

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Уральский научно-исследовательский институт охраны  
материнства и младенчества»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПЕРЕПЛЕТИНА

Татьяна Андреевна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В РАЗВИТИИ  
ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ**

14.01.04 — Внутренние болезни

14.01.01 — Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д-р мед. наук Т.В. ЛИСОВСКАЯ

Научный руководитель:

д-р мед. наук Г.Б. МАЛЬГИНА

Екатеринбург—2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ		5
Глава 1. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....		12
1.1. Хронический гепатит С у женщин репродуктивного возраста как медико-социальная проблема.....		12
1.2. Влияние вируса гепатита С на репродуктивную функцию женщин.....		14
1.3. Внепеченочные проявления хронического гепатита С		17
1.4. Возможные патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов в эндометрии при хроническом гепатите С.....		20
Глава 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		28
2.1. Дизайн исследования.....		28
2.2. Характеристика пациенток и методы исследования.....		31
2.2.1. Характеристика групп исследования.....		31
2.2.2. Клинико-лабораторные методы исследования хронического гепатита С.....		37
2.2.3. Методы вирусологического исследования хронического гепатита С.....		39
2.2.4. Ультразвуковые и инструментальные методы исследования эндометрия у пациенток с хроническим гепатитом С.....		40
2.2.5. Методы морфологического исследования эндометрия у пациенток с хроническим гепатитом С.....		42
2.2.6. Методы математической статистики.....		44
Глава 3. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ		

ГЕПАТИТОМ С.....	45
3.1. Анализ клинико-лабораторных параметров у женщин репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С.....	45
3.3.1. Анализ жалоб и анамнеза у исследуемых пациенток.....	45
3.1.2. Результаты объективного осмотра пациенток репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С.....	50
3.1.3. Анализ лабораторных параметров у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С.....	52
3.2. Результаты ультразвукового исследования органов малого таза у женщин репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С.....	57
3.3. Результаты диагностической гистероскопии у пациенток репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С.....	61
3.4. Результаты вирусологического исследования ткани эндометрия у женщин с хроническим гепатитом С.....	65
3.5. Результаты корреляционного анализа клинико-лабораторных параметров хронического гепатита С с фактом развития гиперпластических процессов в эндометрии.....	67
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЭНДОМЕТРИИ.....	73
4.1. Данные обзорного морфологического исследования ткани эндометрия у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С.....	73
4.2. Результаты иммуногистохимического анализа парафиновых срезов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С.....	79

4.3. Анализ корреляционных связей клинико-лабораторных параметров хронического гепатита С и морфологических признаков гиперпластических процессов в эндометрии.....	85
4.4. Описание клинических случаев развития гиперпластических процессов в эндометрии у пациенток с хроническим гепатитом С	88
4.4.1. Клинический случай 1.....	88
4.4.2. Клинический случай 2.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

На сегодняшний день количество зараженных вирусом гепатита С (ВГС) приблизительно 130-170 миллионов людей, что составляет 2-3% от общемировой популяции [103; 150; 215]. Каждый год фиксируется от 3 до 4 миллионов новых случаев заражения гепатитом С, и почти 500 тысяч людей умирают от причин, связанных с хроническим гепатитом С (ХГС) [207; 215]. По официальным данным, в России больны ХГС 5-8 млн человек.

Особое медико-социальное значение ХГС приобретает в связи с наметившейся за последние годы тенденцией к росту числа женщин, впервые инфицированных ХГС, 70% из которых составляют пациентки репродуктивного возраста [157; 158].

Вне периода гестации диагностика гепатита С у молодых женщин остается неудовлетворительной, что обусловлено, вероятно, низкой степенью активности заболевания и поздним развитием клинически значимых проявлений у большинства (66-79%) инфицированных ХГС [207].

Наиболее трудоемким, но крайне важным аспектом изучения хронического гепатита С являются вопросы, касающиеся внепеченочных проявлений заболевания, так как их решение требует расширения диагностических алгоритмов, привлечения различных специалистов.

Параллельно отмечено увеличение заболеваемости гиперпластическими процессами в эндометрии (ГПЭ), которые диагностируются у 18% гинекологических больных [54] и относятся к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний, встречающихся с частотой от 13,3 до 66,6% [59]. Исследователями обращено внимание на прирост заболеваемости в группе женщин до 29 лет на 50% за последнее десятилетие [36]. ГПЭ — полиэтиологическое заболевание, возникновению и прогрессированию которого

способствуют разнообразные факторы и причины [14; 70]. Однако до настоящего времени отсутствуют публикации о структуре заболеваний эндометрия и патогенетических особенностях реализации у пациенток носителей ВГС.

Работы последних лет свидетельствуют об обнаружении вирусов гепатитов В, С и ВИЧ не только в эякуляте, но и в сперматозоидах [152; 198], а также в ооцитах, несмотря на защитные свойства фолликулярной жидкости [95; 104; 171]. Однако, отсутствуют сведения о возможности репликации и персистенции ВГС в ткани эндометрия.

Косвенно о роли ВГС в нарушении структуры эндометрия могут служить данные немногочисленных публикаций о снижении фертильности у женщин репродуктивного возраста с ХГС [141; 143].

В последнее время стали появляться исследования, посвященные нарушению менструальной функции у женщин репродуктивного возраста с ХГС. Большая часть авторов причиной данного факта называет увеличение содержания тестостерона и эстрогенов при нарушении функции печени [62; 88]. В связи с чем следует считать обоснованным предположение о патогенетической роли ХГС, сопровождающегося дисбалансом половых гормонов, в развитии ГПЭ.

Научно-практический интерес имеет и предположение о возможности рассмотрения структурных изменений в эндометрии у пациенток с активным вирусным гепатитом С как его внепеченочное проявление. Самым простым доказательством данного утверждения могло бы быть обнаружение вирусной репликации в ткани эндометрия. При этом какие-либо данные о результатах иммунологического и вирусологического исследований эндометрия у пациенток с вирусным гепатитом С отсутствуют.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность изучения клинко-патогенетического значения ХГС в развитии гиперпластических процессов в эндометрии.

А гипотеза о том, что ХГС у женщин репродуктивного возраста, сопровождающийся гормональным дисбалансом и внепеченочной репликацией

вируса, является основой для неконтролируемой пролиферации ткани эндометрия, имеет научную перспективу.

### **Цель исследования**

Оценить этиопатогенетическое значение хронического гепатита С в развитии гиперпластических процессов в эндометрии на основе анализа клинико-лабораторных и вирусологических параметров ХГС и морфологических признаков ГПЭ.

### **Задачи исследования**

1. Определить структуру внепеченочных проявлений ХГС у женщин репродуктивного возраста на основе клинико-лабораторных параметров.
2. Охарактеризовать корреляционные связи между клинико-лабораторными параметрами ХГС и наличием ГПЭ.
3. Изучить молекулярно-диагностическим методом (количественной ПЦР) с использованием отечественного набора реагентов «АмплиСенс HCV-монитор-FL» возможность внепеченочной репликации вируса гепатита С в ткани эндометрия.
4. Определить корреляционные связи между вирусологическими параметрами ХГС и морфологическими показателями эндометрия.

### **Научная новизна**

Впервые определены особенности внепеченочных проявлений ХГС у пациенток репродуктивного возраста и доказана этиопатогенетическая роль гепатита С, сопровождающегося дисбалансом половых гормонов, в развитии ГПЭ у данной категории пациенток.

Доказана возможность репликации вируса гепатита С на клетках эндометрия и ее значение в развитии пролиферативных процессов в данной ткани, которые могут рассматриваться как внепеченочные проявления ХГС.

### **Практическая значимость**

Оптимизирован стандарт обследования молодых женщин с ХГС: наряду с исследованием биохимической активности, уровня виремии, рекомендован вирусологический анализ ткани эндометрия, УЗИ органов малого таза и диагностическая гистероскопия с последующим гистологическим исследованием ткани эндометрия;

Апробирована и внедрена в клиническую практику отечественная тест-система «АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL» для внутритканевой ПЦР диагностики вируса гепатита С.

Обосновано применение противовирусной терапии у женщин репродуктивного возраста с минимальной или недетектируемой виремией, но при наличии вирусной нагрузки в ткани эндометрия.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В структуре клинико-лабораторных параметров у пациенток репродуктивного возраста с ХГС значительное место занимают внепеченочные синдромы.

2. ХГС у женщин репродуктивного возраста, характеризуется наличием гиперпластических процессов в эндометрии, которые можно рассматривать как следствие нарушений функций печени и непосредственного триггерного воздействия ВГС на ткань эндометрия

3. Структурные изменения эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с ХГС, коррелирующие с уровнем вирусной нагрузки в ткани



эндометрия, характеризуются выраженными пролиферативными изменениями в ткани.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в поликлинику для взрослых АО «Центр семейной медицины» (г. Екатеринбург); консультативно-диагностическое отделение ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ (г. Екатеринбург).

Материалы диссертационной работы используются в лекциях и практических занятиях по теме «Терапевтические проблемы в акушерстве и гинекологии» при последипломном обучении терапевтов и акушеров-гинекологов ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ (г. Екатеринбург).

