

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШЕЙКИ МАТКИ

Н. Татарова¹, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Пустынная¹,
И. Миличенко²,
М. Жеглова¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

²Женская консультация №44 Пушкинского района, г. Пушкин

E-mail: nina-tatarova@yandex.ru

Проведенное проспективное исследование показало, что рациональное консервативное и хирургическое лечение инфекционно-воспалительных и диспластических заболеваний шейки матки у пациенток с бесплодием существенно повышает у них эффективность вспомогательных технологий.

Ключевые слова: гинекология, заболевания шейки матки, вспомогательные репродуктивные технологии.

В настоящее время в России ежегодно проводится около 60 тыс. циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ); беременность при этом наступает в среднем после проведения 2–3 протоколов ВРТ: с 1-й попытки — у 30–35%, со 2-й — у 40–45%, с 3-й — у 70%, более чем с 3-й — у 20% пациенток. Несмотря на современные достижения репродуктологии и открывшиеся новые возможности эмбриологии, результативность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) остается на определенном уровне при сохранении многофакторных причин неудачных протоколов. К тому же к 1-й беременности (особенно если это ЭКО-беременность) пациентка приходит в возрасте 30–36 лет и зачастую с определенным «букетом» заболеваний, в том числе гинекологических. Именно поэтому с целью уменьшения количества проводимых протоколов и сокращения сроков достижения беременности важны подготовка и обследование женщин перед процедурами ВРТ. Это существенно сокращает денежные затраты и достигается путем оптимизации обследования женщин перед вступлением в протокол ВРТ.

К сожалению, приходится констатировать, что практически у каждой женщины имеется то или иное заболевание шейки матки (ШМ), чаще — нелеченое. Распространенность в России, например, эктопии ШМ составляет от 38,8 до 90%, при этом осложненная форма эктопии (сочетающаяся с воспалительными заболеваниями ШМ, эктропионом, разными другими фоновыми процессами) достигает 82,3% [1, 2].

Известно также, что при нарушениях менструального цикла (частых у женщин с эндокринной формой бесплодия) патология ШМ возрастает в 5 раз и обнаруживается почти в 70% случаев при гиперпролактинемии и в 60% — при гиперандрогении [2, 3].

Четких критериев допуска в программы ВРТ женщин с заболеваниями ШМ сегодня нет, а кольпоскопия до сих пор не является необходимым обследованием, несмотря на то, что в современных руководствах по обследованию бесплодных пар она (наряду с цитологическим исследованием мазков с ШМ) причислена к обязательным скрининговым методам обследования [4]. Хотя считается, что патология ШМ как фактор женского бесплодия составляет не менее 5% [3], практически нет данных о связи указанных заболеваний с частотой положительных исходов протоколов ВРТ, а также о зависимости между наступлением беременности вследствие ВРТ и предварительным лечением патологии ШМ.

А между тем любая патология ШМ, связанная с хроническими воспалительными изменениями, персистенцией вирусов, в частности, вируса папилломы человека (ВПЧ), условно-патогенных бактерий, может стать причиной изменения количества и качества цервикальной слизи, ее pH, образования антиспермальных антител и в итоге — формирования цервикального бесплодия. Так, даже бактериальный вагиноз, который зачастую сопутствует изменениям на цервиксе, связан с высоким уровнем облигатных анаэробов и их побочных продуктов (нитрозамины), которые могут привести к ухудшению состава цервикальной слизи, снижению ее противомикробной активности, нарушению нормального врожденного и адаптивного иммунитета, изменению выделения секреторного иммуноглобулина (Ig) [5]. Понятно, что при проведении ЭКО, интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) и внутриматочной инсеминации успешно удается преодолеть так называемый цервикальный барьер и иммунологический фактор бесплодия, но, по данным некоторых исследователей, процент удач ВРТ снижается при обнаружении антиспермальных антител в цервикальной слизи [1].

Все изложенное свидетельствует об актуальности и практической ценности изучения влияния цервикального фактора на результативность программ ВРТ и оптимизацию ведения женщин с патологией ШМ перед протоколами ВРТ.

