

Глубокий инфильтративный эндометриоз. Спорные вопросы: за и против

Е.И. Русина^{✉1}, М.И. Ярмолинская^{1,2}, Е.О. Пьянкова¹

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉ pismo_rusina@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) является особой формой эндометриоза, отличающейся выраженной тяжестью симптомов и поражением функции соседних органов. Несмотря на то, что в последние годы много сделано для понимания патогенеза заболевания и ассоциированных с ним симптомов, остаются нерешенные вопросы.

Цель. На основании современных данных осветить дискуссионные вопросы патогенеза и тактики ведения больных ГИЭ.

Материалы и методы. Изучены зарубежные и отечественные научные статьи, имеющиеся в базе PubMed и на ресурсах Интернета по данной теме за последние 5 лет.

Результаты. Проведен системный анализ данных о механизмах развития болевого синдрома, бесплодия при ГИЭ, выборе консервативной и оперативной тактики при решении конкретных задач ведения пациенток с ГИЭ.

Заключение. Несмотря на различные подходы к тактике, большинство специалистов согласны, что стратегия лечения должна исходить из того, что заболевание является хроническим и рецидивирующим. Выбор лечения должен быть индивидуальным в зависимости от выраженности клинических проявлений, характера пораженной эндометриозом функции смежных органов, таких как кишечник, мочевой пузырь, мочеточники, а также от возраста и репродуктивных планов женщины. В зависимости от клинической ситуации возможно применение различных схем консервативной терапии. Планирование оперативного лечения должно быть максимально взвешенным. Радикальная операция по удалению эндометриозных очагов, выполненная опытным хирургом в специализированном стационаре, в сочетании с медикаментозной терапией и вспомогательными репродуктивными технологиями увеличивает шансы большой на беременность и вынашивание здорового ребенка, а последующая комбинированная терапия обеспечивает длительный безрецидивный период. Беременность и роды у пациенток при глубоких инфильтративных формах эндометриоза должны рассматриваться как состояние высокого риска по развитию тяжелых осложнений.

Ключевые слова: глубокий инфильтративный эндометриоз, патогенез, тактика лечения.

Для цитирования: Русина Е.И., Ярмолинская М.И., Пьянкова Е.О. Глубокий инфильтративный эндометриоз. Спорные вопросы: за и против. Гинекология. 2020; 22 (5): 50–56. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200274

Review

Deep infiltrative endometriosis. Contentious issues: pros and cons

Elena I. Rusina^{✉1}, Maria I. Yarmolinskaya^{1,2}, Valeriia O. Piankova¹

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

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉ pismo_rusina@mail.ru

Abstract

Relevance. Deep infiltrative endometriosis (DIE) is a particular form of endometriosis with a more severe symptoms and dysfunction of the neighboring organs. In spite of the fact that in recent years, much had been done to understand the pathogenesis of the disease and its associated symptoms; there are still several unresolved issues.

Aim. To describe debated issues of pathogenesis and management of patients with DIE using current data.

Materials and methods. Foreign and domestic scientific articles on this topic that is available in PubMed database and on Internet resources have been examined over the past 5 years.

Results. The review consisted of a system analysis of data on the pathogenesis of pain, infertility, the choice of conservative or surgical treatment in dealing with specific problems of managing patients with DIE.

Conclusion. Despite there are different options of managing and treating, most specialists agree that the treatment strategy should be based on the assumption that it is a chronic recurrent disease. The treatment choice should be personal depending on the severity of symptoms, dysfunction of the neighboring organs affected by endometriosis, such as the intestines, bladder, ureters, as well as the woman's age and reproductive life plans. Depending on the clinical case, it is possible to use various regimens of conservative management. Surgical management planning should be highly balanced. A radical surgery with removing foci of endometriosis performed by an experienced surgeon in a specialized hospital in coupled with pharmacotherapy and assisted reproductive technologies increases the patient's chances of pregnancy, a healthy childbearing. Subsequent combination therapy provides a long-term remission. Pregnancy and childbirth in patients with deep infiltrative endometriosis should be considered as a high risk condition for the severe complications.

Key words: deep infiltrative endometriosis, pathogenesis, management.

For citation: Rusina E.I., Yarmolinskaya M.I., Piankova V.O. Deep infiltrative endometriosis. Contentious issues: pros and cons. Gynecology. 2020; 22 (5): 50–56. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200274

Эндометриоз – это распространенное гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, за пределами полости матки, с образованием эктопических очагов. Глубина инвазии эндометриозных очагов при глубоком инфильтративном эндометриозе (ГИЭ) составляет 5 мм и более. При этом эндометриозные имплантаты чаще всего располагаются на крестцово-маточных связках, в области ректовагинальной перегородки и пузырно-маточной складки, а также могут

инфильтрировать влагалище, прямую и сигмовидную кишку, мочеточники и мочевой пузырь [1, 2].

ГИЭ встречается у 20–50% больных с генитальным эндометриозом. Поражения кишки в ректосигмоидном отделе, наряду с поражениями слепой кишки и аппендикса, являются наиболее распространенными экстрагенитальными локализациями эндометриоза [3]. Эндометриоз мочевыводящих путей является формой ГИЭ, поражающей от 0,3 до 12% всех женщин, страдающих эндометриозом [4].

Повреждения при ГИЭ отличаются от поверхностных повреждений брюшины, так как имеются гистопатологические особенности и выраженный болевой синдром. Проблема ГИЭ затрагивает значительное количество женщин во всем мире, однако, несмотря на большое количество публикаций по этой теме, многие вопросы патогенеза и тактики лечения остаются дискуссионными [5].