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на ежегодной конференции «Гастроклуб» (г. Екатеринбург, 2014, 2015 гг.); Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (г. Санкт-Петербург, 2-3 декабря 2014 г.); VIII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 5-8 сентября 2015 г.); VIII конференции с международным участием «Перинатальная медицина: новые технологии и междисциплинарные подходы» (г. Екатеринбург, 14-15 октября 2016 г.); Четвертом Уральском медицинском форуме «Здоровая семья — здоровая Россия» (г. Екатеринбург, 24 ноября 2016 г.); дискуссионном клубе гастроэнтерологов «Хронический гепатит и репродуктивное здоровье» (г. Екатеринбург, 12 декабря 2016 г.); Международной конференции «Неклассическое ЭКО: пути решения»,

секция «Инфектология и ВРТ» (г. Екатеринбург, 17-18 февраля 2017 г.); дискуссионном клубе гастроэнтерологов «Болезни печени и современные проблемы акушерства и гинекологии» (г. Екатеринбург, 20 апреля 2017 г.); 34-й Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (г. Махачкала, 22-23 июня 2017 г.).

Основные положения диссертации обсуждены на проблемной комиссии по специальности «Внутренние болезни» при ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ (сентябрь 2017 г.) и заседании Ученого совета ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ (г. Екатеринбург, 27 июня 2017 г.).

### **Публикации**

По материалам работы опубликовано 8 научных трудов, из них 4 статьи — в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования результатов диссертационных исследований: 2 статьи — в журналах, представленных на сайтах РИНЦ и 2 статьи — в журналах, представленных на международных сайтах Scopus и Medline.

### **Личный вклад автора**

Основная идея, методология исследования, дизайн разработан автором лично. Этому предшествовал литературный поиск в базах отечественных и зарубежных источников литературы. Набор пациентов проводился диссертантом на терапевтическом консультативном приеме в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург. Все инструментальные, морфометрические и иммуногистохимические исследования эндометрия у пациенток с ХГС, а также их интерпретация проведены совместно с автором. Интерпретация клиничко-

лабораторных и вирусологических параметров ХГС, формирование базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов исследования, написание и оформление рукописи диссертации проведены лично соискателем.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице, иллюстрирована 18 рисунками, в том числе 7 фотографиями с изображением данных обзорного морфологического и иммуногистохимического исследования эндометрия, 41 таблицей, 2 клиническими примерами. Список литературы содержит 215 источников, из них 76 отечественных и 139 зарубежных. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», двух глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

## Глава 1.

# ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Хронический гепатит С у женщин репродуктивного возраста как медико-социальная проблема

Хронический гепатит С является общемировой медико-социальной проблемой. В одних странах только начинают подсчет зараженных, чтобы понять масштаб воздействия ХГС на состояние здоровья населения [78; 101; 165], а в других — ищут более рациональные и экономически выгодные стратегии решения данной проблемы [103; 114; 196].

На сегодняшний день зарегистрировано приблизительно 130-170 миллионов людей, зараженных вирусом гепатита С, что составляет примерно 2-3% от общемировой популяции [80; 103; 150; 215]. Каждый год фиксируется 3-4 миллиона новых случаев заражения гепатитом С, и почти 500 000 людей умирают от причин, связанных с ХГС [103; 207]. Смертность, обусловленная вирусным гепатитом С и его осложнениями, составляет 350 000 человек ежегодно [207] и недавно превзошла смертность, связанную с ВИЧ-инфекцией [96; 199].

По данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Surve), в период с 2003 по 2010 гг. у 1,3% населения США (приблизительно 3,6 миллионов человек) были выявлены антитела к вирусу гепатита С. На сегодняшний день у 1,0% американцев (приблизительно 2,7 миллиона) зарегистрирован хронический вирусный гепатит С [103]. В пределах европейского региона по данным ВОЗ 9 миллионов человек заражены гепатитом С [207]. В среднем в США и странах Европы распространение инфекции вируса гепатита С составляют 1,3-2,7% [158]. Однако, наибольшая распространенность ХГС зафиксирована в Индии (8666000 случаев) и России (4162000 случаев или 2,91% населения) [179].

По данным ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, частота регистрации пациентов с впервые выявленными хроническими формами гепатита С в субъектах РФ в 2015 году составила 55596 человек. Настораживает и сохраняющаяся тенденция к нарастанию показателей заболеваемости ХГС в Российской Федерации: на конец 2015 года — 38,1 на 100 тысяч [60; 67].

Особое медико-социальное значение ХГС приобретает в связи с наметившейся за последние годы тенденцией к росту числа женщин, впервые инфицированных гемоконтактными инфекциями, 70% из которых составляют пациентки репродуктивного возраста [48; 51]. На сегодняшний день заболеваемость гепатитом С у женщин превысила данные показатели среди мужского населения [126; 187]. Данный факт может быть связан с увеличением числа женщин, употребляющих внутривенные наркотики, а также повышением значения полового пути инфицирования. В проведенном исследовании российских авторов [33; 42; 52] среди инфицированных женщин, которые являлись потребителями в/венных наркотиков, 44,4% из них занимались проституцией. Среди этой же категории отмечаются более частые незащищенные и множественные сексуальные контакты. Заболеваемость ХГС среди женщин — потребителей наркотиков — составляет более 30%.

Очевидно, что причиной увеличения показателей распространенности ХГС среди женщин детородного возраста является и улучшение диагностики у данного контингента в связи с обязательным обследованием беременных женщин. Так, в Российской Федерации обследование беременных проводится дважды в течение гестационного периода [47]. Вне периода же гестации недостаточная диагностика гепатита С у молодых женщин обусловлена, вероятно, тем фактом, что большую часть (66-79%) инфицированных ХГС составляют пациенты с низкой степенью активности заболевания [4; 19; 21; 23; 49; 207] и поздним развитием его клинически значимых проявлений.

По некоторым данным вирусный гепатит С диагностируется почти у 60% первобеременных [6; 117; 139]. Распространенность ХГС среди беременных в

Европе и США составляет 1-2,5%, в России — 2,8% [6; 197]. Инфицированность беременных может служить более достоверным критерием распространенности ХГС среди женщин детородного возраста, так как охватывает все социальные слои населения. В популяции женщин, находящихся в группе риска по перинатальным осложнениям, распространенность ХГС составляет 4,6% [146]. В литературе появились данные об идентификации ХГС как независимого фактора риска для преждевременных родов, перинатальной смертности и других осложнений [119; 175]. Так, отмечено, что гестационная артериальная гипертензия, осложненная кровоизлияниями, чаще встречаются у ВГС-положительных матерей [121].

Считается доказанным, что мужской пол является одним из предикторов прогрессирования ХГС [32; 203]. В то же время в литературе крайне недостаточно освещены вопросы течения ХГС у женщин; а результаты проведенных исследований с участием пациенток прежде всего касаются особенностей, связанных с генотипом вируса гепатита С [5; 32; 161; 203; 208]. Также, по мнению некоторых авторов, внепеченочные поражения при гепатите С ассоциируются с женским полом [128].

Малочисленны и публикации, касающиеся течения данного заболевания у женщин репродуктивного возраста, связанного с особенностями гормонального статуса; и практически отсутствуют исследования роли данной вирусной инфекции в развитии и течении воспалительных и гиперпластических процессов в эндометрии.

## **1.2. Влияние вируса гепатита С на репродуктивную функцию женщин**

Работы последних лет свидетельствуют об обнаружении вирусов гепатитов В, С и ВИЧ не только в эякуляте, но и в сперматозоидах [115; 152]. Тем более неоднозначно мнение о возможности репликации вируса гепатита С в ооцитах и ткани эндометрия с учетом защитных свойств фолликулярной жидкости [95; 104; 131; 171]. Некоторые авторы считают, что обнаружение РНК вируса гепатита С

связано с наличием менструальной или другой крови в цервикальной жидкости [110; 204]. В этой связи интерес представляют данные японских ученых [190] об обнаружении высоких титров генома вируса гепатита С в яичниках и эндометрии.

Имеются немногочисленные публикации о снижении фертильности женщин с гемоконтактными инфекциями, в том числе с вирусными гепатитами В и С [63; 141; 143]. Однако существует мнение, что при суб- и декомпенсированном циррозе печени наступление беременности маловероятно [6; 108].

В этой связи безусловный интерес представляют данные о меньшей эффективности циклов ЭКО у женщин, больных активным ХГС [129]. Так, причиной неудачных попыток ЭКО у женщин с ХГС называется уменьшение реакции яичников на стимуляцию. При использовании большего количества гонадотропина у данных женщин удается достичь равного количества ооцитов, по сравнению с женщинами без ХГС, но количество эмбрионов, все-таки, остается меньшим в группе женщин с ХГС [110]. При этом исследователями не отмечены какие-либо различия на эмбриологическом этапе формирования эмбриона в программах ВРТ, а также его морфологии; в то время, как эффективность переноса эмбриона в ткань эндометрия была достоверно ниже у пациенток с ХГС, что, очевидно, свидетельствовало о нарушениях процессов имплантации эмбриона, связанных, возможно, с гормональным дисбалансом на фоне гепатоцеллюлярной недостаточности и патологией эндометрия у женщин с ХГС [209]. Поэтому гипотеза о том, что ХГС, сопровождающийся гормональным дисбалансом и внепеченочными проявлениями в виде васкулитов мелких сосудов, может являться основой для неконтролируемой пролиферации эндометрия у женщин репродуктивного возраста, безусловно, может иметь научно-практическую перспективу. При этом, следует отметить, что некоторые авторы связывают неудавшиеся имплантации эмбрионов в программах ВРТ с выраженными локальными гемодинамическими нарушениями и гиперплазией эндометрия [94; 105; 153].