В исследовании участвовали пациентки (n=81) в возрасте 24–44 лет (средний возраст 32,1±4,1 года). Всем женщинам непосредственно перед протоколом ВРТ, помимо стандартного обследования, обязательно проводили скрининг: цитологическое (мазок с эндо- и экзоцервикса), кольпоскопическое (простая и расширенная кольпоскопия), инфекционное (исследование микробиоценоза влагалища и бактериологическое исследование (мазок на скрытые инфекции и ВПЧ методом полимеразной цепной реакции — ПЦР; мазок на условно-патогенную микрофлору).

По результатам обследования были сформированы группы наблюдения: основная — 53 (65%) женщины с инфекционно-воспалительными заболеваниями ШМ и контрольная — 28 (35%) пациентки без патологии ШМ.

В основной группе были выделены 3 подгруппы: А — перед протоколами ВРТ никакой терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ШМ не проводилось; Б — проводилась только консервативная этиотропная антибактериальная, противовирусная, иммунокорректирующая и симптоматическая терапия; В — подгруппа, в которой с согласия женщин проводилось хирургическое лечение патологии ШМ с консервативной адьювантной и неадьювантной терапией, в том числе физиотерапевтической. Оценивали результаты программ ВРТ в основной и контрольной группах. Положительным результатом ВРТ счи-

тали визуализацию плодного яйца в полости матки. Биохимическая беременность расценивается как отрицательный результат ВРТ.

Статистическую обработку результатов проводили в стандартном приложении Microsoft Office Excel. Основные статистические показатели вычислены с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Использован метод описательной статистики с определением среднего арифметического, среднего квадратического отклонения, средней ошибки, дисперсии и вычисления 95% доверительного интервала. Проверку гипотез о равенстве 2 средних производили с помощью t-критерия Стьюдента, критерия согласия χ^2 ; корреляционный анализ – с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона.

Обследованным (n=81) проведены следующие протоколы ВРТ: ЭКО – 34 цикла, ИКСИ (или инъекция морфологически отобранных сперматозоидов) – 26, криоперенос – 9, искусственная инсеминация спермой мужа/донора – 12. В результате процедур ВРТ было получено 36 (44,4%) беременностей. Стаж бесплодия составил от 1 года до 18 лет (в среднем $5,6 \pm 3,5$ года); в том числе первичное бесплодие было у 43 (53,1%), вторичное – у 38 (46,9%) обследованных. Распределение обследованных с учетом причины бесплодия и его стажа, а также эффективности ВРТ представлены в табл. 1, 2 ($p < 0,05$ по критерию χ^2).

У пациенток контрольной группы (без патологии ШМ) в 18 (64,3%) случаях протокол ВРТ завершился маточной беременностью; в 7 случаях беременность не наступила, при этом у 3 пациенток с отрицательным результатом ВРТ при углубленном обследовании после неудачного протокола ВРТ влагалищного профиля выявлены выраженные дисбиотические и воспалительные изменения, адекватной терапии которых и нормализации влагалищного биоценоза перед протоколами ВРТ не проводилось.

В основной группе были выявлены следующие заболевания ШМ: обширная осложненная эктопия – у 8 (15,1%) пациенток, эктропион – у 3 (5,7%), плоская кондилома ШМ – у 6 (11,3%), хронический эндо- и экзоцервицит в стадии обострения/субремиссии – у 15 (28,3%), сочетание явлений осложненной эктопии/хронического цервицита с плоской кондиломой ШМ – у 5 (9,4%), аномальная кольпоскопическая картина с изменениями, подозрительными на интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL), – у 14 (26,4%), высокой степени (HSIL) – у 1 (1,9%), эндометриоз ШМ – у 1 (1,9%).

В мазках на онкоцитологию у пациенток основной группы (n=22) в начале исследования были установлены различные изменения: у 5 (13,9%) женщин на фоне неизменного многослойного плоского и цилиндрического эпителия обнаружены койлоцитарные клетки, у 9 (25%) – LSIL, у 1 (2,8%) – HSIL, у 7 (19,4%) женщин мазки не подлежали анализу из-за выраженных воспалительных изменений в клетках; при этом 1 больная выбыла из исследования из-за выявленного у нее цитологически и подтвержденного гистологически *Sa* (рака) *in situ* ШМ.