С чем связано развитие именно инфильтративных форм и можно ли это прогнозировать? Исследователи считают, что ГИЭ – это особый фенотип эндометриоза. Некоторые инвазивные механизмы, характерные для эндометриоза, такие как экспрессия матриксных металлопротеиназ и активированных, усилены при ГИЭ. Кроме того, повышается активность процессов нейрогенеза и ангиогенеза, которые могут потенцировать друг друга. Агрессивное течение ГИЭ может быть объяснено выраженным торможением процессов апоптоза, повышенной пролиферативной активностью, связанной с окислительным стрессом [6]. S. Gordts и соавт. считают, что глубокий эндометриоз является специфическим типом аномальной доброкачественной, подобной эндометрию, клеточной опухоли, развивающейся при особом генетическом и эпигенетическом модулировании. Эти авторы предполагают, что аденомиоз и ГИЭ имеют общее происхождение, так как в обоих случаях определяются железистые, инфильтрирующие мышечную ткань [7].

Одно из ключевых звеньев патогенеза ГИЭ – неэффективность различных компонентов иммунной системы, как на системном, так и на локальном уровне, проявляющаяся в снижении цитотоксической активности натуральных киллеров, нарушении процессов пролиферации и апоптоза, неоангиогенеза и росте соединительной ткани [8]. При изучении содержания про- и противовоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости больных ГИЭ отмечено достоверное снижение уровня интерлейкина (ИЛ)-2, а также ИЛ-10 в 6,7 раза по сравнению с контрольной группой. Уровень ИЛ-6 был повышен в 1,5 раза, так же как и уровень ИЛ-33, причем отмечена связь уровня данных цитокинов с выраженностью болевого синдрома. ГИЭ характеризовался повышением уровня моноцитарного хемотаксического протеина-1 в 2 раза и снижением содержания антиангиогенного хемокина – γ -интерферон-индуцированного белка-10 в 1,3 раза, а также повышенным уровнем фактора роста фибробластов в 1,5 раза и сниженным уровнем трансформирующего фактора роста β в 1,9 раза по сравнению с группой контроля. Авторы полагают, что совокупность нескольких лабораторных критериев может повысить уровень неинвазивной диагностики ГИЭ, а также точность в стадировании заболевания [9].

В последнее время ученые интенсивно изучают стволовые клетки эндометрия и их роль в возникновении эндометриозных очагов. Установлено, что развитие распространенных форм инфильтративного эндометриоза можно прогнозировать на основании оценки экспрессии иммуногистохимического маркера CD15 в биоптатах эндометрия. При уровне экспрессии CD15 от 2 до 6 баллов (более 20% окрашенных клеток) диагностируют распространенные формы инфильтративного эндометриоза [10].

Известно, что гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) является гематопоэтическим фактором роста и иммуномодулятором, активно участвующим в воспалительных реакциях. Определение уровня антител к ГМ-КСФ в сыворотке крови пациентов с эндометриозом может рассматриваться в качестве маркера диагностики ГИЭ. Обнаружено, что уровень антител к ГМ-КСФ значительно повышается в сыворотке пациентов с эндометриозом по сравнению с группой контроля и ассоциирован с тяжестью заболевания, особенно у больных ГИЭ ($p < 0,0001$) с наибольшим количеством поражений ($p = 0,0034$), включая поражение пищеварительной системы ($p = 0,0041$). Также выявлена корреляция между уровнем антител к ГМ-КСФ и количеством поражений у пациентов с ГИЭ ($r = 0,913$) [11].

Интересен вопрос о несоответствии степени выраженности клинической симптоматики тяжести про-

цесса у части больных. Пациентки с глубоким эндометриозом часто сообщают о симптомах дисменореи, глубокой диспареунии, хронической тазовой боли, кишечной боли, а также о бесплодии. Хотя все формы эндометриоза могут вызывать боль, глубокие поражения обычно связаны с более тяжелым клиническим состоянием, ухудшающим качество жизни: трудоспособность, социальные отношения и часто способность этих женщин к зачатию [12, 13]. Исследователи отмечают значительное снижение качества жизни при распространенных формах заболевания [14, 15]. При этом пациентки с хронической болью имеют более низкое качество жизни из-за влияния не только физических, но и психологических факторов [16]. У большинства больных эндометриозом имеются тревожные расстройства или депрессия. Наряду с этим у некоторых больных нет выраженных симптомов при распространенном патологическом процессе [13]. Такие пациентки могут своевременно не обращаться за оказанием медицинской помощи.

От чего же зависит выраженность болевого синдрома при ГИЭ? Механизмы возникновения и прогрессирования боли при генитальном эндометриозе, вопрос зависимости интенсивности и характера боли от степени распространения заболевания продолжают изучаться. Известно, что болевой синдром при инфильтративном эндометриозе имеет мультифакторную природу. Боль может быть обусловлена воспалением, рубцово-спаечным процессом, нарушением структуры нервов вследствие глубокой инвазии эндометриозных имплантатов, а также развитием их собственной иннервации [17]. В патогенезе болевого синдрома одну из главных ролей играет повышенный уровень медиаторов воспаления в эндометриозном очаге: простагландинов, цитокинов и факторов роста. Фактор роста нервов является одним из ключевых медиаторов, который вызывает боль, ассоциированную с эндометриозом, способствует увеличению сенсорных нейронов в очаге эндометриоза и повышению количества ноцицептивных рецепторов на них. Известно, что активность этого фактора регулируется провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли α и ИЛ-1 β [18]. Показано, что у большинства больных ГИЭ, а также при сочетании его с эндометриозом яичников имеет место нейротический компонент боли [19]. Длительная болевая афферентация в отсутствие терапии может приводить к расстройствам в перцептуальном звене ноцицептивной системы, что проявляется нарушением эмоционального восприятия боли. Развитие центральной сенситизации приводит к «независимости» боли от первичного очага возникновения, поэтому важно своевременно начинать лечение болевого синдрома.