В связи с меньшей эффективностью программ ВРТ и увеличением числа бесплодных пар с гемоконтактными инфекциями, в том числе ХГС, интересны утверждения авторов о необходимости проведения противовирусной терапии (ПВТ) ХГС, как одного из этапов лечения бесплодия и снижения риска заражения эмбриона, новорожденного и партнера [138]. Очевидно, контроль вирусного заболевания является ключом к безопасным методам лечения бесплодия, а также исключает риск заражения эмбриона, новорожденного, партнера [138].

В последнее время стали появляться исследования, посвященные нарушению менструальной функции у женщин репродуктивного возраста, инфицированных вирусом гепатита С. Большая часть авторов причиной данного факта называет увеличение содержания стероидных гормонов при нарушении функции печени [17; 22; 62; 66; 74; 209]. Хотя все это остается на уровне предположений, так как не была проведена корреляция между уровнем стероидных гормонов, гонадотропинов и нарушением менструальной функции. В то же время был изучен характер менструальной дисфункции в зависимости от повышения аминотрансфераз. Установлено, что при повышении показателей аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы в крови чаще отмечались клинически выраженные нарушения менструального цикла по сравнению с пациентками с нормальным уровнем данных ферментов [62]. Проведение специфической противовирусной терапии позволяет восстановить овуляцию и нормализовать менструальную функцию [97], что может быть как косвенным подтверждением непосредственного воздействия вируса гепатита С на яичниковую ткань, так и опосредованного функционального влияния печени на репродуктивную функцию женщин.

В литературе встречаются единичные указания на наличие гиперпролактинемии у пациентов с ХГС [129]. Данный феномен некоторыми авторами рассматривается как подтверждение наличия аутоиммунных процессов при инфицировании вирусом гепатита С, так как известен факт повышения пролактина при аутоиммунных заболеваниях. [140; 144; 166; 184]. Следует отметить, однако, что авторы упускают из вида возможность влияния



гиперпролактинемии при ХГС на репродуктивную функцию женщин. Не вызывает сомнения, что повышенный уровень пролактина приводит к ингибированию секреции гонадотропин-рилизинг гормона и подавлению уровня лютеинизирующего гормона, что клинически может проявляться в виде нарушения менструального цикла: аменореи, олигоменореи и хронической ановуляции [91; 163]. В этой связи большой интерес вызывает экспериментальная работа, в которой доказано влияние гиперпролактинемии на эндометрий самок мышей. Представленные данные морфологического исследования свидетельствуют о роли гиперпролактинемии в развитии пролиферативных процессов в эндометрии [120; 160; 170].

В настоящее время все большее значение приобретает детская и подростковая гинекология в свете ранней диагностики нарушений и сохранения репродуктивного здоровья. Воздействие вируса гепатита С на репродуктивный потенциал девушек-подростков является актуальным вопросом, так как именно в пубертатный период отмечается повышение функциональной активности печени [10]. Инфицирование вирусом гепатита С в этот период негативно отражается на половом развитии, способствует возникновению гинекологической патологии, что в свою очередь приводит к снижению репродуктивной функции в последующем [15; 106].

Таким образом, следует подчеркнуть немногочисленность публикаций и противоречивость мнений об этиопатогенетической роли ХГС в развитии ГПЭ у женщин репродуктивного возраста.

### **1.3. Внепеченочные проявления хронического гепатита С**

Наиболее трудоемким, но крайне важным аспектом изучения хронического гепатита С у лиц репродуктивного возраста являются вопросы, касающиеся внепеченочных проявлений заболевания, так как их решение требует расширения диагностических алгоритмов, привлечения различных специалистов. Частота внепеченочных проявлений по некоторым данным составляет от 40 до 74%, и в

последнее время им уделяется большое внимание врачами различных специальностей, так как ХГС уже давно вышел за рамки гепатологии [29; 90; 118; 188; 201]. Следует отметить, что нередко внепеченочные проявления могут выходить на первый план в клинической картине и определять дальнейший прогноз.

Проведенные статистические анализы позволяют считать доказанную связь ХГС и таких внепеченочных проявлений, как кожный криоглобулинемический васкулит (сосудистая пурпура, крапивница, язвенно-некротические изменения), поражение суставов, мышц (реактивный артрит, миалгии и миозит), поражение периферической нервной системы (нейропатия), поражения почек (криоглобулинемический мезангиокапиллярный гломерулонефрит), поражение легких (фиброзирующий альвеолит), поражение экзокринных и эндокринных желез (синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, панкреатит), поражение системы крови (В-клеточная неходжкинская лимфома) [24; 25; 30].

Ученые всего мира пытаются ответить на вопрос: «Что объединяет внепеченочные проявления ХГС?» Некоторые авторы считают, что объединяющим патогенетическим звеном в развитии различных внепеченочных проявлений ХГС является криоглобулинемия с васкулитами и поражением мелкого и среднего калибра артериол различных органов [40; 156; 212].

В настоящее время признано, что криоглобулинемия является специфическим маркером ХГС, что подтверждается обнаружением РНК ВГС у 85-90% пациентов со смешанной криоглобулинемией; при этом концентрация РНК ВГС в криопреципитатах выше в десятки раз по сравнению с концентрацией в сыворотке крови [8; 12; 167; 177].

Проведенные исследования показывают, что среди больных с выявленной криоглобулинемией внепеченочные проявления встречаются чаще, чем без нее [35; 75]. Другие исследователи подчеркивают тот факт, что, как правило, криоглобулинемия не имеет корреляционной взаимосвязи с «печеночными» проявлениями основного заболевания [151]. Также не существует единого мнения и по поводу связи криоглобулинемии с генотипом вируса, биохимической

активностью и уровнем виремии. Так, если по мнению одних исследователей такая связь отсутствует [176], то другими авторами опубликованы данные о большей частоте криоглобулинемии у пациентов с 3-м генотипом вируса гепатита С [5].

Причина синтеза криоглобулинов в настоящее время до конца неизвестна. Криоглобулинемия рассматривается как часть иммунных реакций, происходящих в организме в ответ на внедрение вируса гепатита С [98; 164; 191].

Еще в 90-х годах прошлого столетия швейцарский иммунолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине Р. Цинкернагель высказал предположение о том, что «аутоиммунная болезнь – вирусное заболевание, при котором вирус не известен» [82]. При ХГС выявляются с высокой распространенностью такие аутоантитела, как anti-SMA (66%), ANA (41%) и anti-LKM1 (1–11%) [77; 133; 155; 180]. При этом криоглобулинемия рассматривается как звено патогенеза внепеченочных проявлений, являясь в то же время сама по себе одним из внепеченочных проявлений ХГС.

Не исключается, что иммунопатологические реакции в ответ на репликацию вируса гепатита С, проявлениями которых является криоглобулинемия, лежат в основе нарушений целостности сосудистой стенки, гипоксии пораженной ткани и триггером гиперпластических реакций в ней.

В то же время имеются лишь единичные работы, свидетельствующие о том, что среди особенностей эндометрия при его гиперплазии, особенно при наличии атипии, является избыточная васкуляризация ткани [148; 194], в том числе на фоне криоглобулинемии. Для клиницистов интерес представляют не только показатели скорости и резистентности кровотока в зависимости от калибра сосуда, фазы менструального цикла, но и параметры патологических изменений эндометрия [134; 135; 169; 182].

Ангиогенез эндометрия является динамично развивающимся процессом во время менструального цикла, которая претерпевает ряд изменений наравне с самой тканью эндометрия [11; 122]. К сожалению, процесс развития новых сосудов из уже существующих остается до конца не изученным; в том числе

многочисленные вопросы касаются факторов, стимулирующих и ингибирующих данный процесс. Не исключается, что триггером для нарушения ангиогенеза в ткани эндометрия при вирусном гепатите С может являться криоглобулинемия на фоне внепеченочной репликации вируса.

Некоторыми авторами ассоциация криоглобулинемии при хроническом вирусном гепатите С рассматривается как механизм развития пролиферативных процессов в различных тканях [202; 214].

#### **1.4. Возможные патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов в эндометрии при хроническом гепатите С**

Параллельно с ростом распространенности хронического гепатита С среди женщин репродуктивного возраста отмечена тенденция к «омоложению» гиперпластических процессов в эндометрии (ГПЭ) [20; 34; 113; 192], что определяет обоснованность совместного изучения терапевтами и акушерами-гинекологами вопросов этиопатогенеза, ранней диагностики и эффективного лечения ГПЭ у пациенток с ХГС. Актуальность изучения данной проблемы обусловлена и возможным озлокачествлением ткани эндометрия [86; 89; 92; 195], недообследованием части пациенток без типичной симптоматики ГПЭ в виде маточных кровотечений [70; 71], а также рецидивирующим течением, несмотря на проводимую традиционную гормональную терапию [168; 173].

В то же время при оценке соматического здоровья пациенток акушерами-гинекологами была отмечена такая особенность, как наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта и(или) гепато-билиарной системы у каждой третьей женщины с ГПЭ [53].

