельность рубца; создание тяжа и неопределенных деформированных полей из серозной оболочки эхогенной ткани; отсутствие убедительной васкуляризации миометрия в зоне рубца при энергетическом картировании [22].

В качестве диагностики можно применять офисную гистероскопию для уточнения диагноза несостоятельного рубца на матке при планировании беременности. Результаты диагностических исследований несостоятельного рубца на матке отличаются сложностями и неоднозначными оценками в отсроченном времени и перед зачатием. Верификацию диагноза необходимо учитывать при консультативном осмотре с использованием УЗИ, гидросонографии и гистероскопии [23, 24].

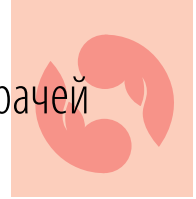
Считается, что родоразрешение естественным путем возможно при отсутствии несостоятельности рубца на матке по данным проведенного УЗИ с доплерометрией при индексе резистентности в радиальных артериях нижнего маточного сегмента менее 0,7.

В рамках морфологии отмечается, что изменения в пограничных тканях между миометрием и рубцом на матке и после кесарева сечения, а также после консервативной миомэктомии проявляются в увеличении сосудистого компонента, лимфатических сосудов и межклеточных щелей, значительной диффузной и очаговой лейкоцитарной инфильтрации, появлении эритроцитов [24].

Подобные изменения затрагивают края рубца на матке и миометрия и объясняются разрывом тканей в таких участках при беременности. Происходит не расслоение или разрыв рубца, а его отрыв по границе – месту прикрепления к гладкомышечным клеткам. ❖

Литература

1. Залесный А.В. Комплексная оценка состояния рубца на матке после кесарева сечения. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; 59 (5): 118–126.
2. Yang Q., Mas A., Diamond M.P., Al-Hendy A. The mechanism and function of epigenetics in uterine leiomyoma development. *Reprod. Sci.* 2016; 23 (2): 163–175.
3. Адамян Л.В. и соавт. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: АСТ, 2015.
4. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. и др. Репродуктивные проблемы оперированной матки. *Российский вестник акушерства и гинекологии.* 2013; 13 (1): 78–81.
5. Пекарев О.Г., Поздняков И.М., Пекарева Е.О. и др. Первичная профилактика кесарева сечения у женщин с рубцом на матке после миомэктомии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; 2 (8): 13–20.



6. Шамарин С.В., Наумова И.В., Волкова И.Г. и др. Миома (лейомиома) матки: литературный обзор. Многопрофильный стационар. 2018; 5 (2): 144–149.
7. 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: 146–149.
8. Wegienka G., Baird D.D., Hertz-Picciotto I., et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. Obstet. Gynecol. 2003; 101 (3): 431–437.
9. Laughlin-Tommaso Sh.K., Jacoby V.L., Myers E.R. Disparities in fibroid incidence, prognosis, and management. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2017; 44 (1): 81–94.
10. Радзинский В.Е. Акушерство: учебник. Под ред. В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
11. Капранов С.А. Ретроспективный анализ осложнений при эмболизации маточных артерий. Акушерство и гинекология. 2012; 8: 112–117.
12. Коротких И.Н., Садов Н.А. Современные подходы к ведению беременности у пациенток с рубцом на матке после миомэктомии. Фундаментальные исследования. 2009; (9): 48–50.
13. Гудебская В.А. Клиническая эффективность робот-ассистированной лапароскопической миомэктомии. Альманах клинической медицины. 2016; 44 (2): 242–248.
14. Гасанов Я.М. Ведение беременности и клиническая характеристика женщин с рубцом на матке после миомэктомии. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2015; 15 (3–2 (51)): 101–103.
15. Advincula A.P., Song A. The role of robotic surgery in gynecology. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2007; 19 (4): 331–336.
16. Соловьева А.В., Федотов Н.Г. Миома матки: репродуктивное здоровье женщин после оперативного лечения. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; 8 (3): 112–115.
17. Тянь А.Г., Слуханчук Е.В. Кривая обучения робот-ассистированной миомэктомии. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2019; 6 (4): 221–224.
18. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень. Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2014.
19. Poidevin L. Caesarean section scar safety / L. Poidevin. Brit. Med. J. 1959; 21: 1959–1961.
20. Dicle O., Kucukler C., Pirnar T., et al. Magnetic resonance imaging evaluation of incision healing after cesarean sections. Eur Radiol. 1997; 7: 31–34.
21. Дзигу М.В. Физиологическое акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
22. Брыксина З.Г. Анатомия человека: учебник для медицинских училищ и колледжей. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
23. Веропотвелян П.Н. Миома матки у женщин репродуктивного возраста. Здоровье женщины. 2015; 10: 153–156.
24. Бабкина А.В., Наумова Н.В., Арутюнова С.Л. Ультразвуковая оценка послеоперационного рубца при консервативной миомэктомии с наложением рассасывающегося шва из монофиламентного материала. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 4–1: 47–49.