Вопрос о факторах бесплодия при ГИЭ – также дискуссионный. По поводу бесплодия, связанного с эндометриозом, патофизиологические теории многочисленны и предполагают многофакторность механизмов. ГИЭ редко является изолированной формой заболевания. Часто он сочетается с эндометриозными кистами яичников, которые могут негативно влиять на яичниковый резерв и качество ооцитов, оказывая потенцирующее неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию [20].

Воспалительные изменения в брюшной полости, по-видимому, оказывают негативный эффект на взаимодействие сперматозоидов и яйцеклеток [21]. Нарушенная анатомия таза в связи с сопутствующим спаечным процессом может ограничить высвобождение ооцита и его перемещение в маточную трубу [22]. И, наконец, что не менее важно, провоспалительные факторы, микросреда в эндометрии могут изменить рецептивность эндометрия [22]. Также важен фактор ограничения и/или отказа от половой жизни при выраженном болевом синдроме и диспареунии у больных ГИЭ.

В метаанализе публикаций подчеркнута негативное влияние генитального эндометриоза III, IV стадии на исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [23]. В исследовании С. Maignien и соавт. в 2020 г. на основании многофакторного анализа впервые установлено,

что количество поражений ГИЭ как самостоятельный признак отрицательно коррелирует с результатами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): количество поражений ≥ 2 , отношение шансов (ОШ) 0,32 (0,16–0,65), $p=0,002$. Это говорит о том, что распространенность ГИЭ сама по себе может оказать негативное влияние на фертильность [24].

Как же преодолевать бесплодие при ГИЭ? Необходимо ли оперативное лечение или предпочтительны методы ВРТ без оперативного лечения?

В рекомендациях консенсуса 2013 г. по эндометриозу указано, что при отсутствии других жалоб в лечении бесплодия при ГИЭ операция должна рассматриваться как мероприятие второй линии после неудач в программах ВРТ [25]. Некоторые исследователи подтверждают эту точку зрения. С. Maignien и соавт. в результате многомерного анализа установили, что предшествующая операция по поводу эндометриоза рассматривается в качестве независимого фактора, связанного с более низким коэффициентом рождаемости ($p=0,001$) [24].

Однако известно, что хирургическое лечение является достаточно эффективным методом при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом. Во время операций по поводу бесплодия при ГИЭ хирурги стремятся к восстановлению нормальных анатомических взаимоотношений с максимальным сохранением функции органов таза. Показано, что после хирургического лечения увеличивается процент спонтанных беременностей, как при легких формах заболевания, так и при ГИЭ, и также улучшаются результаты ВРТ [26]. Н. Roman и соавт. сообщают, что после оперативного лечения 36 больных ГИЭ с наличием крупных (более 2 см) инфильтратов прямой кишки у 81% пациенток наступила беременность. Отмечено, что естественное зачатие было зарегистрировано у 59% женщин. Вероятность наступления беременности через 12, 24, 36 и 48 мес после операции составила 33,4% (95% доверительный интервал 20,6–51,3%), 60,6% (44,8–76,8%), 77% (61,5–89,6%) и 86,8% (72,8–95,8%) соответственно. Женщины, которым посоветовали попробовать естественное зачатие, достигли беременности значительно раньше, чем пациентки, направленные на программы ВРТ ($p=0,008$). Надо отметить, что в это исследование был включен высокий процент молодых женщин с общим удовлетворительным прогнозом фертильности, поскольку средний возраст пациенток составлял 28 лет. Возраст является очень важным фактором у больных генитальным эндометриозом и бесплодием [27].

В результате ретроспективного многомерного анализа результативности ВРТ у 230 пациенток в Университетской больнице Лилля, проведенного в 2019 г., было установлено, что наличие позаднешеечного инфильтрата связано со значимой меньшей вероятностью наступления беременности после ВРТ [ОШ 0,454 (0,235–0,877), $p=0,019$]. Также влияли другие факторы: количество извлеченных ооцитов [ОШ 0,468 (0,296–0,739), $p=0,001$], возраст [ОШ 0,888 (0,811–0,974), $p=0,011$], количество переносов одного эмбриона [ОШ 1,494 (1,036–2,153) $p=0,031$], метод ВРТ [ОШ 0,509 (0,272–0,951), $p=0,034$]. Авторы считают необходимым проведение дальнейших проспективных исследований для оценки целесообразности проведения операции перед ЭКО у пациенток с глубоким эндометриозом [28]. Оптимальное время для проведения ЭКО, по данным В. AlKudmani и соавт., составляет от 7 до 25 мес после операции [29].

Таким образом, лечение бесплодия у пациенток с глубоким эндометриозом требует индивидуального подхода. Необходимо учитывать возраст пациентки, сопутствующие поражения яичников и маточных труб, овариальный резерв, наличие болевого синдрома. Эффективная операция по удалению эндометриодных очагов, выполненная опытным хирургом в специализированном стационаре, с последующей терапией и ВРТ увеличивает шансы больной на беременность и вынашивание здорового ребенка.