На сегодняшний день считается доказанным, что ГПЭ — это полиэтиологическое заболевание, возникновению и прогрессированию которого способствуют разнообразные факторы и причины [27; 71], прежде всего — гормональный дисбаланс. [71]. Многие авторы акцентируют внимание на роли гиперэстрогемии в избыточном пролиферативном клеточном потенциале,

нарушении процесса ангиогенеза и снижении противоопухолевого иммунитета [71]. Подавление синтеза в печени стероидсвязывающих глобулинов способствует повышению содержания в крови свободного эстрадиола. Так, для гиперпластических заболеваний эндометрия характерна неравномерность экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону (ER > PR) [2; 178]. Следует подчеркнуть, что эстрогены стимулируют пролиферацию клеток не только нормального, но и гиперплазированного или злокачественно измененного эндометрия [57]. Воздействие на ткани-мишени связано в большей степени с рецептивностью эндометрия, то есть количеством функционально полноценных рецепторов в ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам, а не с их абсолютным содержанием в эндометрии [57]. Уровень свободных андрогенов также зависит от концентрации глобулина, связывающего половые стероиды [100; 145; 186]. Эффективность применения прогестинов у ряда пациенток подтверждает значение гормонального дисбаланса в развитии ГПЭ.

В патогенезе ГПЭ на первый план выдвигается гиперэстрогемия, которая может быть абсолютной или относительной. Эстроген может приводить к делению клеток эндометрия с мутациями ДНК или приводить к появлению таких мутаций в них [70]. В развитии эндогенной гиперэстрогемии выделяют три основные причины. Первая причина – ановуляция, приводящая к состоянию абсолютной гиперэстрогемии [14; 65], на фоне нарушений механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, которые, возможно связаны с рецепторными изменениями в гипоталамусе или с нарушениями синтеза субъединиц ЛГ и ФСГ [83; 189]. Вторая причина — повышенная секреция эстрогенов и/или андрогенов, которая наблюдается у женщин с гипофункцией яичников, приводящая к недостаточности лютеиновой фазы и относительной гиперэстрогемии, что в свою очередь приводит к неполноценному образованию желтого тела и недостаточной продукции прогестерона для полной секреторной трансформации эндометрия [210]. Третья причина гиперэстрогемии — это чрезмерная внегонадная продукция эстрогенов, которой способствует увеличение

концентрации андростендиона, который является предшественником эстрогенов [31; 39].

Следует подчеркнуть, что гиперэстрогемия описана при неалкогольной жировой болезни печени и некоторой эндокринной патологии [142; 181], в то время, как результаты исследований механизмов развития гиперэстрогемии при ХГС в литературе не представлены. Учитывая гепатоцеллюлярную недостаточность при гепатите С, усугубляющуюся по мере прогредиентного развития фибропластических процессов в печени, вполне ожидаемы гормональные нарушения у женщин репродуктивного возраста [81], которые, в свою очередь, могут лежать в основе гиперпластических процессов эндометрия. В некоторых публикациях отмечено, что при персистенции вируса гепатита С происходят нарушения обмена липидов, синтеза альбуминов, затруднение перевода их в липопротеиды и эфиры холестерина, что приводит к снижению инактивации эстрогенов в печени и гормональному дисбалансу [84; 93]. Так, при гепатитах подавляется синтез в печени стероидсвязывающих глобулинов, что также способствует повышению содержания в крови свободного эстрадиола [5]. Уровень свободных андрогенов также зависит от концентрации глобулина, связывающего половые стероиды [124].

Еще одним важным фактором в патогенезе ГПЭ следует считать изменение иммунной системы [206]. Изучая иммунный статус женщин с ГПЭ некоторые авторы обращали внимание на снижение общего количества Т-лимфоцитов, увеличение количества нейтрофилов с рецепторами для комплемента, а также увеличение числа иммунных комплексов IgM и IgG. В то же время, во многих работах было доказано участие вируса гепатита С в поломках иммунной системы [16; 55; 56; 116; 162]. Не вызывает сомнения и участие Т-клеточного звена иммунитета в формировании внепеченочных проявлений ХГС. При исследовании данного феномена, обратило на себя внимание, что у пациентов со смешанной криоглобулинемией достоверно снижается уровень регулирующих Т-лимфоцитов [200].

Наряду с гормональными изменениями и иммунным дисбалансом в литературе обсуждаются возможности развития ГПЭ и при их отсутствии [20; 28]. Выявлен целый ряд биологически активных соединений, которые регулируют рост, дифференцировку и пролиферацию клеток. В некоторых публикациях представлены данные об участии некоторых факторов роста (ФР) в механизмах развития гиперпластических процессах эндометрия, которые могут способствовать стимулированию или ингибированию деления и дифференцировки клеток, в том числе и клеток эндометрия [109; 123]. Среди наиболее активных и экспериментально изученных ФР можно выделить эпидермальный (ЭФР, или EGF), трансформирующий (ТФР, или TGF), инсулиноподобный (ИПФР, или IGF) [14; 18; 20]. В ряде исследований показана связь ИПФР и инсулина, а именно угнетение инсулином ИПФР-связывающего белка, что в свою очередь приводит к увеличению ИПФР при гиперинсулинемии [14; 83]. Учитывая утверждения об участии некоторых факторов роста в механизмах развития гиперпластических процессов эндометрия, следует отметить, что в ряде последних исследований процесса фиброгенеза печени при вирусном гепатите С выделяется ИПФР; некоторыми авторами было даже предложено использовать уровень данного фактора для неинвазивной оценки степени фиброза печени [132].

Также появились новые данные об участии факторов апоптоза — онкогенов Р-53 и Bcl-2. Показано, что гипер- и неопластические процессы в слизистой оболочке матки возникают на фоне прогрессирующего снижения способности клеток к апоптозу, а это приводит к уменьшению степени деградации ДНК, и как следствие – увеличению количества пролиферирующих клеток [20; 137; 205]. При описании механизмов повреждения гепатоцитов при ХГС также уделяется достаточное внимание апоптозу. В настоящее время описаны два механизма активации апоптоза при ХГС: непосредственное проапоптотическое действие специфических вирусных белков и повышение количества рецепторов на клеточной мембране, индуцирующих апоптоз [136; 147; 159].

Наряду с нарушениями гормонального статуса, иммунитета, явлениями клеточного апоптоза, возможной реконfigurацией цитоскелета, в развитии гиперпластических процессов эндометрия не менее важная роль определена хроническим воспалительным процессам [36; 71; 72]. В последнее время вирусная этиология хронического эндометрита занимает одно из ведущих мест среди этиологических причин и даже превалирует над бактериальной [20; 61; 71].

Наличие большого числа гипотез, объясняющих механизмы развития ГПЭ, лишь свидетельствует о невозможности принятия одной из них как полностью доказанной. Тем более, что результаты исследований последних лет свидетельствуют о роли вирусной инфекции в развитии воспалительных процессов эндометрия, которые в свою очередь потенцируют развитие ГПЭ посредством повышения пролиферативной активности эндометрия [20; 61; 71]. В этой связи вызывают безусловный интерес данные о роли вируса гепатита С в развитии пролиферативных процессов [149; 154; 193; 211]. Однако до настоящего времени отсутствуют публикации, свидетельствующие о большей распространенности гиперпластических процессов эндометрия у пациенток носителей вируса гепатита С.

Некоторые исследователи придерживаются мнения о первичном инфицировании вирусом гепатита С, являющимся, не только гепатотропным, но и лимфотропным вирусом, который, воздействуя на В-лимфоциты, способствует нарушению гуморального иммунитета с последующим развитием аутоиммунных и лимфопролиферативных состояний [107; 127; 185; 213]. При этом авторы подчеркивают, что пролиферативный потенциал вируса гепатита С как триггера гиперпластических процессов реализуется лишь при наличии других важных генетических и (или) внешних факторов.

Принимая во внимание возможность репликации и персистенции вируса гепатита С в клетках эндометрия, нельзя исключить влияние вируса на прогрессирующее снижение способности клеток эндометрия к апоптозу.

Данная гипотеза находит некоторое подтверждение в исследованиях, показывающих, что патологическая пролиферация связана со снижением порога



активации Т-лимфоцитов, обусловленной взаимодействием ВГС со специфическими рецепторами Т-клеток (CD8), а также с подавлением апоптоза в клетках различных органов при внепеченочной репликации вируса [73; 111]. Обсуждая вопросы генеза гиперпластических процессов эндометрия, следует подчеркнуть, что вирус гепатита С относится к вирусам с непрямым канцерогенным действием, так как в его структуре нет онкогенов, но он вызывает стимуляцию клеточной пролиферации [193; 211]. Данный факт доказывается участием вируса гепатита С в развитии гепатоцеллюлярной карциномы, которая стоит на пятом месте среди всех локализаций рака у мужчин и на седьмом — у женщин [46; 79].

При изучении канцерогенных свойств вируса гепатита С большое значение отдается факту повреждению ДНК клеток хозяина, что, в свою очередь, может приводить к мутагенезу и, следовательно, злокачественной трансформации [44; 183].

Интерес вызывают и данные об участии одного из неструктурных белков (NS4B) вируса гепатита С в регуляции экспрессии генов в клетках L02, что влияет на сигнальные пути, имеющие отношение к апоптозу клетки, клеточному циклу и канцерогенезу [130].