У всех пациенток основной группы при лабораторном исследовании подтвердился инфекционный характер поражения ШМ: с помощью метода ПЦР у 22 (33,3%) женщин обнаружена микоуреаплазменная флора – *Chlamidia trachomatis*, у 9 (20,5%) – ВПЧ, причем высокоонкогенные типы (16-й, 18-й, 33-й, 45-й, 31-й, 51-й), и только в 1 случае – в сочетании со среднеонкогенным 55-м типом. При исследовании культуральным методом у обследованных установлены рост *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* в титре > 105 КОЕ/мл, а также ассоциация условно-патогенной, уреаплазменной флоры и ВПЧ.

В основной группе у 18 (34%) женщин наступила маточная беременность. При этом терапия выявленной патологии ШМ проводилась 13 пациенткам (подгруппа В) хирургическими методами (радиоволновая эксцизия, аппарат «Сургитрон» или лазерная вапоризация, полупроводниковый хирургический лазерный аппарат «Лакта-Милон») и 8 (подгруппа Б) – только консервативная (этиотропная, противовоспалительная, противовирусная) терапия. У 15 из 21 пролеченной пациентки (подгруппы Б и В) наступила беременность в результате протокола ВРТ. Пациенткам из подгруппы А (n=32) не проводилась терапия патологии ШМ перед протоколами, при этом только у 2 из них наступила беременность. Результаты ВРТ с учетом подгруппы обследованных представлены в табл. 3.

Следует отметить, что в основной группе был обнаружен высокий уровень поражения ВПЧ: помимо лабораторно подтвержденного у 9 больных ВПЧ методом ПЦР при коль-

Таблица 1
Распределение обследованных с учетом причины бесплодия; n (%)

Бесплодие	Число больных (n=81)	Основная группа (n=53)	Контрольная группа (n=28)
Трубно-перитонеальное	23 (28,4)	15 (28,3)	8 (28,6)
Эндокринное	25 (30,9)	18 (34)	7 (25)
Мужское	17 (21)	12 (22,6)	5 (17,6)
НГЭ/аденомиоз	9 (11,1)	5 (9,4)	4 (14,3)
Идиопатическое	6 (7,4)	1 (1,9)	5 (17,6)
Смешанное	1 (1,2)	1 (1,9)	0

Примечание. НГЭ – наружный генитальный эндометриоз.

Таблица 2
Распределение обследованных с учетом стажа бесплодия и эффективности ВРТ

Показатель	Число больных (n=81)	Основная группа (n=53)	Контрольная группа (n=28)
Средний возраст, годы (M±m)	32,1±4,1	31,8±4,7	26,3±4,0
Стаж бесплодия, годы (M±m)	5,6±3,5	5,3±3,4	6,1±3,5
Первичное бесплодие, n (%)	43 (53,9)	26 (49,1)	17 (60,7)
Вторичное бесплодие, n (%)	38 (46,9)	27 (50,9)	11 (39,3)
Эффективность ВРТ, n (%)	36 (44,4)	18 (34)	18 (64,3)

поскопии и цитологическом исследовании были обнаружены плоские кондиломы на фоне эктопии и без нее, диспластические изменения и даже рак ШМ (у 1 больной).

Роль ВПЧ в развитии субклинических форм поражения шейки матки, дисплазии, рака ШМ не вызывает сомнений.

Кроме того, есть сообщения о возможной персистенции ВПЧ в полости матки и его прямой (или) опосредованной роли в патологии эндометрия, невынашивании беременности, а значит, и влиянии на исход ВРТ. Именно поэтому так важна своевременная терапия патологии ШМ.

Несмотря на расширение диапазона методов лечения (крио-, лазеро-, электродеструкция, радиоволновая деструкция), которые применяются при доброкачественных заболеваниях ШМ, единого подхода к выбору метода не существует.

Большинство исследователей подчеркивают неудачу методов локальной деструкции, отмечают частые рецидивы ВПЧ-инфекции на фоне иммунодефицита, что обосновывает целесообразность иммунотерапии [6].

Ряд исследователей предлагают деструктивное лечение папилломавирусных поражений шейки матки проводить на фоне приема иммунопрепаратов, снижающих активность вируса и повышающих иммунитет. Разумная иммунокоррекция повышает эффективность терапии и снижает вероятность рецидива [3].