Scar on the uterus after myomectomy performed by various surgical methods. Clinical and morphological aspects

V.V. Nasredinova¹, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof.¹, L.B. Ivanova, PhD²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: V.V. Nasredinova, nika.s07@list.ru

Uterine fibroids are the most common tumor of the female reproductive system. This is evidenced by a fairly large percentage of surgical interventions for uterine fibroids in gynecological hospitals. In the period of reproductive age in women in the study of uterine diseases, special attention is paid to organ-preserving treatment. At the moment, this is a particularly relevant area in medicine and, in particular, gynecology. When choosing the optimal method of myomectomy, it is important to perform a robotic myomectomy. In which there is a lower percentage of intra- and postoperative complications than with abdominal or classical laparoscopic accesses, and in comparison, with laparoscopy, a lower percentage of conversion laparotomies. At present, the question of a comparative study of the morphological characteristics of the scar on the uterus after myomectomy, performed by various surgical approaches, remains open.

Key words: myomectomy, robotic myomectomy, uterine scar



Вульвовагинальный дискомфорт: рациональная тактика ведения с позиций клинических рекомендаций и международных гайдлайнов

В рамках школы-интенсива клинического мышления, состоявшейся 12 апреля 2022 г. под руководством члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН), вице-президента Российского общества акушеров-гинекологов, президента Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины Виктора Евсеевича РАДЗИНСКОГО и д.м.н., профессора, заведующей кафедрой клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заведующей отделом микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта Алевтины Михайловны САВИЧЕВОЙ, ведущими российскими экспертами в области женского здоровья были рассмотрены актуальные вопросы диагностики, методов обследования и лечения пациенток с вульвовагинальными симптомами в реальной клинической практике. Особое внимание участники мероприятия уделили алгоритму ведения пациенток с жалобами на вульвовагинальный дискомфорт в различных клинических ситуациях, представленному врачом акушером-гинекологом, к.м.н., доцентом кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования медицинского института РУДН Ириной Геннадьевной ШЕСТАКОВОЙ.

Нередко на прием к гинекологу приходят женщины с жалобами на вульвовагинальный дискомфорт, в том числе связанный с вагинальными выделениями. В настоящее время для ведения пациенток с вагинальными выделениями используют алгоритмы, разработанные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международной гильдией специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП) (The International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI) в 2018 г.¹ Как известно, у здоровых женщин неадекватная интимная гигиена

может вызывать вульвовагинальный дискомфорт. Механические, химические и аллергенные раздражители способны спровоцировать развитие вульвовагинальных симптомов – жжения и зуда. Часто симптомы ошибочно приписывают инфекции.

Действительно, наиболее частыми причинами вульвовагинального дискомфорта и вагинальных выделений являются бактериальный вагиноз, кандидоз, трихомониаз, реже – вагинальная атрофия, атрофический вагинит, цервицит, наличие инородного тела, аллергия на мыло/гель, семенную жидкость, системные

заболевания (диабет, склеродермия). Только тщательная оценка индивидуальных особенностей женщины позволяет выявить реальную причину дискомфорта и назначить надлежащую терапию.

В соответствии с современным диагностическим алгоритмом, обследование женщин с вагинальными выделениями и вульвовагинальным дискомфортом включает микроскопию мазков, исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), микробиологические посевы. При этом необходимо учитывать, что для получения

¹ Sherrard J., Wilson J., Donders G., et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int. J. STD AIDS. 2018; 29 (13): 1258–1272.