Имеются попытки объяснить с точки зрения вирусного канцерогенеза участие вируса гепатита С в формировании рака внепеченочной локализации, так как РНК ВГС была обнаружена не только в гепатоцитах, но и, например, в ткани поджелудочной железы, слюне, кале, эякуляте, сперматозоидах, фолликулярной жидкости и ооцитах [85; 95; 99; 125; 152; 198]. Так, недавно группа исследователей выдвинула предположение, что вирус гепатита С является фактором риска развития неконтролируемой внепеченочной пролиферации, в патогенезе которой, возможно, играет роль реконфигурация и перестройка цитоскелета клеток под влиянием вируса [112]. В то же время имеются работы об оксидативном стрессе, вызванном вирусом гепатита С, который приводит к окислению компонентов клеток, что само по себе уже может быть рассмотрено как риск канцерогенеза [9; 172].

Убедительны результаты исследований, свидетельствующие о роли другой вирусной инфекции (вирус папилломы человека, цитомегаловирус, вирус герпеса) в развитии воспалительных процессов эндометрия, которые в свою очередь потенцируют развитие ГПЭ посредством повышения пролиферативной активности эндометрия [20; 174]. В этой связи вызывают безусловный интерес данные о роли вируса гепатита С в развитии пролиферативных процессов. Так, установлено, что трубно-перитонеальный фактор бесплодия, в основе которого лежат воспалительно-пролиферативные процессы органов малого таза, значительно чаще встречается у женщин с вирусным гепатитом С и ВИЧ [143; 192]. Научно-практический интерес имеет и предположение о возможности рассмотрения патологии эндометрия у пациенток с активным вирусным гепатитом С как его внепеченочное проявление.

Учитывая предположения ряда авторов о вирусной этиологии воспалительных процессов эндометрия, являющихся фоном для гиперпластических процессов [184], подтверждение возможности репликации и персистенции вируса гепатита С в клетках эндометрия при его гиперплазии явилось бы доказательством его участием в развитии и рецидивировании данной патологии. Однако, в современной литературе крайне мало публикаций, свидетельствующих об обнаружении вируса гепатита в ткани репродуктивных органов.

Таким образом, гиперпластические процессы эндометрия при вирусном гепатите С могут рассматриваться как проявление внутриклеточной репликации и персистенции вируса в клетках этой ткани, стимулирующие воспаление и гиперплазию, так и результат гормонального дисбаланса при хроническом гепатите как основном патогенетическом механизме развития гиперплазии эндометрия. Не исключается и вариант присутствия обоих механизмов в патогенезе развития гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ХГС. Для уточнения роли тех или иных механизмов в развитии данной патологии требуются дальнейшие углубленные исследования.

**Резюме.** Учитывая тенденцию к росту числа женщин, впервые инфицированных вирусным гепатитом С, 80% из которых составляют пациентки репродуктивного возраста, особое медико-социальное значение приобретают вопросы, связанные с сохранением репродуктивного здоровья женщин с ХГС. Мнения о влиянии гормонального дисбаланса как проявления печеночной недостаточности при ХГС на развитие ГПЭ представляются неоднозначными. Тем более требуют дальнейшего изучения вопросы, связанные с возможной репликацией вируса в ткани эндометрия как причине внепеченочного проявления ХГС, поддерживающего рецидивирование пролиферативных процессов в эндометрии.

## Глава 2.

# ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование было проведено в два этапа.

1 этап. Открытое сравнительное исследование клинических, лабораторных и инструментальных параметров у 107-ми пациенток репродуктивного возраста с ХГС. У всех женщин биохимическая активность не превышала референсных значений, соответствующих минимальной степени активности (до трехкратного увеличения нормальных показаний трансаминаз). В связи с чем пациентки были разделены на две группы по уровню виремии: 1-ая группа (58 человек) — пациентки с ХГС и минимальной виремией (менее  $10^3$  коп/мл), 2-ая группа (49 человека) – больные ХГС и умеренной виремией ( $10^3$ - $10^5$  коп/мл). На данном этапе наряду с анализом клинико-вирусологических параметров ХГС, дополнительно было проведено сравнительное ультразвуковое исследование органов малого таза (107 человек) и гистероскопическая диагностика заболеваний эндометрия (80 человек). Данный этап завершен проведением корреляционного анализа клинико-лабораторных параметров ХГС с фактом развития ГПЭ.

На 2 этапе проведено сравнительное морфологическое и иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия методом «случай–контроль». Группы для данного этапа были сформированы в результате гистероскопии: 1-ая группа — больные ХГС с минимальной виремией и ГПЭ (28 человек), 2-ая группа — больные ХГС с умеренной виремией и ГПЭ (32 человека) и контрольная группа — женщины без ХГС с ГПЭ (60 человек). Второй этап также завершен проведением корреляционного анализа клинико-лабораторных и вирусологических параметров ХГС с морфологическими признаками ГПЭ (рис. 1).



Рисунок 1 — Дизайн исследования

Исследование проводилось на клинических базах ФГБУ «НИИ Охраны Материнства и Младенчества» (директор — д.м.н., проф., засл. вр. РФ Башмакова Н.В.) и АО «Центр Семейной Медицины» (генеральный директор к.м.н. Портнов И.Г.) г. Екатеринбург; вирусологическое исследование ткани эндометрия на наличие генома ВГС методом количественной ПЦР проводилось на базе ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (директор — академик РАМН, д.м.н., проф., Покровский В.И.; руководитель группы разработки новых методов диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов — к.б.н. Киреев Д.Е).

Критерии включения в исследование:

— возраст 18-45 лет;

- верифицированный диагноз ХГС;
- окончание ПВТ не ранее 6-ти месяцев до вступления в протокол исследования;
- наличие информированного согласия на проведение исследования и использование биологического материала в медицинских и научных целях.

Критерии исключения из исследования:

- возраст < 18 лет и > 45 лет;
- высокая активность ХГС, являющаяся противопоказанием для проведения гистероскопии;
- гепатиты другой этиологии
- ВИЧ;
- злокачественные новообразования любой этиологии;
- тяжелая сопутствующая соматическая патология (функциональная недостаточность 2-3 ст.);
- получение ПВТ и КОК-терапии на момент исследования;
- активная наркомания;
- беременность;
- наличие урогенитальной инфекции в стадии активного воспаления;
- отказ от подписания информированного согласия на исследование и использование биологического материала в медицинских и научных целях.

Для определения степени активности течения ХГС была использована классификация биохимической активности; также учитывалась степень виремии (табл. 1, 2.).

Верификация гиперпластических процессов в эндометрии была проведена в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) 1995 г. (табл. 3.), которая, несмотря на вновь появляющиеся классификации для описания ГПЭ, остается наиболее приемлемой для клинической практики применения.

Таблица 1 — Классификация биохимической активности ХГС (Конгресс гастроэнтерологов, Лос-Анджелес, США, 1994 г.) [26]

Степень активности	Показатели
Минимальная	АЛТ до 3-х норм
Слабовыраженная	АЛТ 3-5 норм
Умеренно-выраженная	АЛТ 5-10 норм
Выраженная	АЛТ выше 10 норм

Таблица 2 — Классификация степени виремии ХГС (Конгресс гастроэнтерологов, Лос-Анджелес, США, 1994 г.) [26]

Степень активности	Показатели
Очень низкая	менее $10^3$ коп/мл
Умеренная	$10^3$ - $10^5$ коп/мл
Высокая	$10^5$ - $10^8$ коп/мл
Очень высокая	более $10^8$ коп/мл

Таблица 3 — Классификация ГПЭ

МКБ-10 (1995г.)
N84.0. Полип тела матки.
N85.0. Железистая гиперплазия эндометрия: кистозная, железисто-кистозная, полипоидная.
N85.1. Аденоматозная гиперплазия эндометрия: гиперплазия эндометрия атипическая (аденоматозная).

## 2.2. Характеристика пациенток и методы исследования

### 2.2.1. Характеристика групп исследования

На первом этапе исследования медиана возраста пациенток с ХГС 1 и 2 группы составила 35,0 (31,0÷38,0) лет и 33,0 (29,2÷36,0) года соответственно без достоверных отличий  $p=0,136$  (табл. 4).

Таблица 4 — Характеристика пациенток по возрастному составу

	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа с ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Возраст Me (лет)	35,0 (31,0÷38,0)	33,0 (29,2÷36,0)	35,0 (30,0 ÷ 37,0)	p>0,05

В таблице 5 приведена характеристика исследуемых пациенток в зависимости от социально значимых (в плане потенциального инфицирования гемоконтактными инфекциями) факторов. Среди исследуемых женщин преобладали жительницы города, с высшим образованием, состоящие в зарегистрированном браке. При этом удельный вес данной категории женщин не отличался в группах исследования, p>0,05.