Широкое применение получили иммуномодуляторы — они стимулируют неспецифический иммунитет, усиливают продукцию интерлейкинов, повышая синтез антител, стимулируют хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток. В настоящее время имеется большой выбор препаратов — активаторов иммунитета. В качестве адьювантной и неоадьювантной терапии перед хирургическим лечением патологии ШМ и после него был использован инозин пранобекс, механизм действия которого связан с ингибированием вирусной РНК и дигидроптероатсинтетазы — фермента, участвующего в репликации некоторых вирусов, усилением подавленного вирусами синтеза матричной РНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитами обладающих противовирусными свойствами интерферонов (ИФН)- α и - γ . Кроме противовирусного действия, препарат обладает и иммуномодулирующим свойством за счет комплекса инозина, что повышает его доступность для лимфоцитов.

В нашем исследовании все женщины, инфицированные ВПЧ, с 1-го дня менструального цикла, в ходе которого проводилось хирургическое лечение, получали инозин пранобекс в дозе 1000 мг (2 таблетки) 3 раза в день на протяжении 21–28 дней непрерывно. Затем 11 пациенткам проводилось (до 10-го дня менструального цикла) хирургическое лечение.

В связи с дальнейшими репродуктивными планами всем женщинам операции выполняли современными методами хирургической деструкции ШМ: радиоволновая эксцизия/конизация шейки матки (аппарат «Сургитрон») — в 8 случаях, лазерная вапоризация шейки матки (хирургический лазер «Лакта-Милон») с одномоментной или предшествующей петлевой радиоволновой биопсией мини-петлей —

в 3 случаях. Эффективность терапии оценивали через 1, 3 и 6 мес (кольпоскопический, цитологический, лабораторный контроль, в том числе обследование на ВПЧ через 3–6 мес).

Известно, что в среднем эпителизация ШМ после лазерной или радиоволновой деструкции происходит к 22–30-му дню после операции. Для этих методов деструкции характерны незначительная лейкоцитарная инфильтрация, сокращение фазы экссудации и пролиферации, быстрое отторжение коагуляционной пленки (для лазерной вапоризации) и отсутствие таковой (для радиоволновой хирургии), а также раннее начало эпителизации. Однако предшествующий фон — длительные хронические воспалительные изменения в цервиксе, обусловленные микстинфекцией, и глубокие, иногда не полностью скорректированные гормональные изменения у пациенток основной группы не всегда позволяют ожидать быструю полноценную эпителизацию ШМ после проведенных операций. Немаловажно и то, что операции выполняли у пациенток, еще не реализовавших свою репродуктивную функцию, которым предстояли процедура трансцервикального переноса в полость матки эмбрионов/сперматозоидов, беременность и роды, в том числе через естественные родовые пути. Следовательно, сохранение структуры и функции ШМ как органа (вне и во время беременности, а также нормальное ее функционирование во время родовых схваток) — важная задача, решение которой состоит не только в точной, экономной, по строгим показаниям деструкции максимально щадящими методами, но и в рациональном послеоперационном ведении с целью предотвращения образования рубцовой деформации, грубого стеноза цервикального канала, окклюзии наружного зева, распространенного эндометриоза или вторичного инфицирования. В связи с этим, кроме стандартных фармакологических схем послеоперационного ведения и применения иммуномодулятора инозина пранобекса по ранее описанной схеме, в программу лечения в основной группе был включен препарат эпигаллокатехин-3-галлат (аппликации на экзоцервикс и область наружного зева цервикального канала). Через 1 мес после операции при 1-м кольпоскопическом и цитологическом контроле установлено значительное снижение на фоне терапии отечности и инфильтрации, уменьшение отделения межклеточной жидкости из раны, раннее отторжение струпа без значительного кровоотделения и кровотечения в более короткие сроки эпителизации (до 20 дней) практически без формирования субэпителиальных кровоизлияний, отсутствие стеноза и окклюзии цервикального канала (рис. 1–3).

Пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями ШМ в нашем наблюдении было почти в 2 раза больше, чем без них, что соответствует распространенности этой патологии в целом по стране. При этом в основной группе результативность программ ВРТ достоверно в 2 раза ниже ($p < 0,05$; по критерию χ^2).