Вопрос о целесообразности назначения медикаментозной терапии у больных эндометриозом, пла-

нирующих беременность после оперативного лечения, также в последние годы является дискуссионным. Имеются различные точки зрения. Так, D. Ziegler и соавт. считают, что после выполнения операций по поводу эндометриоза ассоциированного бесплодия не рекомендуется назначение гормональной терапии, так как это не увеличивает процент спонтанных беременностей [30]. В гайдлайне NICE 2017 г. имеется утверждение о том, что нецелесообразно предлагать гормональное лечение женщинам с эндометриозом, которые планируют беременность в настоящее время, так как это не улучшает частоту наступления спонтанной беременности [31].

Но всегда ли врач может быть уверен в радикальном удалении очагов во время операции, особенно у пациенток с ГИЭ? Поэтому в проекте российских клинических рекомендаций «Женское бесплодие» 2020 г. отмечено, что для улучшения показателей наступления спонтанной беременности не рекомендовано пациенткам с бесплодием и эндометриозом назначать гормональное лечение после операции в случае **радикального** удаления очагов [32]. Многие специалисты считают целесообразным применение гормональных препаратов и другой медикаментозной терапии (по показаниям) в качестве второго этапа комбинированного лечения при ГИЭ не только для лечения бесплодия, подготовки к ВРТ, но и для успешного вынашивания при наступлении беременности и профилактики рецидивов. Показано, что терапия диеногестом (2 мг) является эффективной у больных с распространенным эндометриозом, рецидивирующим характером течения заболевания. Также диеногестом может быть препаратом выбора у больных, планирующих беременность и имеющих сниженный овариальный резерв. Так, после гормонотерапии диеногестом (2 мг) беременность наступила у 33,8% женщин, страдающих бесплодием: у 41,5% – в естественном цикле, у 58,5% – в результате проведения процедуры ЭКО. При этом сниженный овариальный резерв наблюдался у 59,2% женщин [33].

Как протекают беременность и родоразрешение в случае наступившей беременности у женщин с ГИЭ?

В литературе имеются сообщения о том, что как сам ГИЭ, так и связанные с ним хирургические вмешательства могут вызвать серьезные акушерские осложнения во время беременности и в процессе родов. У пациенток с ГИЭ в 10–30% случаев отмечается самопроизвольное прерывание беременности, чаще в I триместре [34]. В многоцентровом наблюдательном когортном исследовании, которое включало группу женщин с предыдущей операцией по поводу эндометриоза и контрольную группу, были проанализированы акушерские осложнения. У пациенток с ГИЭ отмечен более высокий риск преждевременных родов ($p=0,0001$), отслойки плаценты ($p=0,0392$) и гипертонии ($p=0,0129$) [35]. Специалистами описан клинический случай неполного разрыва матки в родах у пациентки после комбинированного лечения ГИЭ с лапароскопическим иссечением инфильтративного очага, прорастающего в заднюю стенку матки [36]. Таким образом, беременность и роды у пациенток при глубоких инфильтративных формах эндометриоза должны рассматриваться как состояние высокого риска по развитию тяжелых осложнений, что требует тщательного наблюдения во время беременности и особого внимания при выборе метода родоразрешения.

Считается, что бессимптомные формы ГИЭ обычно не требуют лечения. Однако имеются данные о возможной малигнизации ГИЭ. Являясь доброкачественным заболеванием, эндометриоз обладает такими свойствами рака, как клеточная инвазия, неконтролируемый рост, стимуляция неоангиогенеза, устойчивость к апоптозу, способность к метастазированию. Малигнизация происходит в 0,6–11,4% наблюдений у пациенток с генитальной формой эндометриоза. 21,3% наблюдений эндометриоза ассоциированного рака имеет внеяичниковую локализацию. Среди них у 78% больных в процесс вовлекается колоректальный отдел кишечника (так называемые эндометриоз-ассоциированные кишечные опухоли, EAITs). К.В. Пучков и

соавт. приводят три клинических наблюдения эндометриодных карцином, обнаруженных в ретроцервикальных эндометриодных инфильтратах. Учитывая эти данные, рост очагов ГИЭ даже в случае отсутствия симптомов долженстораживать клиницистов. В таких случаях при постановке правильного диагноза существенную роль могут сыграть данные иммуногистохимического анализа биоптатов опухоли (цитokerатины CK7, CK20; маркерные антигены CDX2, CD10; эстрогеновые и прогестероновые рецепторы ER и PR) [37].

При появлении клинически значимых симптомов боли или нарушении функции смежных органов встает вопрос о выборе тактики лечения. **Возникает вопрос: когда необходимо консервативное лечение, а когда применить хирургические методы?** Большинство исследователей согласны, что выбор лечения должен быть индивидуальным в зависимости от выраженности клинических проявлений болевого синдрома, характера пораженной эндометриозом функции смежных органов, таких как кишечник, мочевого пузыря, мочеточники, а также возраста и репродуктивных планов женщины. Однако в решении конкретных задач различные специалисты предлагают разные решения.

Медикаментозная терапия болевого синдрома при глубоком инфильтративном эндометриозе – временный метод лечения, который может быть использован в определенных обстоятельствах [38]. Согласно рекомендациям клуба лечения эндометриоза Италии 2019 г., не следует удалять очаги неосложненного ГИЭ в случае отсутствия симптомов или при их наличии у женщин, не планирующих беременность, при эффективности и хорошей переносимости медикаментозной терапии [39].