Таблица 5 — Характеристика пациенток по социальному статусу (удельный вес (%) категорий пациенток)

Категории пациенток	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа с ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Жительницы города	84,5	89,8	86,9	p>0,05
Жительницы сельской местности	15,5	10,2	13,1	p>0,05
Образование высшее	63,8	66,7	64,5	p>0,05
Образование средне- специальное	36,2	30,6	33,6	p>0,05
Работницы умственного труда	43,1	38,8	41,1	p>0,05
Работницы физического труда	31,0	28,6	29,9	p>0,05
Замужем	87,9	91,8	89,7	p>0,05
Брак зарегистрирован	67,2	71,4	69,1	p>0,05



Среди факторов риска по инфицированию ВГС у исследуемых женщин преобладали различные оперативные вмешательства в анамнезе: 44,8% — в 1-й группе, 44,9% — во 2-й группе, без достоверных отличий,  $p=0,893$ . Число гемотрансфузий среди пациенток групп исследования также достоверно не отличалось: удельный вес пациенток составил 6,9% - в 1-й группе, 8,2% — во 2-й группе,  $p=0,780$ . Употребление внутривенных (в/в) наркотиков как фактор риска инфицирования был отмечен лишь у пациенток 2-й группы с ХГС умеренной вирусемией (20,4%), с достоверным отличием от 1-й группы;  $p=0,001$  (рис. 2). Возможность полового пути инфицирования (наличие партнера с ХГС) было отмечено у 6,9% пациенток 1-й группы и 10,2% — пациенток 2-й группы, без достоверных отличий;  $p=0,759$  (рис. 2). Следует отметить, что у 40,2% в общей группе с ХГС было отмечено сочетание нескольких факторов риска.

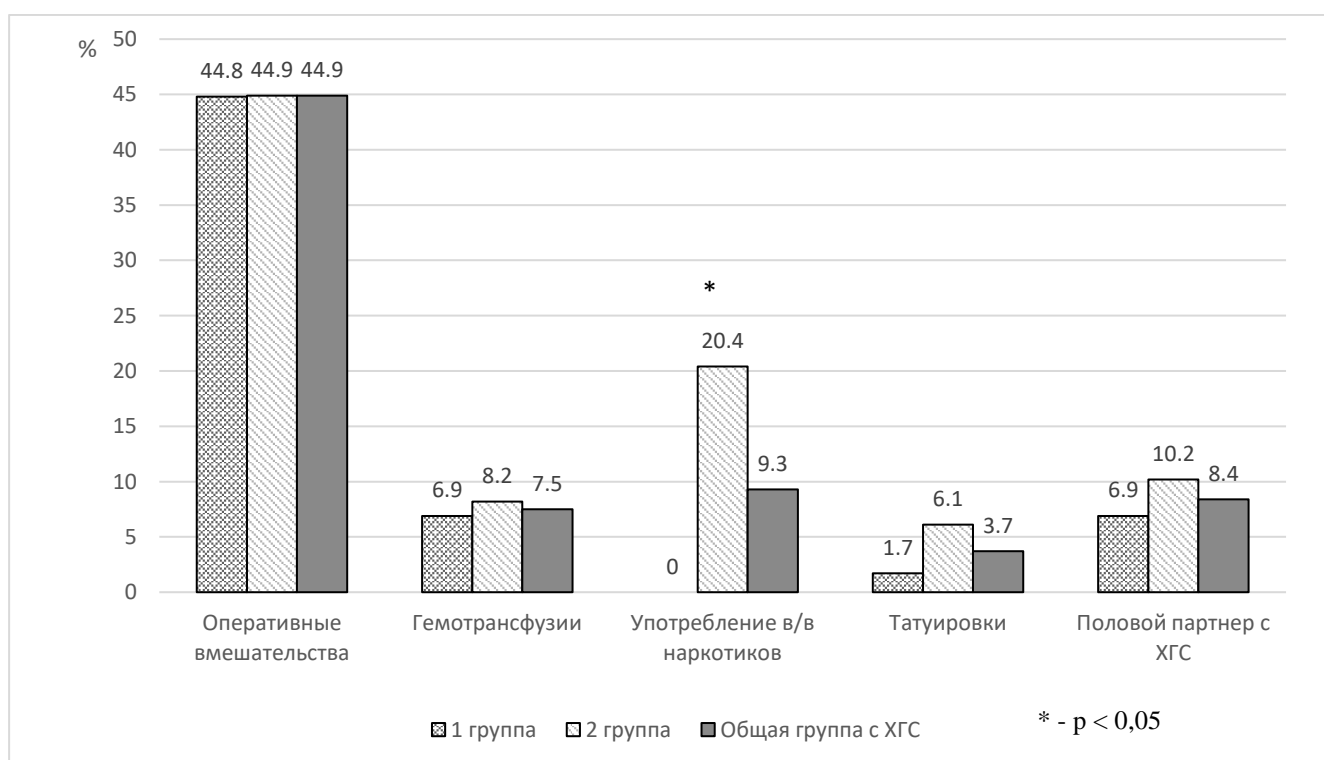


Рисунок 2 — Факторы риска инфицирования ВГС у исследуемых женщин

Сопутствующие ХГС экстрагенитальные заболевания встречались у подавляющего большинства исследуемых женщин: 86,2% и 85,7% — в 1-й и 2-й

группах соответственно;  $p=0,845$ . На долю других заболеваний органов пищеварения (кроме ХГС) приходилось в 1-й группе — 36,2% пациенток, во 2-й группе — 36,7%,  $p>0,05$ . В группах исследования были также отмечены пациентки с другими терапевтическими заболеваниями: артериальной гипертензией, бронхиальной астмой, заболеваниями щитовидной железы и анемией. Так, группы исследования достоверно отличались по количеству в них женщин с анемией в анамнезе: 3,4% и 18,4% соответственно в 1-й и 2-й группах,  $p=0,010$ . У исследуемых пациенток встречались такие заболевания щитовидной железы как аутоиммунный тиреоидит и гипотиреоз, однако, без достоверных отличий: 15,5% — в 1-й группе и 6,1% — во 2-й группе,  $p=0,277$  (табл. 6). В 1-й группе 46,5% женщин имело избыток массы тела (ИМТ 25-30 кг/м<sup>2</sup>) с достоверным отличием от 14,3% пациенток 2-й группы,  $p=0,001$ . В то же время во 2-й группе было достоверно больше пациенток с ожирением 1 степени (ИМТ 30-35 кг/м<sup>2</sup>): 34,7% и 15,5% соответственно,  $p=0,018$  (табл. 6).

Медиана продолжительности ХГС к началу исследования для 1-й группы составила 4,5 (2,0÷9,0) лет, для 2-й группы — 3,0 (1,0÷6,0) лет, без достоверных отличий;  $p>0,05$ .

На втором этапе исследования медиана возраста пациенток с ХГС 1 и 2 группы составила: 36,0 (34,0 ÷ 38,2) лет и 34,5 (34,5 ÷ 36,2) лет соответственно, медиана возраста в контрольной группе — 34,0 (30,0 ÷ 38,0) лет и не отличалась от показателей основных групп сравнения;  $p>0,05$  (табл. 7).

Медиана продолжительности ХГС у пациенток 2-го этапа исследования составила: 4,0 (1,75÷9,0) лет для 1-й группы и 3,0 (1,0÷6,0) лет для 2-й группы, без достоверных отличий,  $p>0,05$ .

При анализе гинекологического анамнеза было выявлено наличие гинекологических заболеваний в 93,3% — в 1-й группе, 93,3% — во 2-й группе и 80,3% — в контрольной группе;  $p>0,05$ . Ранее диагностированные гиперпластические процессы в эндометрии, по поводу которых проводилось амбулаторное или стационарное лечение достоверно преобладали в основных группах исследования над контрольной: 23,3% — у пациенток 1-й группы, 30,0%

— у пациенток 2-й группы и 2,3% — контрольной группы;  $p_{1,2}>0,05$ ,  $p_{1,3}=0,027$ ,  $p_{2,3}=0,023$ .

Таблица 6 — Характеристика групп пациенток по сопутствующим ХГС экстрагенитальным заболеваниям

	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа с ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Наличие экстрагенитальных заболеваний	86,2%	85,7%	86,0%	$p>0,05$
Анемия	3,4%	18,4%	10,3%	<b><math>p_{1,2}=0,010</math></b> $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Варикозная болезнь	1,7%	4,1%	2,8%	$p>0,05$
Другие болезни органов пищеварения (кроме ХГС)	36,1%	36,7%	36,5%	$p>0,05$
<i>Хр. холецистит</i>	8,6%	6,1%	7,5%	$p>0,05$
<i>Полипы желчного пузыря</i>	3,4%	0	1,9%	$p>0,05$
<i>Хр. панкреатит</i>	6,9%	4,1%	5,6%	$p>0,05$
<i>Хр. колит</i>	0	2,0%	0,9%	$p>0,05$
<i>Хр. гастрит</i>	13,8%	18,4%	15,9%	$p>0,05$
<i>Язвенная болезнь</i>	3,4%	2,0%	2,8%	$p>0,05$
<i>Желчно-каменная болезнь</i>	0	4,1%	1,9%	$p>0,05$
Гипотиреоз	12,1%	6,1%	9,3%	$p>0,05$
Аутоиммунный тиреоидит. Эутиреоз	3,4%	0	1,9%	$p>0,05$
Нарушение гликемии натошак	3,4%	2,0%	3,3%	$p>0,05$
Артериальная гипертензия 1 степени	15,5%	4,1%	2,8%	$p>0,05$
Бронхиальная астма	0	2,0%	0,9%	$p>0,05$
Гломерулонефрит	3,4%	6,1%	4,7%	$p>0,05$

Таблица 7 — Характеристика пациенток по возрастному составу

	1-группа (n=28 человек)	2-группа (n=32 человек)	Контрольная группа (n=60 человек)	Достоверность различий
	1	2	3	
Возраст Me (лет)	36,0 (34,0÷38,0)	34,5 (34,5 ÷ 36,2)	34,0 (30,0 ÷ 38,0)	p>0,05

У большинства исследуемых пациенток во всех группах исследования менструальный цикл был регулярный, но болезненный. Нарушение менструального цикла в виде их нерегулярности или полного отсутствия достоверно чаще наблюдалось в группах с ХГС в сравнении с контрольной группой (табл. 8).