Результат ВРТ в сравниваемых подгруппах

Таблица 3

Показатель	Подгруппа		
	А	Б	В
Число больных	32	8	13
С положительным результатом ВРТ, n (%)	2 (6,3)	8 (100)	8 (61,5)
$p < 0,05$ (по критерию χ^2)			

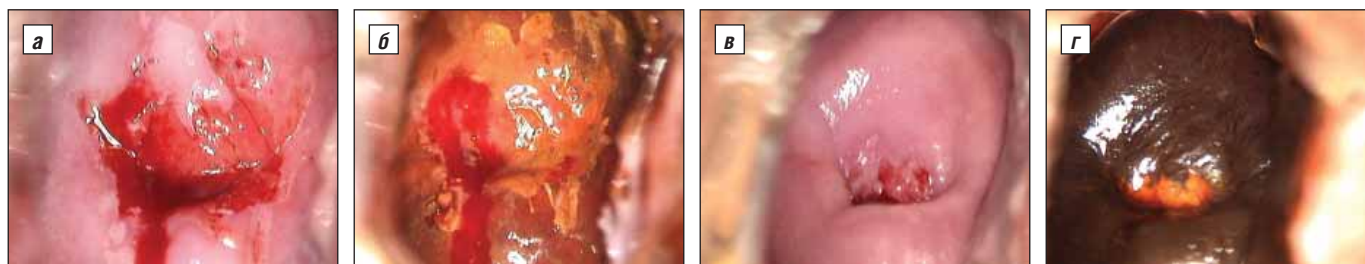


Рис. 1. Данные исследования пациентки М., 27 лет (эндокринный фактор бесплодия), осложненная эктопия, LSIL, лечение – лазерная вапоризация: а, б – до лечения; в – через 30 дней после операции; г – после лечения

Очевидно и то, что результат ВРТ в группе с патологией ШМ коррелирует с проводимым консервативными и (или) хирургическими методами лечением установленных изменений. Так, в данной группе было практически одинаковое число пролеченных пациенток и наступивших у них маточных беременностей, а у непролеченных число случаев маточной беременности оказалось минимальным (6,3%). Немаловажно также, что преваляровали обнаруженные кольпоскопически и цитологически воспалительные заболевания ШМ (цервицит), LSIL и другие ВПЧ-ассоциированные поражения ШМ, что само по себе требует активной лечебной тактики с учетом предстоящей процедуры ВРТ.

Ряд зарубежных и отечественных авторов рекомендуют активно-выжидательную тактику в отношении LSIL на ШМ (вплоть до 18–24 мес) как оптимальную у молодых и (или) планирующих беременность женщин до 35 лет с контрольной кольпоскопией каждые 6 мес – до получения доказательств того, что изменения исчезли или прогрессируют [7]. Однако вряд ли подобная тактика целесообразна у пациенток с бесплодием, планирующих протокол ВРТ и желающих как мож-

но быстрее реализовать репродуктивную функцию. Тем более что факт нахождения ВПЧ не только в эпителии цервикса, но и его персистенция в полости матки, а также влияние на состояние эндометрия как самостоятельного инфекционного, иммунологического агента уже не оспаривается. В этой связи особенно актуальны быстрая реабилитация, качественное заживление и отсутствие рецидивов ВПЧ-связанных и пост-деструктивных изменений после проведения оперативного лечения патологии ШМ.

Комбинированное применение инозина пранобекса и эпигаллокатехин-3-галлата продемонстрировало высокую клиническую эффективность (не отмечено случаев осложнений в виде рубцовой деформации, эндометриоза, рецидивов, а также осложнений с трансцервикальным переносом эмбрионов в связи с проведением до этого операций на цервиксе). Кроме того, помимо нормализации кольпоскопической и цитологической картины у 7 (78%) пациенток наблюдалась элиминация ВПЧ.