Школа-интенсив клинического мышления «Вагинальные инфекции: лечить или излечивать»

достоверных результатов исследований мазка нужно соблюдать ряд условий. Прежде всего исследование не проводят во время, накануне или сразу после менструации. Необходимо также соблюдать технологию забора биоматериала для лабораторного анализа.

Общий мазок позволяет идентифицировать только десять морфотипов. Многие виды этиологически значимых облигатных и условно-патогенных возбудителей выявить невозможно. Однако главным преимуществом общего мазка остается качественное определение количества лейкоцитов и клеток эпителия, что делает этот метод наиболее распространенным.

У женщин с вульвовагинальным дискомфортом необходимо исключить четыре ИППП: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*. В 2021 г. экспертами Российского общества дерматовенерологов и косметологов и Российского общества акушеров-гинекологов были разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов с данными ИППП (рекомендации размещены на сайте Минздрава России). Вульвовагинальный дискомфорт у женщин может быть связан с клиническими проявлениями генитального герпеса: болезненными высыпаниями в области половых органов, зудом, болью, парестезиями в аногенитальной области, дизурией, диспареунией. При вагинальной локализации высыпаний герпеса вульвовагинальный дискомфорт сопровождается слизисто-гнойными выделениями, обусловленными присоединением вторичной инфекции. К слову сказать, герпетическую инфекцию можно определить клинически, без применения ПЦР.

Микробиологический посев из влагища дает количественную характеристику, идентифицирует микроорганизм до вида и определяет чувствительность выделенного штамма к лекарственным препаратам. Однако обнаружить условно-патогенные анаэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы данным методом крайне сложно. В реальной практике посеву из влагища отведена роль анализа, на основании которого можно оценить сложность клинической ситуации.

Сегодня хорошо известно, что эффективность лечения напрямую зависит от приверженности больного лечению. Проблема приверженности лечению особенно актуальна в гинекологической практике, поскольку от успеха лечения зависит репродуктивное здоровье женщин. Установлено, что только половина пациенток принимает назначенные врачом лекарственные средства. Кроме того, женщины редко уведомляют врача о прекращении приема препарата после купирования симптомов вагинита или вагиноза. С обоснованным прекращением применения препарата связан высокий риск развития рецидива и хронического течения заболевания.

При определении тактики ведения пациенток с вульвовагинальным дискомфортом и вагинальными выделениями предпочтение следует отдавать комбинированным лекарственным средствам с антибактериальным, анаэробным и противогрибковым эффектом, быстро устраняющим симптомы и удобным в применении.

Для лечения вагинального кандидоза, трихомонадного вульвовагинита, бактериального вагиноза, смешанного вагинита в широкой клинической практике успешно применяется комбинация тиоко-

назола/тинидазола (Гайномакс). Препарат применяют по назначению врача по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение семи дней или одному вагинальному суппозиторию два раза в день (утром и на ночь) в течение трех дней.

Лечение пероральными или интравагинальными азолами позволяет купировать симптомы и приводит к отрицательным культуральным исследованиям у 80–90% больных. Во время беременности используются только топические препараты. Стандартные однократные, трех- и семидневные курсы терапии азолами так же эффективны, как и длительные курсы¹.

Важно, что на фоне лечения препаратом Гайномакс происходит быстрое купирование симптомов вульвовагинального кандидоза, в частности зуда и жжения. Эффективность препарата обусловлена механизмом действия его компонентов – тиоконазола и тинидазола.

Эффективность азолов при вульвовагинальном кандидозе подтверждена результатами ряда клинических исследований. Тиоконазол действует фунгицидно и бактерицидно. При этом в отношении штаммов *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. krusei in vitro* он примерно в четыре раза эффективнее миконазола. В концентрациях, в четыре раза превышающих минимальную ингибирующую концентрацию, тиоконазол оказывает быстрый (в течение часа) фунгицидный эффект².

Одним из вопросов, имеющих принципиальное значение для гинекологов, сталкивающихся с проблемой кандидозного вульвовагинита, является частота рецидивов заболевания. О рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе говорят при четырех и более эпизодах в год. Подозрение на рецидивирующий вульвовагинальный

² Marriott M.S., Brammer K.W., Faccini J., et al. Tioconazole, a new broad-spectrum antifungal agent: preclinical studies related to vaginal candidiasis. Gynakol. Rundsch. 1983; 23 (Suppl 1): 1–11.