Таблица 8 — Характеристика нарушений менструальной функции у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с ХГС

	1-группа (n=28 человек)	2-группа (n=32 человек)	Контрольная группа (n=60 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Нерегулярные	20,0%	30,0%	6,1%	p <sub>1,2</sub> >0,05 <b>p<sub>1,3</sub>=0,027</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,013</b>
Болезненные	56,7%	60,0%	44,3%	p>0,05

Медиана возраста начала половой жизни была достоверно ниже в основных группах исследования по сравнению с контрольной. Частота беременностей у пациенток 2-й группы была достоверно выше, чем в контрольной группе. Однако количество родов не превышало данный показатель в контрольной группе; p<0,05 (табл. 9).

Таблица 9 — Данные акушерско-гинекологического анамнеза у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с ХГС, Me (25÷75)

Анализируемые параметры	1-группа (n=28 человек)	2-группа (n=32 человек)	Контрольная группа (n=60 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Возраст начала половой жизни	17,0 (16,0÷18,0) лет	17,0 (16,0÷18,0) лет	18,0 (16,0÷18,0) лет	$p_{1,2}>0,05$ <b><math>p_{1,3}=0,048</math></b> <b><math>p_{2,3}=0,046</math></b>
Использование механических методов контрацепции	26,7%	13,3%	42,6%	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ <b><math>p_{2,3}=0,005</math></b>
Частота беременностей	2,0 (0,75÷3,0)	2,0 (1,0÷4,0)	1,25 (0÷2,25)	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ <b><math>p_{2,3}=0,043</math></b>
Частота родов	1,0 (0÷1,25)	1,0 (0÷0,75)	1,0 (1,0÷2,25)	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ <b><math>p_{2,3}=0,038</math></b>
Частота аборт	1,5(1÷2)	2,75 (2÷4)	1 (0,75÷1,25)	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}>0,05$ <b><math>p_{2,3}=0,041</math></b>
Частота регрессирующих беременностей	0 (0,0÷1,0)	1,0 (0÷1,5)	0 (0÷1,0)	$p>0,05$
Частота внематочных беременностей	0 (0÷1,0)	1,75 (0÷1,75)	0 (0÷1,0)	$p>0,05$
Аntenатальная гибель плода	0	0 (0÷1,0)	0	$p>0,05$

### 2.2.2. Клинико-лабораторные методы исследования хронического гепатита С

У всех пациенток с ХГС (107 чел.) были изучены анамнестические и объективные данные. В регистрационную карту внесены следующие анамнестические сведения: паспортные данные, жалобы, анамнез ХГС, анамнез жизни, включающий трудовую биографию (наличие высшего или среднего специального образования, указание места работы, должности), семейное положение, данные эпидемиологического и гинекологического анамнеза (особенности и характер менструальной функции: характер, болезненность, объем

менструальной кровопотери, течение и исход каждой беременности, их осложнения), перенесенные заболевания, вредные привычки (алкоголизация, употребление внутривенных наркотиков), операции, гемотрансфузии.

Анамнез заболевания (ХГС) включал описание особенностей развития ХГС, проведение противовирусной терапии (ПВТ) в анамнезе. На основании имеющихся у пациенток медицинских документов выяснено наличие и время обнаружения различной гинекологической патологии, ее динамики, проанализирован характер, особенности, длительность и эффективность проводившегося раннее лечения, а также время появления новых клинических симптомов болезни.

При осмотре пациентов проводилось измерение роста, веса, определение перкуторных размеров печени и селезенки по Курлову [45]. Для выявления гиперплазии щитовидной железы (внепеченочных проявлений ХГС) проводилась пальпация щитовидной железы с определением ее размеров по классификации ВОЗ [45]. Из данных объективного обследования в регистрационную карту включено: ИМТ, окружность талии, окрас кожного покрова, лимфатические узлы (размеры, локализация), наличие отеков, степень увеличения щитовидной железы, частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, размеры печени по Курлову, размеры селезенки.

Всем исследуемым женщинам проводились следующие клинико-лабораторные исследования:

— ОАК на автоматических гематологических анализаторах «Cell-Dyn 3500R» фирмы «Abbott diagnostics» (США) и «Micros 60-OT18» фирмы «ABX Diagnostics» (Франция), унифицированными методами;

— ОАМ методом сухой химии на анализаторе «Combilyzer VA» производства «Human GmbH» (Германия);

— биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, альбумин, гамма-глобулин, сахар, холестерин, мочевины, сывороточное железо) осуществляли унифицированными кинетическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе «Sapphire 400» производства «Hirose

Electronic System Co., Ltd» (Япония) с использованием тест-систем фирмы «Cormeу» (Польша);

— система гемостаза (АЧТВ, фибриноген, ПТИ, протромбин по Квику, МНО) осуществлялась унифицированными методами на коагулографе «Helena AC-4» производства «HELENA Bio Sciences Europe» (Великобритания) с использованием реагентов и расходных материалов того же производителя;

— исследования методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА): гормоны эстрадиол на 3-5 день и 10-18 день менструального цикла, прогестерон — на 10-18 день менструального цикла, ТТГ, АТ-ТПО, на иммунохимическом анализаторе «Access 2» производства «Beckman Coulter», США.

### **2.2.3. Методы вирусологического исследования хронического гепатита С**

Проведен ИФА на автоматическом анализаторе «ТЕСАН Freedom EVOlyzer» производства фирмы «ТЕСАН», Швейцария с использованием набора реагентов «ИФА-АНТИ-НСV» производства ООО «Научно-производственное объединение «Диагностические системы», Россия, предназначенных для выявления антител класса IgG и IgM в сыворотке крови на наличие антител к вирусу гепатита С и дополнительно – к вирусу гепатита В и ВИЧ (для исключения данных пациентов из исследования). Диагностика уровня виремии и генотипа вируса гепатита С произведена методом количественной ПЦР; образцы сыворотки и эритроцитов крови исследовались по стандартному протоколу согласно инструкции производителя, на аппарате с чувствительностью 100МЕ/мл.

Одновременно с ИФА маркеров ХГС и количественной ПЦР диагностикой виремии и генотипа ВГС у 35 пациенток проводилось выявление и количественное определение РНК ВГС в клинических образцах ткани эндометрия методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени» с использованием набора реагентов производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия. Для выявления РНК ВГС использовался набор реагентов «АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL». В образцах, давших положительный результат на ВГС,

проводилось определение концентрации возбудителя с помощью наборов реагентов «АмплиСенс HCV-монитор-FL».

Клинический материал «ткань эндометрия» подвергался предварительной обработке, которая заключалась в гомогенизации тканей с помощью TissueLyser LT (Qiagen, Германия), приготовлении 10%-ной суспензии в глицериновом буфере и последующим осаждением твердых частиц путем центрифугирования в течение 1 минуты при 8.000 g. Надосадочная жидкость использовалась для экстракции нуклеиновых кислот. Чувствительность составила для ВГС – 200 МЕ/мл.

#### **2.2.4. Ультразвуковые и инструментальные методы исследования эндометрия у пациенток с хроническим гепатитом С**

Наряду с клиническим осмотром всем пациенткам (107 человек) с целью выявления и определения характера заболеваний органов малого таза проводился ультразвуковой скрининг трансвагинальным датчиком на 10-18 день менструального цикла на аппарате «Voluson S8», GE Healthcare, США. Описывались следующие параметры: положение матки в малом тазу; размеры и контуры органа; структура различных слоев матки (миометрия и эндометрия); характеристика полости матки (размер, гладкость стенок), размеры и структура шейки матки; размеры яичников и их структура; наличие и структура маточных труб. Нормальными размерами матки считались: при отсутствии беременностей в анамнезе 44\*32\*44 мм; при наличии беременностей, но без родов в анамнезе — 49\*37\*46 мм; после родов — 51\*39\*50 мм. Колебания на 5-6 мм, от указанных размеров, считались допустимыми. За нормальную принималась однородная структура миометрия. При оценке качества эндометрия давалась характеристика его толщины и эхогенности [41].

Размеры шейки матки принимались за нормальные: при отсутствии беременностей в анамнезе — 29\*26\*29 мм; при наличии беременностей, но без



родов в анамнезе размеры могли быть увеличены на 1-2 мм; после родов — 34\*29\*33 мм. Толщина канала шейки матки 2-3 мм.

Для характеристики ГПЭ по данным УЗИ анализировались вид, структура, наличие включений, эхогенность, М-эхо, рельеф полости (табл. 10).