Консервативное лечение возможно с использованием гестагенов, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), нестероидных противовоспалительных препаратов [1]. Гестагены рекомендованы к применению в качестве терапии первой линии [40]. Они эффективны для устранения эндометриозассоциированного болевого синдрома [41]. Показана сопоставимая эффективность терапии диспареунии хирургическим и консервативным лечением при применении норэтистерона ацетата при ректовагинальном эндометриозе [12]. На фоне 6-месячного курса применения диеногеста (2 мг) у 937 больных с распространенным наружным генитальным эндометриозом отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома: выраженность дисменореи снизилась в 4,4 раза, диспареунии – в 2 раза, тазовой боли – в 2,5 раза, дизурии – в 3 раза, дисхезии – в 3,4 раза. На фоне пролонгированного применения диеногеста (в среднем 29,5±8,2 мес) наблюдалось дальнейшее достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома [33]. В исследовании 2020 г. отмечено значительное уменьшение дисменореи, диспареунии, дисхезии и других кишечных проявлений через 6 мес лечения диеногестом (2 мг) при эндометриозе ректовагинальной перегородки [42]. Также рекомендовано использовать внутриматочную систему, содержащую левоноргестрел, у не планирующих беременность пациенток с эндометриозом и обильными менструальными кровотечениями [43]. Назначение агонистов ГнРГ рекомендовано пациенткам с распространенными и инфильтративными формами эндометриоза при установленном диагнозе или после хирургического лечения [44]. Однако применение такой терапии сопровождается выраженными побочными эффектами, обусловленными гипоэстрогемией, что снижает приверженность данному виду лечения и обуславливает невозможность его пролонгированного применения. Отмечено, что применение агонистов ГнРГ более 6 мес требует назначения add-back-терапии. Нестероидные противовоспалительные препараты применяются короткими курсами ввиду значимой вероятности осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [45]. Описана эффективность применения ингибиторов ароматазы для лечения ГИЭ [46]. Недавно введенный пероральный антагонист ГнРГ элаголикс (elagolix) описан как препарат, выраженно снижающий болевой синдром, связанный с эндометриозом, и останавливающий прогрессирование заболевания при длительном применении (12 мес в суточной дозе 200 мг).

When you find the one

* Когда ты нашла то единственное



Алвовизан

Диеногест 2 мг



Alvogen Россия
A ZENTIVA COMPANY

ООО «АЛВОГЕН ФАРМА» 123112, г. Москва,
Пресненская набережная, д. 12, 45 этаж, офис 2
E-mail: info.russia@zentiva.com. Тел.: +7 (499) 350-13-48
www.alvogen.ru

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

РР-АЛ-01-002-9

Применение этого препарата сопряжено с побочными эффектами – приливами, снижением плотности костной ткани. Предполагается его использование с гормональной add-back-терапией [47].

Спорным вопросом является применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у больных наружным генитальным эндометриозом.

В литературных источниках последних лет отмечено, что применение КОК рекомендовано пациенткам с эндометриозом для контрацепции в качестве эмпирической терапии, профилактики рецидивов заболевания после хирургического лечения [48]. Однако следует помнить о возможных рисках при назначении данных препаратов. Учитывая, что эндометриоз характеризуется «прогестеронорезистентностью», а основным действующим компонентом в КОК является прогестаген, возможны неполноценное взаимодействие комплекса «гормон–рецептор» и, как следствие, недостаточное прогестагенное влияние данного компонента. Также возможна негативная стимуляция, связанная с применением эстрогенного компонента в составе контрацептивного препарата. Длительное применение КОК, назначаемых в стандартном циклическом режиме, сопровождается так называемыми масками ложного благополучия эндометриоза. Это проявляется временным уменьшением симптомов, в первую очередь болевого синдрома (дисменореи, диспареунии, тазовой боли). В метаанализе P. Vercellini и соавт. показано, что у 95% больных, получавших КОК в связи с тяжелой первичной дисменореей, впоследствии был диагностирован глубокий инфильтративный эндометриоз [49]. Таким образом, эффект КОК по временному уменьшению болевых симптомов при эндометриозе приводит к несвоевременному, отсроченному оперативному вмешательству. Скорее всего, КОК не являются причиной возникновения эндометриоза, а маскируют прогрессирование, уменьшая выраженность болевого синдрома. Так как многие пациентки нуждаются в эффективной контрацепции, регуляции менструального цикла, невозможно отказаться от применения КОК у больных эндометриозом, однако принципиально использовать пролонгированный режим применения КОК при минимальной дозе эстрогенного компонента в их составе. Поэтому для лечения эндометриоза рекомендованы только монофазные препараты, с минимальной дозой эстрогенного компонента, возможен выбор препаратов с повышенной дозой гестагенного компонента и рекомендуется применять так называемый пролонгированный режим приема, хотя данный режим зарегистрирован не у всех КОК [50]. P. Vercellini и соавт. считают, что при терапии кишечных форм эндометриоза более целесообразно использование монотерапии прогестагенами [51].

Противопоставление между консервативным и хирургическим лечением может быть преодолено путем возможности применения этапного подхода [52]. Неэффективное консервативное лечение болевого синдрома, а также появление нарушения функции соседних органов – мочевого пузыря, мочеточников, кишки – является показанием к оперативному лечению [1]. Многие специалисты используют такой этапный подход к лечению. Однако существуют данные о том, что имеется снижение рисков рецидивирования эндометриоза при отсутствии гормональной терапии накануне оперативного вмешательства [53]. Возможно, это связано с лучшей визуализацией очагов при отсутствии предварительной терапии и, соответственно, более радикальным их удалением. В связи с этим некоторые специалисты придерживаются более радикальной тактики и предпочитают начинать лечение с хирургического вмешательства.