Уточнение роли заболеваний ШМ в формировании цервикального фактора бесплодия и его влияния на результатив-

ность программ ВРТ требует дальнейшего выяснения, однако доказано, что инфекционно-воспалительные заболевания ШМ в целом отрицательно влияют на репродуктивный потенциал женщины: это относится к периоду зачатия, беременности, родам и послеродовому периоду. Вот почему у пациенток с бесплодием немаловажное значение приобретают оптимизация, адекватность и своевременность лечения патологии ШМ перед применением ВРТ.

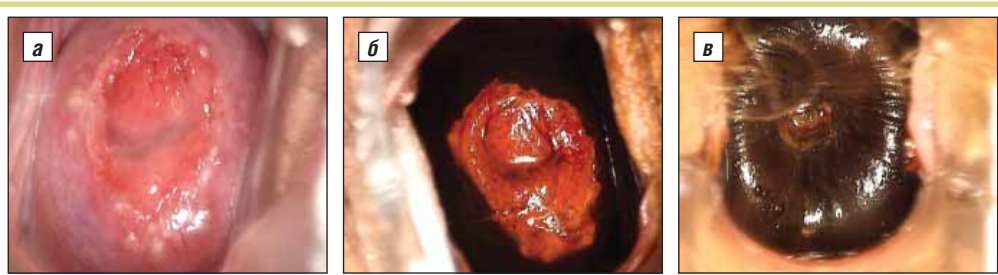


Рис. 2. Данные исследования пациентки Р., 31 года, с сочетанным фактором бесплодия (трубное + мужское), хронический цервицит вирусной этиологии: а, б – до лечения; в – через 1 мес после лечения (лазерная вапоризация ШМ)

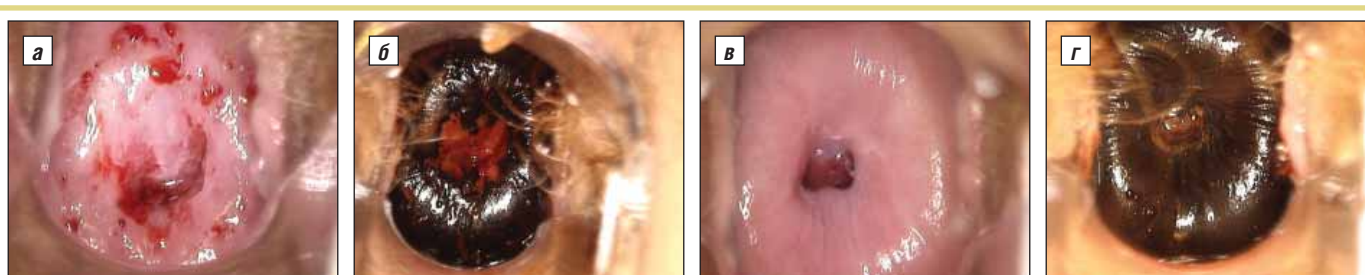


Рис. 3. Данные исследования пациентки В., 30 лет, с трубным фактором бесплодия, HSIL: а, б – до лечения; в, г – через 45 дней после лечения (радиоволновая конизация ШМ)

Литература

1. Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы (клинические лекции). Под ред. В.Н. Прилепской / М.: МЕДпресс-информ, 2005.
2. Поликлиническая гинекология (клинические лекции). Под ред. проф. В.Н. Прилепской / М.: МЕДпресс-информ, 2008.
3. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. В.Н. Прилепской / М.: МЕДпресс-информ, 2008.
4. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. Бесплодный брак: Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: есть ли взаимосвязь? // Гинекология. – 2014; 16 (4): 4–6.
6. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки / М., 2001; с. 69–72.
7. Весна К.И. Европейские стандарты ведения женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. В кн.: Шейка матки, влагалище, вульва. Руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой / М.: Статус Презенс, 2014.

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES FOR DISEASES OF THE CERVIX UTERI

Professor **N. Tatarova**¹, MD; **E. Pustynnaya**¹, **I. Milichenko**²; **M. Zheglava**¹

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

²Women's Health Clinic Forty-Four, Pushkinsky District, Town of Pushkin

The performed prospective study has shown that the efficiency of assisted reproductive technologies (ART) in patients with infectious, inflammatory, and dysplastic diseases of the cervix uteri is increased during their rational medical and surgical management before ART procedures.

Key words: diseases of the cervix uteri; assisted reproductive technologies.