Школа-интенсив клинического мышления «Вагинальные инфекции: лечить или излечивать»

кандидоз служит показанием для посева на грибы. Кроме того, необходимо исключить факторы риска развития грибковой инфекции, такие как иммунодефицит, сахарный диабет, использование глюкокортикостероидов, частый прием антибиотиков. Поддерживающая противогрибковая терапия должна проводиться часто, при этом оптимальный интервал дозирования препаратов до сих пор не регламентирован. Более того, мнения врачей о том, какой должна быть поддерживающая терапия – еженедельной или ежемесячной, расходятся. В клинических рекомендациях ВОЗ и IUSTI (2018) сказано, что долгосрочную поддерживающую противогрибковую терапию можно начинать с ежедневного приема флуконазола в течение трех дней еженедельно или ежемесячно в течение шести месяцев. Если такие схемы нереализуемы, можно рассмотреть вопрос о периодическом топическом лечении. Лечение персистирующей дрожжевой вагинальной инфекции, вызванной видами, отличными от *C. albicans*, особенно затруднительно¹.

Распространенным заболеванием, сопровождающимся воспалительными процессами в слизистой оболочке влагалища, является смешанный вагинит, обусловленный аэробной микрофлорой, стрептококковой или энтерококковой инфекциями. Аэробный вагинит нередко сопровождается грибковой инфекцией. При лечении вульвовагинитов, вызванных аэробной и смешанной микрофлорой, предпочтение отдается комбинированным препаратам с широким спектром действия. Препаратом выбора считается Гайномакс, в состав которого входят тиоконазол и тинидазол. Гайномакс оказывает комплексное действие в отношении дрожжеподобных грибов рода

Candida, анаэробных микроорганизмов, антибактериальный эффект, в том числе в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp.³

Данные клинической практики свидетельствуют о высокой эффективности препарата Гайномакс у пациенток со смешанным вагинитом. На фоне терапии вульвовагинальные симптомы купируются в течение 3–6 дней.

Другой распространенной формой вагинальных нарушений у женщин является бактериальный вагиноз, относящийся к невоспалительным заболеваниям влагалища. При бактериальном вагинозе при микроскопическом исследовании методом ПЦР выявляются сниженное количество защитных лактобактерий, анаэробная флора, а главное – ключевые клетки, наличие которых подтверждает факт заболевания. Для лечения бактериального вагиноза применяют метронидазол перорально или в виде интравагинального геля либо клиндамицин в виде интравагинального крема. К альтернативным методам лечения относят применение тинидазола 2 г перорально в однократной дозе или 1 г перорально в течение пяти дней или клиндамицина, деквалиния хлорида¹. Трудность ведения пациенток с бактериальным вагинозом заключается в том, что у 30% из них в течение трех месяцев, а у 50% в течение года после успешного лечения развивается рецидив заболевания. Это может быть обусловлено реинфекцией, недостаточным подавлением избыточного роста условно-патогенных микроорганизмов, недостаточным восстановлением лактобактерий, наличием биопленок, в которых преобладают *Atopobium vaginae* и *Gardnerella vaginalis*, длительной супрессивной терапией, циркумцизией

у полового партнера. Безусловно, на развитие рецидивов бактериального вагиноза влияют различные факторы, прежде всего сексуальная активность женщины. Доказано, что рецидив бактериального вагиноза у женщины часто связан с появлением нового или наличием нескольких половых партнеров. Постоянное использование презервативов при половых контактах снижает заболеваемость бактериальным вагинозом на 50%¹.

В последнее десятилетие в Российской Федерации за основу принимается двухэтапный способ лечения бактериального вагиноза, включающий элиминацию избытка облигатных анаэробов, а также восстановление и поддержание достаточного количества лактобактерий за счет использования пробиотиков⁴.

У пациенток с жалобами на вульвовагинальный дискомфорт и вагинальные выделения в первую очередь следует исключить вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, смешанные вагиниты и ИППП. Определенный рН влагалища – единственный наиболее важный первоначальный тест, на основании которого можно предположить диагноз. Микробиологический посев целесообразен при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе. Микроскопия мазка, тесты на ИППП и ПЦР в режиме реального времени позволяют подтвердить диагноз и выбрать алгоритм лечения пациенток с жалобами на вульвовагинальный дискомфорт и неспецифичные выделения.