Несмотря на то, что эндометриоз является хроническим рецидивирующим заболеванием, часто лечение ГИЭ завершается выполнением хирургической операции или наступлением беременности.

Гарантирует ли наступление беременности после хирургического лечения эндометриоза его длительную ремиссию? Известно, что женщины с эндометриозом испытывают облегчение симптомов во время и сразу

после беременности. Тем не менее симптомы возвращаются в подавляющем большинстве случаев. D. Alberico и соавт. установили, что 37% пациенток после родов имели клинически значимые рецидивы симптомов, требующие медицинского или хирургического лечения, а через два года после родов 84% женщин сообщили как минимум об одном болевом симптоме средней степени тяжести [54].

В обзоре литературы 2019 г. отмечается, что среди пациенток, которых лечили хирургическим путем по поводу глубокого эндометриоза, поражающего кишечник и/или мочевого пузырь, у 7,0% наблюдались рецидивирующие симптомы, а 4,1% (1,3–27,6%) были в дальнейшем прооперированы [55]. На основании оценки литературы M. Ianieri и соавт. установили, что частота рецидивов у женщин с ГИЭ находится в диапазоне от 2 до 43,5% и выше, когда рецидивом считается возвращение болевого синдрома, а не повторное хирургическое вмешательство. Три фактора риска рецидива ГИЭ с вовлечением в процесс кишечника являются модифицируемыми и немодифицируемыми: возраст, масса тела и тип операции [56].

Оперативное вмешательство и последующая медикаментозная терапия являются наиболее эффективным сочетанием для купирования симптомов заболевания и профилактики рецидивов [33, 57]. Для эффективной терапии ГИЭ и увеличения длительности безрецидивного периода актуальным и патогенетически обоснованным является включение в схемы комбинированного лечения ГИЭ иммуномодулирующей терапии рекомбинантным ИЛ-2, направленной на устранение иммунологических нарушений в полости малого таза [9].

Заключение

ГИЭ является особой формой эндометриоза, отличающейся выраженной тяжестью симптомов и поражением функции соседних органов. Хотя в последние годы много сделано для понимания патогенеза развития заболевания и ассоциированных с ним симптомов, остаются нерешенные вопросы. Несмотря на различные подходы к тактике, большинство специалистов согласны, что стратегия лечения должна исходить из того, что заболевание является хроническим и рецидивирующим. Выбор лечения должен быть индивидуальным в зависимости от выраженности клинических проявлений, характера пораженной эндометриозом функции смежных органов, таких как кишечник, мочевого пузыря, мочеточники, а также возраста и репродуктивных планов женщины. В зависимости от клинической ситуации возможно применение различных схем консервативной терапии. Планирование оперативного лечения должно быть максимально взвешенным. Радикальная операция по удалению эндометриоидных очагов, выполненная опытным хирургом в специализированном стационаре, в сочетании с медикаментозной терапией и ВРТ увеличивает шансы больной на беременность и вынашивание здорового ребенка, а последующая комбинированная терапия обеспечивает длительный безрецидивный период. Беременность и роды у пациенток при глубоких инфильтративных формах эндометриоза должны рассматриваться как состояния высокого риска по развитию тяжелых осложнений, что требует тщательного наблюдения при беременности и особого внимания при выборе метода родоразрешения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Эндометриоз. Клинические рекомендации министерства здравоохранения РФ. 2016. [Endometriosis. *Klinicheskie rekomendatsii ministerstva zdravookhraneniia RF (in Russian).*]
2. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod* 2017; 32 (2): 315–24. DOI: 10.1093/humrep/dew293

3. Ruffo G, Scopelliti F, Manzoni A et al. Long-term outcome after laparoscopic bowel resections for deep infiltrating endometriosis: a single-center experience after 900 cases. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 463058. DOI: 10.1155/2014/463058
4. Badescu A, Roman H, Aziz M et al. Mapping of bowel occult microscopic endometriosis implants surrounding deep endometriosis nodules infiltrating the bowel. *Fertil Steril* 2016; 105 (2): 430–4.e26. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.006
5. de Freitas Fonseca M, Aragao LC, Sessa FV et al. Interrelationships among endometriosis-related pain symptoms and their effects on health-related quality of life: a sectional observational study. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61 (5): 605–14. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.605
6. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P et al. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci* 2015; 22 (9): 1053–9. DOI: 10.1177/1933719115592713
7. Gordis S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril* 2017; 108 (6): 872–85.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036
8. Сельков С.А., Ярмолинская М.И., Павлов О.В. Системные и локальные уровни регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2005; 54 (1): 20–8. [Sel'kov S.A., Iarmolinskaia M.I., Pavlov O.V. Sistemye i lokal'nye urovni reguliatsii immunopatogeneticheskikh protsessov u patientsok s naruzhnym genital'nym endometriozom. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2005; 54 (1): 20–8 (in Russian).]
9. Цицкарава Д.З., Ярмолинская М.И., Селиутин А.В. и др. Оценка содержания и патогенетической роли цитокинов перитонеальной жидкости у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2017; 66 (1): 38–45. DOI: 10.17816/jowd66138-45 [Tsitskarava D.Z., Iarmolinskaia M.I., Seliutin A.V. et al. Otsenka soderzhanii i patogeneticheskoi roli tsitokinov peritoneal'noi zhidkosti u patientsok s glubokim infil'trativnym endometriozom. *Zhur. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2017; 66 (1): 38–45 (in Russian).]
10. Коган Е.А., Хачатрян А.М., Парамонова Н.Б. и др. Прогнозирование развития распространенных форм инфильтративного эндометриоза на основании оценки экспрессии CD15 в биоптатах эндометрия. Патент РФ на изобретение №2634263/24.10.2017. [Kogan E.A., Khachatryan A.M., Paramonova N.B. et al. Prognozirovaniye razvitiya rasprostranennykh form infil'trativnogo endometriyoz na osnovanii otsenki ekspressii CD15 v biopatakh endometriia. Patent RF na izobretenie №2634263/24.10.2017 (in Russian).]
11. Toullec L, Bateau F, Santulli P et al. High Levels of Anti-GM-CSF Antibodies in Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci* 2020; 27 (1): 211–17. DOI: 10.1007/s43032-019-00021-8
12. Avila I, Filogonio IDS, Costa LMP et al. Anatomic distribution of deep infiltrating endometriosis and its relationship to pelvic pain. *J Gynecol Surg* 2016; 32: 99–103. DOI: 10.1089/gyn.2015.0092
13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P et al. Reprint of: Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2019; 112 (4 Suppl. 1): e137–52. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.082
14. Comptour A, Pereira B, Lambert C et al. Identification of Predictive Factors in Endometriosis for Improvement in Patient Quality of Life. *J Min Invasive Gynecol* 2020; 27 (3): 712–20. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.05.013
15. Yela DA, Quagliato IP, Benetti-Pinto CL. Quality of Life in Women with Deep Endometriosis: A Cross-Sectional Study. *Qualidade de vida de mulheres com endometriose profunda: Estudo de corte transversal*. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020; 42 (2): 90–5. DOI: 10.1055/s-0040-1708091
16. Rush G, Misajon R, Hunter JA et al. The relationship between endometriosis-related pelvic pain and symptom frequency, and subjective well-being. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17 (1): 123. DOI: 10.1186/s12955-019-1185-y
17. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science*. 2005; 308 (5728): 1587–9. DOI: 10.1126/science.1111445
18. Hey-Cunningham AJ, Peters KM, Zavallos HB et al. Angiogenesis, lymphangiogenesis and neurogenesis in endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2013; 5: 1033–56. DOI: 10.2741/e682
19. Ефименко Т.О. Структура, характер и интенсивность болевого синдрома при различных формах наружного генитального эндометриоза. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2016; 65 (2): 24–30. DOI: 10.17816/JOWD65224-30 [Efimenko T.O. Struktura, kharakter i intensivnost' bolevoogo sindroma pri razlichnykh formakh naruzhnogo genital'nogo endometriyoz. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2016; 65 (2): 24–30. DOI: 10.17816/JOWD65224-30 (in Russian).]
20. Abo C, Moatassim S, Marty N et al. Postoperative complications after bowel endometriosis surgery by shaving, disc excision, or segmental resection: a three-arm comparative analysis of 364 consecutive cases. *Fertil Steril* 2018; 109 (1): 172–8.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.001
21. Donnez J, Donnez O, Orellana R et al. Endometriosis and infertility. *Panminerva Med* 2016; 58 (2): 143–50.
22. Šalamun V, Verdenik I, Laganà AS et al. Should we consider integrated approach for endometriosis-associated infertility as gold standard management? Rationale and results from a large cohort analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297 (3): 613–21. DOI: 10.1007/s00404-017-4633-0
23. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G et al. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125 (1): 79–88. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000592
24. Maignien C, Santulli P, Bourdon M et al. Deep Infiltrating Endometriosis: a Previous History of Surgery for Endometriosis May Negatively Affect Assisted Reproductive Technology Outcomes. *Reprod Sci* 2020; 27 (2): 545–54. DOI: 10.1007/s43032-019-00052-1
25. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28 (6): 1552–68. DOI: 10.1093/humrep/det050
26. Carneiro MM, Costa LMP, Ávila I. To operate or not to operate on women with deep infiltrating endometriosis (DIE) before in vitro fertilization (IVF). *JBRA Assist Reprod* 2017; 21 (2): 120–5. DOI: 10.5935/1518-0557.20170027
27. Roman H, Chanavaz-Lacheray I, Ballester M et al. High postoperative fertility rate following surgical management of colorectal endometriosis. *Hum Reprod* 2018; 33 (9): 1669–76. DOI: 10.1093/humrep/dey146
28. Rubod C, Fouquet A, Bartolo S et al. Factors associated with pregnancy after in vitro fertilization in infertile patients with posterior deep pelvic endometriosis: A retrospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019; 48 (4): 235–9. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.06.002
29. AlKudmani B, Gat I, Buell D et al. In Vitro Fertilization Success Rates after Surgically Treated Endometriosis and Effect of Time Interval between and In Vitro Fertilization. *J Min Invasive Gynecol* 2018; 25 (1): 99–104. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.08.641
30. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010; 376 (9742): 730–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4
31. Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M et al; Guideline Committee. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2017; 358: j3935. DOI: 10.1136/bmj.j3935
32. Женское бесплодие. Клинические рекомендации министерства здравоохранения РФ (проект 2020 г.). <https://goo.su/1GhH> [Zhenskoe besplodie. Klinicheskie rekomendatsii ministerstva zdoravookhraneniia RF (proekt 2020 g.). <https://goo.su/1GhH> (in Russian).]
33. Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2017; 23 (1): 70–9. DOI: 10.17116/repro201723170-79
34. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017. [Iarmolinskaia M.I., Ailamazian E.K. Genital endometriosis. Different facets of the problem, Saint Petersburg: Eco-Vector, 2017 (in Russian).]
35. Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L et al. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2016; 106 (5): 1129–35.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.024
36. Молотков А.С., Ярмолинская М.И., Сучкова В.А. Разрыв матки в родах после комбинированного лечения инфильтративного эндометриоза: описание клинического случая. *Фарматека*. 2019; 26 (6): 111–6. [Molotkov A.S., Iarmolinskaia M.I., Suchkova V.A. Razryv matki v rodakh posle kombinirovannogo lecheniia infil'trativnogo endometriyoz: opisaniye klinicheskogo sluchaia. *Farmateka*. 2019; 26 (6): 111–6 (in Russian).]
37. Пучков К.В., Попов А.А., Федоров А.А. и др. Эндометриоз-ассоциированные злокачественные опухоли, связанные с глубоким инфильтративным эндометриозом: обзор литературы и клиниче-