Жалобы на вульвовагинальный дискомфорт и вагинальные выделения крайне неспецифичны, поэтому рациональная тактика ведения пациенток должна включать дифференциальную диагностику и основываться на современных клинических рекомендациях. ❧

³ Инструкция к медицинскому применению препарата Гайномакс – ЛП 000007 26.11.2015.

⁴ Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов 2013–2019 гг.



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!



Диагностика и патогенез вульвовагинальных инфекций в современных реалиях. Лайфхаки от микробиолога

Вульвовагинальные инфекции (ВВИ) остаются одной из самых актуальных проблем гинекологии в силу высокой распространенности, частых рецидивов и влияния на функции репродуктивной системы. Вопросам диагностики, патогенеза и лечения частых ВВИ в современных реалиях было посвящено выступление Алевтины Михайловны САВИЧЕВОЙ, заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора, руководителя лаборатории микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта.

Чтобы пациентке на первичном приеме назначить рациональное лечение, необходимо установить диагноз. Начинать диагностику следует с проведения рН-метрии влагалищных выделений. Как правило, рН > 5 с высокой долей вероятности (93%) свидетельствует о наличии бактериального вагиноза (БВ). Таким образом, исследование на наличие инфекции урогенитального тракта нужно начинать с оценки микробиоценоза влагалища, цервикального канала и уретры. Анализ вагинального мазка позволяет определить отношение лейкоцитов к эпителию, выявить лактобациллы, ключевые клетки, дрожжеподобные грибы, трихомонады. Для цервикального канала и уретры уровень лейкоцитов в норме менее 10 в поле зрения. Профессор А.М. Савичева поделилась лайфхаками дифференцированного подхода к лечению вагинальных инфекций, представив два клинических примера.

Клинический случай 1. Пациентка С., 34 года. Клинически здорова. Врач настаивает на лечении

по поводу уреоплазмы. Уреаплазма в мазке – 10^4 КОЭ/мл, содержание лактобацилл во влагалищном секрете высокое – 10^8 КОЭ/г. Данные микроскопического исследования: лейкоцитов меньше, чем эпителия, преобладают лактобациллы. Лечить пациентку не надо.

Клинический случай 2. Пациентка Д., 37 лет, планирует выполнение процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). При обследовании выделен эпидермальный стафилококк (*Staphylococcus epidermidis*) – 10^5 КОЭ/г. Пациентке сделали антибиотикограмму и назначили системные антибиотики. Выполненное после антибиотикотерапии обследование показало наличие *Escherichia coli* – 10^4 КОЭ/г. Проведена повторная антибиотикотерапия, но без особого эффекта: при обследовании выявлена *E. coli* – 10^5 КОЭ/г. Очередное применение пациенткой антибиотиков также не способствовало эрадикации возбудителя. При обследовании: *E. coli* – 10^6 КОЭ/г, *Enterococcus spp.* – 10^5 КОЭ/г.

Какова была бы оптимальная тактика ведения пациентки? По мнению профессора А.М. Савичевой, при выделении у пациентки *S. epidermidis* не следовало спешить с назначением антибиотикотерапии. Нужно было прежде всего оценить микробиоценоз влагалища. Соотношение лейкоцитов к эпителию менее 1:1 на фоне преобладания лактобацилл позволило бы отправить пациентку на проведение процедуры ЭКО. В данном случае пациентке необходимо назначить терапию комбинированным препаратом Нео-Пенотран Форте локально, при необходимости – вагинально лактобациллы с последующей оценкой микробиоценоза влагалища и повторным посевом.

В клинической практике нередко комбинированные препараты, например Гайномакс, назначают на короткий срок (3–7 дней). В ряде случаев мазок (уровень лейкоцитов) после лечения не меняется. Рекомендация А.М. Савичевой: если в отделяемом влагалища отношение лейкоцитов к эпителию

Школа-интенсив клинического мышления «Вагинальные инфекции: лечить или излечивать»

менее чем 1:1 или 10:1, а уровень лейкоцитов в цервикальном канале менее 10 в поле зрения, дальнейшего лечения не требуется.

Самым распространенным нарушением микробиоценоза влагалища считается БВ – клинический полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены нормальной микробиоты влагалища на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов. Во влагалище анаэробные микроорганизмы, являющиеся возбудителями патологического процесса, окружают себя внеклеточными матрицами, формируя биопленки. Именно с биопленками связаны затяжное течение и хронизация процесса, неэффективность методов традиционной антимикробной терапии, рецидивирование БВ.

Исследование А. McMillan (2011) демонстрирует способность метронидазола разрушать биопленки за счет образования в них «отверстий».

Одним из самых активных участников образования биопленок при БВ считается *Gardnerella vaginalis* (выявляется в 60–90% случаев). В меньшей степени в их формировании участвует *Atopobium vaginae* (1–40%). Следовательно, *G. vaginalis* и *A. vaginae* являются доминирующими микроорганизмами в составе биопленки. При этом содержание лактобацилл снижается до 0,1–0,001%.

Известно два типа существования *G. vaginalis*¹. В норме определяется «рассеянная» форма *G. vaginalis*, рассредоточенная среди другой микрофлоры, при БВ – «сцепленная» форма, адгезированная

на клетках эпителия (ключевые клетки).

На сегодняшний день общепринятого определения рецидивирующего БВ не существует. В литературе рецидив БВ диагностируется в случае, если:

- пациентка три раза посещала клинику в течение предыдущих двух лет и каждый раз ей устанавливали диагноз БВ;
- повторно началось симптоматическое лечение БВ через 4–28 недель;
- эпизоды БВ повторялись один или несколько раз после завершения первого эпизода заболевания^{2,3}.

Этиология рецидивирующего БВ не известна, но основная роль отводится *G. vaginalis*.

Характерными признаками БВ являются рН вагинальных выделений более 4,5, выраженный аминный запах, присутствие ключевых клеток, много плоского слущенного эпителия, отсутствие нейтрофилов, полиморфная микрофлора, доминирование *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Lactobacillus iners* и др.

В первой линии терапии БВ назначают метронидазол. На фоне его применения быстро и резко снижаются во влагалище уровни провоспалительных цитокинов, хемокинов и иммунных факторов, связанных с нарушением эпителиального барьера. Иммунные изменения обусловлены уменьшением абсолютного количества ассоциированных с БВ бактерий и увеличением числа лактобацилл.

Не случайно в обновленных рекомендациях CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 2021 г. метронидазол сохраняет свою нишу. Метронидазол 500 мг

per os назначают два раза в день в течение семи дней, метронидазол 0,75% гель – один аппликатор в день *per vaginam* в течение пяти дней.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) 2019 г., на первом этапе терапии БВ могут использоваться топические комбинированные препараты. Имеются данные о высокой эффективности семидневного курса комплексного препарата, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола. Таким препаратом является Нео-Пенотран Форте.

Следует отметить, что местные препараты – миконазол, тиокконазол включены в рекомендации РОАГ (2019) для лечения неосложненного вульвовагинального кандидоза (ВВК). При тяжелом и рецидивирующем ВВК миконазол применяется в составе препарата Нео-Пенотран Форте Л, а тиокконазол – в составе препарата Гайномакс.

В метаанализ были включены данные 13 клинических исследований с участием 833 пациенток с вагинальными инфекциями⁴. В исследованиях применяли суппозитории Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л, в состав которого входит лидокаин. Продемонстрирована высокая эффективность препаратов при ВВИ. На фоне терапии суппозиториями Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л шансы клинического выздоровления при БВ повышались в 17 раз, микробиологического выздоровления при БВ – в 30 раз, эффективности терапии кандидоза – в 14 раз, трихомониаза – в пять раз по сравнению с контролем. Исследователи

¹ Swidsinski A., Doerffel Y., Loening-Baucke V., et al. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually. Gynecol. Obstet. Invest. 2010; 70 (4): 256–263.

² Chen J.Y., Tian H., Beigi R.H. Treatment considerations for bacterial vaginosis and the risk of recurrence. J. Womens Health (Larchmt). 2009; 18 (12): 1997–2004.