- ские наблюдения. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2019; 19 (4): 42–6. DOI: 10.17116/rosakush20191904142 [Puchkov K.V., Popov A.A., Fedorov A.A. et al. Endometrioz-assotsirovannye zlokachestvennye opukholi, svyazannye s glubokim infil'trativnym endometriozom: obzor literatury i klinicheskie nabludeniia. Ros. Vestn. akushera-ginekologa. 2019; 19 (4): 42–6. DOI: 10.17116/rosakush20191904142 (in Russian).]
38. Vercellini P, Viganò P, Buggio L et al. "We Can Work It Out:" The Hundred Years' War between Experts of Surgical and Medical Treatment for Symptomatic Deep Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25 (3): 356–9. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.09.026
39. ETIC Endometriosis Treatment Italian Club. When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management. An ETIC* position statement. *Hum Reprod Open*. 2019; 2019 (3): hoz009. DOI: 10.1093/hropen/hoz009
40. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012 (3): CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2
41. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298 (4): 747–53. DOI: 10.1007/s00404-018-4864-8
42. Barra F, Scala C, Leone Roberti Maggiore U et al. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med* 2020; 9 (1): 154. DOI: 10.3390/jcm9010154
43. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19 (10): 1109–25. DOI: 10.1080/14656566.2018.1494154
44. Brown J, Crawford TJ, Datta S et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5 (5): CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub
45. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29 (3): 400–12. DOI: 10.1093/humrep/det457
46. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Безженарь В.Ф. и др. Эффективность ингибиторов ароматазы в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2014; 1 (1): 36–40. [Iarmolinskaia M.I., Molotkov A.S., Bezhenar' V.F. et al. Effektivnost' inhibitorov aromatazy v kombinirovannom lechenii naruzhnogo genital'nogo endometrioz. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2014; 1 (1): 36–40 (in Russian).]
47. Taylor HS, Johnson N, Carr B et al. Maintenance of endometriosis-associated pain reduction and quality of life improvement in phase 3 extension studies with elagolix. *Fertil Steril* 2017; 108 (3): 96–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.294
48. Vilasagar S, Bougie O, Singh SS. A Practical Guide to the Clinical Evaluation of Endometriosis-Associated Pelvic Pain. *J Minim Invasive Gynecol* 2020; 27 (2): 270–9. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.10.012
49. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17 (2): 159–70. DOI: 10.1093/humupd/dmq042
50. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2013; 62 (6): 67–77. DOI: 10.17816/jowd62667-77 [Iarmolinskaia M.I., Denisova V.M. Znachenie genital'nogo endometrioz v patogeneze besplodiia. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2013; 62 (6): 67–77. DOI: 10.17816/jowd62667-77 (in Russian).]
51. Vercellini P, Ottolini F, Frattaruolo MP et al. Is Shifting to a Progestin Worthwhile When Estrogen-Progestins Are Inefficacious for Endometriosis-Associated Pain? *Reprod Sci* 2018; 25 (5): 674–82. DOI: 10.1177/1933719117749759
52. Taylor HS, Adamson GD, Diamond MP et al. An evidence-based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 142 (2): 131–42. DOI: 10.1002/ijgo.12521
53. Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, discexcision, or bowel resection? *Fertil Steril* 2017; 108 (6): 931–42. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.006
54. Alberico D, Somigliana E, Bracco B et al. Potential benefits of pregnancy on endometriosis symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 230: 182–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.576
55. Singh SS, Gude K, Perdeaux E et al. Surgical Outcomes in Patients With Endometriosis: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can* 2020; 42 (7): 881–8. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.08.004
56. Ianieri M, Mautone D, Ceccaroni M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25 (5): 786–93. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.12.025
57. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Адамьян Л.В. и др. Глубокий инфилтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики. *Акушерство и гинекология*. 2015; (8): 39–46. [Chernukha G.E., Il'ina L.M., Adamian L.V. et al. Glubokii infil'trativnyi endometrioz: posleoperatsionnye retsidivy i vozmozhnye puti ikh profilaktiki. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; (8): 39–46 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Русина Елена Ивановна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: pismo_rusina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8744-678X

Ярмолинская Мария Игоревна – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гинекологии и эндокринологии, рук. Центра диагностики и лечения эндометриоза ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Пьянкова Валерия Олеговна – клин. ординатор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: pyankova.valeriia@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9101-1981

Elena I. Rusina – D. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: pismo_rusina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8744-678X

Maria I. Yarmolinskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Prof. RAS, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Valeriia O. Piankova – Clinical Resident, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: pyankova.valeriia@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9101-1981

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020