³ Marshall A.O. Managing recurrent bacterial vaginosis: insights for busy providers. Sex. Med. Rev. 2015; 3 (2): 88–92.

⁴ Громова О.А., Баранов И.И., Тапильская Н.И. и др. Клинические исследования препаратов, содержащих метронидазол/миконазол. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19 (1): 90–102.

Школа-интенсив клинического мышления «Вагинальные инфекции: лечить или излечивать»

пришли к выводу, что результаты метаанализа подтверждают высокую эффективность и безопасность интравагинального применения метронидазола и миконазола в составе Нео-Пенотран Форте и Нео-Пенотран Форте Л при БВ.

В арсенале врачей имеется еще одно эффективное комбинированное средство – препарат Гайномакс, в состав которого входят антигрибковый компонент тикоконазол 150 мг и противопротозойный и противомикробный компонент тинидазол 150 мг. Топический комбинированный препарат Гайномакс для лечения ВВИ применяют по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение семи дней. Альтернативная схема применения – по одному вагинальному суппозиторию два раза в день (утром и на ночь) в течение трех дней.

Российскими экспертами проведен метаанализ данных четырех исследований с участием 209 пациенток с ВВИ. Пациентки применяли суппозитории/крем Гайномакс в стандартной дозе в течение семи суток или в удвоенной дозе в течение трех суток. Терапия комбинацией «тинидазол + тикоконазол» (Гайномакс) повышала шансы клинического излечения БВ в 20 раз, микробиологического излечения БВ – в 16 раз, микробиологического излечения ВВК – в 21 раз, микробиологического излечения трихомониаза – в 26 раз. При анализе отдельных клинических симптомов установлены ассоциации между приемом препарата и статистически значимым достоверным снижением патологических вагинальных выделений в 25 раз, симптоматики воспаления – в 33 раза, покраснения – в 11 раз.

Успех проведенного лечения подтвержден увеличением уровня лактобацилл, что создает условия для восстановления нормальной влажной микрофлоры.

Далее профессор А.М. Савичева попыталась кратко ответить

на часто задаваемые вопросы. Она начала с ответа на вопрос о контроле излеченности. Для оценки контроля излеченности прежде всего необходимо провести рН-метрию с последующим микроскопическим исследованием и возможным применением молекулярных методов диагностики.

Врач нередко получает анализы с бактериоскопией, где все показатели в норме, но имеется смешанная флора. Стоит ли в этом случае проводить лечение? Отвечая на этот вопрос, докладчик констатировала, что смешанная флора является нормой для женщины в менопаузе, при лактационной аменорее. Кроме того, у некоторых женщин нелактобациллярный биоценоз считается нормой. Поэтому в данном случае лечение не требуется.

Подходят ли Нео-Пенотран Форте и Гайномакс для лечения заболеваний, вызванных кокковой флорой? Профессор А.М. Савичева, ссылаясь на инструкции к препаратам, констатировала эффективность препаратов Нео-Пенотран Форте и Гайномакс при аэробном вагините, вызванном энтерококками, стрептококками, стафилококками и иной аэробной флорой.

Можно ли применение препарата Нео-Пенотран Форте или Нео-Пенотран Форте Л пролонгировать до 14 дней? Докладчик порекомендовала врачам тщательно изучать инструкцию к лекарственному средству. В инструкции сказано, что при рецидивирующих вагинитах или вагинитах, резистентных к другим видам лечения, Нео-Пенотран Форте применяют в течение 14 дней.

Женщина принимает курс антибиотиков перорально. Можно ли рекомендовать прием Гайномакса и Нео-Пенотран Форте для профилактики кандидозной инфекции при антибиотикотерапии? Профессор А.М. Савичева подчеркнула, что показанием к применению препаратов Гайномакс

и Нео-Пенотран Форте является лечение вагинального кандидоза, а не его профилактика.

Какая схема использования Гайномакса – трех- или семидневная целесообразна при устойчивом кандидозе? По мнению профессора А.М. Савичевой, два режима применения Гайномакса имеют одинаковую клиническую и микробиологическую эффективность. Поэтому при выборе схемы лечения врачу в большей степени следует руководствоваться наличием или отсутствием у пациентки комплаентности.

Чем обусловлено наличие лидокаина в составе препарата Нео-Пенотран Форте? Докладчик пояснила, что обезболивание при вагинитах, характеризующихся выраженными симптомами, особенно в случае ВВК, крайне актуально. При локальном применении Нео-Пенотран Форте Л начинает оказывать анестезирующий эффект в первые минуты после введения, способствуя снятию боли, зуда и отечности.

Завершая выступление, профессор А.М. Савичева представила несколько лайфхаков от микробиолога, заметив, что в России годами назначают метронидазол, он входит во все известные клинические рекомендации по лечению БВ. Рациональное лечение основано на правильно установленном диагнозе с проведением рН-метрии и выявлением ключевых клеток с помощью микроскопического исследования. Концентрация *G. vaginalis* свыше 10^6 ГЭ/мл может свидетельствовать о наличии БВ. Для его подтверждения проводится молекулярное исследование.

В заключение докладчик перечислила основные постулаты лечения БВ: разрушение биопленки, снижение уровня *G. vaginalis* и патобионтов (стрептококки, протеобактерии, стафилококки, энтерококки и др.), увеличение содержания лактобацилл. ❧

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





ЛЕЧИТЕ БИЗНЕС-КЛАССОМ^{1,3,4}

РЕКЛАМА

3 ДНЯ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ^{1*}

№1

Единственная вагинальная форма тинидазола в России²



Антибактериальное, противогрибковое, противопаразитарное действие¹

3 дня
курс лечения

Короткий курс повышает комплаентность к терапии³

1. Инструкция по применению Гайномакс® ЛП-000007 от 20.10.2015.
2. <http://gls.rosmindzdrav.ru/GLS.aspx?RegNumber=&MnR=%d0%a2%id0%bb%id0%bd%id0%bb%id0%bb%id0%b7%id0%be%id0%bb&F=&TradeNmR=&OwnerName=&MnDrg=&MnOrgCountry=&Sfs=0&isND=1®Type=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> 17.06.2019.
3. Адаптировано из: А. Л. Тихомиров. Эффективная локальная терапия вагинальных болей // Гинекология. - 2015. - № 4. - С. 54-55
4. CDC 2015. Guidelines Centers for Disease Control and Prevention, 2015, 1-140:76

Торговое название: Гайномакс®. **Регистрационный номер:** ЛП-000007 от 20.10.2015. **МНН:** тинидазол + тиюконазол. **Лекарственная форма:** суппозитории вагинальные. **Состав:** каждый суппозиторий содержит активные вещества – тинидазол 150 мг и тиюконазол 100 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство комбинированное (противомикробное и противопаразитарное средство + противогрибковое средство). **Код АТХ:** G01AF20. **Показания к применению:** лечение вагинита, вызванного возбудителями родов *Candida*, *Trichomonas* и *Gardnerella* (вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, гарднереллезный вагинит, неспецифический вагинит), а также микст-инфекцией. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тинидазолу, тиюконазолу и другим компонентам препарата; органические заболевания нервной системы в настоящее время или в анамнезе; лейкоз, нарушение гемопоэза; при беременности в I триместре, во II и III триместрах применение препарата возможно, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода; грудное вскармливание; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** интравагинально. Препарат применяют по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней. Альтернативная схема применения: по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день (утром и на ночь) в течение 3 дней. **Побочные действия.** Местные реакции: редко – отек, раздражение слизистой оболочки влагалища, чувство жжения, зуд влагалища. Со стороны нервной системы: редко – головная боль, утомляемость. Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, крапивница, очень редко – ангионевротический отек. **Форма выпуска:** суппозитории вагинальные 150 мг + 100 мг. **Срок годности:** 2 года. Условия отпуска: по рецепту. **Производитель:** Эмбил Илач Сан. Лтд. Шти., Турция.

Gyn/RU/062019/33

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

ООО «Ацино Рус» 129110, г. Москва, Олимпийский пр-т, д. 16, стр. 5, этаж 5, пом. 1. Тел: +7 (495) 502 9247, e-mail: info_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss.
Организация, принимающая претензии от потребителей по препарату «Гайномакс»: ООО «Ацино Рус», 129110, Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 5, помещение 1
Телефон: +7 (495) 502-92-47, E-mail: info_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