Таблица 10 — Ультразвуковые признаки ГПЭ [41]

Вид ГПЭ	Структура	Включения	Эхогенность	Внешний контур М-эхо	Рельеф полости
Железистая	Неоднородная (+)	Мелкие множественные эхо-положительные	Повышена	Ровный	Не изменен
Полип тела матки	Неоднородная (+++)	Разной плотности и размеров	Средняя или резко повышена	Округлые образования разного диаметра	Деформированный
Аденоматозная	Преимущественно однородная	Мелкие эхо-положительные или эхо-негативные	Повышена	Преимущественно неровный, иногда отсутствие границы с миометрием	Не изменен или деформирован

Несмотря на достижения современной ультразвуковой диагностики, данный метод не позволяет выявить все случаи гиперпластических заболеваний в эндометрии. Так, в ряде исследований было показано несовпадение данных УЗИ и гистологического исследования эндометрия в 76,5% случаев при ГПЭ и в 93,8% случаев при полипах эндометрия [13; 58; 64; 68; 102]. В связи с чем для верификации ГПЭ у пациенток с ХГС дополнительно проведена диагностическая гистероскопия у 43-х пациенток с ранее обнаруженной ГПЭ при УЗИ и у 37-ми женщин, страдающих бесплодием, без наличия ГПЭ по данным УЗИ.

Процедура гистероскопии проводилась по стандартному протоколу жидкостной гистероскопии (в качестве расширяющей среды использован 0,9% раствор натрия хлорида в объеме 250 мл). Поочередно тщательно осматривались

все стенки матки, область устьев маточных труб и цервикальный канал. При осмотре проведена оценка цвета и толщины эндометрия, его соответствия дню менструального цикла, формы и величины полости матки, наличия тех или иных патологических образований и включений, рельефа стенок, состояния устьев маточных труб.

### **2.2.5. Методы морфологического исследования эндометрия у пациенток с хроническим гепатитом С**

Морфологическое исследование срезов эндометрия проведено у 60-ти пациенток с ХГС минимальной (28 человек) и умеренной вирусемии (32 человека) и 60-ти женщин с пролиферативными заболеваниями эндометрия без вирусного гепатита (группа контроля). С учетом большей активности рецепторного аппарата в позднюю стадию фазу пролиферации и раннюю стадию фазы секреции, морфологическое исследование было проведено на 10-14 день и 15-18 день менструального цикла, продолжительность которого в среднем составила  $29 \pm 1$  дней. Группы сравнения, при этом, не отличались по количеству исследований, проведенных в ту или иную фазу менструального цикла,  $p > 0,05$ .

Биоптаты эндометрия, полученные при проведении гистероскопии, фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине (pH 7,4) в течение 24 часов. После дегидратации материал заливали гомогенизированной парафиновой смесью (Гистомикс Экстра, BioVitrum, Россия) при температуре  $80^{\circ}\text{C}$ . Срезы толщиной  $4 \pm 1$  мкм получали на маятниковом микротоме МЗП-01 Техном. По 2 среза с каждого блока помещали на предметное стекло с колорированным краем (BioVitrum, Россия). Срезы окрашивались гематоксилин-эозином и пикрофуксином по ван-Гизону.

Для объективной количественной оценки хронического эндометрита использовалась бальная система 5-ти общепринятых морфологических признаков, которым присваивался 1 балл: наличие в эндометрии воспалительных инфильтратов; наличие в инфильтратах плазматических клеток; очаговое

фиброзирование стромы эндометрия; склеротическое изменение стенок спиральных артерий эндометрия; преимущественное формирование сосудов капиллярного и синусоидного типа. Оценка производилась путем сложения баллов в 2-х основных морфологических картинах из 10 полей зрения. Сумма баллов находится в диапазоне от 1 до 10: 1-4 балла — легкая степень выраженности хронического эндометрита, 5-7 — средняя степень и 8-10 баллов — тяжелая степень [50].

Наряду с обзорным морфологическим анализом эндометрия, у 36-ти больных ХГС с минимальной (18 человек) и умеренной (18 человек) вирусемией и у 36-ти женщин без ХГС проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование парафиновых срезов. Для ИГХ реакций парафиновые срезы обрабатывали по стандартной методике на иммуногистостенере Leica Bond-MAX с использованием мышиных моноклональных антител к Estrogen Receptor 6F11, Progesterone Receptor 16 (Leica Bond) и FLEX Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen Clone MIB-1 Ready-to-Use (Dako Autostainer/ Autostainer Plus). Для оценки рецептивности эндометрия исследовалась экспрессия рецепторов к эстрадиолу — альфа (ER- $\alpha$ ) и рецепторов к прогестерону (PR); с целью уточнения степени и характера пролиферативных процессов в эндометрии изучался ядерный белок Ki-67, отражающий количество митотически активных клеток и являющийся информативным критерием их пролиферативной активности. Микрофотографии выполнены на микроскопе Zeiss Axio Scope.A1.

Результаты ИГХ реакций оценивались по интенсивности коричневой окраски на 100 клеток в 10 полях зрения при увеличении  $\times 400$ . Для эстрогеновых и прогестероновых рецепторов использовали метод гистологического счета H-score по формуле:

$$HS=1a+2b+3c,$$

где a — % слабо окрашенных клеток;

b — % умеренно окрашенных клеток;

c — % сильно окрашенных клеток;

1, 2, 3 — интенсивность окрашивания, выраженная в баллах.

Степень выраженности экспрессии эстрогена и прогестерона расценивали: 0–10 баллов — отсутствие экспрессии, 11–100 баллов — слабая экспрессия, 101–200 баллов — умеренная экспрессия, 201–300 баллов — выраженная экспрессия. Для маркера Ki-67 учитывался процент лишь интенсивно окрашенных ядер.

В связи с высокой вариабельностью концентрации экспрессии как ER $\alpha$ , так и PR рецепторов для оценки рецептивности эндометрия анализировались также соотношение ER $\alpha$  к PR, которое для пролиферативных процессов в эндометрии равно 1 [1].

### 2.2.6. Методы математической статистики

Для статистического анализа данных и построения графиков использовали пакеты прикладных программ Microsoft Office 2012 и SPSS for Windows v.22.0.

Качественные признаки описывали простым указанием количества пациентов и доли (в процентах) для каждой категории. Качественные признаки сравнивались между собой с помощью критерия «Хи-квадрат» с поправкой Йетса и точного критерия Фишера.

Все количественные признаки тестировались на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Полученные непараметрические признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала Me (25% ÷ 75%). Для сравнительного анализа количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни.

Для всех сравнений ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки (p) отклонить эту нулевую гипотезу не превышала 0,05.

Для анализа зависимостей между выборками были определены коэффициенты ранговой корреляции Спирмана (r).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» г. Екатеринбурга (протокол заседания ЛЭК от 07 апреля 2014 г.).

### Глава 3.

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

### 3.1. Анализ клинико-лабораторных параметров у женщин репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С

#### 3.3.1 Анализ жалоб и анамнеза у исследуемых пациенток

Анализ **жалоб** исследуемых пациенток выявил их превалирование **со стороны органов пищеварения**: у 65,4% в общей группе пациенток с ХГС. Жалобы на боль (тяжесть) в правом подреберье были отмечены достоверно чаще во 2-й группе (ХГС с умеренной вирусемией) по сравнению с 1-й группой (ХГС с минимальной вирусемией): 61,2% и 32,8%, соответственно;  $p=0,002$ . Желудочная диспепсия, представленная в виде отрыжки, изжоги, тошноты или их сочетанием, была выявлена у 36,2% пациенток 1-й группы, у 46,9% — 2-й группы, без достоверных отличий;  $p>0,05$  (табл. 11). Кишечная диспепсия, представленная в виде метеоризма, диареи или запоров, или их сочетанием наблюдалась у 24,1% — в 1-й группе, 36,7% — во 2-й группе,  $p>0,05$  (табл. 11). Кожный зуд встречался в 3,4% — в 1-й группе исследования и в 8,2% — во 2-й группе, без достоверных отличий;  $p>0,05$ . Желтуха отмечалась лишь у пациенток 2-й группы в 6,1% случаев (табл. 11).

Продолжительность ХГС к началу исследования у женщин 1-й группы составила 4,5 (2,0÷9,0) лет, для 2-й группы — 3,0 (1,0÷6,0) лет и в общей группе — 4,0 (1,0÷8,0) лет, без достоверных отличий,  $p>0,05$ . Противовирусная терапия ХГС по данным анамнеза проводилась однократно у 15 пациенток (25,9%) лишь в 1-й группе без достижения устойчивого вирусологического ответа, УВО (не менее 6 месяцев отсутствие определяемого уровня вируса в крови после окончания

курса противовирусной терапии). Однако, проведенное лечение позволило нормализовать уровень трансаминаз и уменьшить уровень вирусемии до минимальных значений. У женщин 2-й группы ПВТ в анамнезе не проводилось.

Таблица 11 — Жалобы со стороны органов пищеварения у исследуемых женщин репродуктивного возраста с ХГС

Жалобы	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа больных ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Кожный зуд	3,4%	8,2%	5,6%	p>0,05
Диспепсия желудочная	36,2%	46,9%	41,1%	p>0,05
Диспепсия кишечная	24,1%	36,7%	29,9%	p>0,05
Желтуха	0	6,1%	2,8%	p>0,05
Боль (тяжесть) в правом подреберье	32,8%	61,2%	45,8%	<b>p<sub>1,2</sub>=0,002</b> p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05

Со стороны других органов и систем (дыхания, сердечно-сосудистой, мочевыделительной) в 92,5% случаев у исследуемых пациенток с ХГС общей группы отсутствовали какие-либо жалобы. При активном расспросе пациенток с ХГС у 1,9% отмечалось учащенное сердцебиение, у 2,8% — периодическое повышение артериального давления, соответствующее 1-й степени (классификация ВОЗ, 1999 г.). Также при активном расспросе у 2,8% пациенток с ХГС и умеренной вирусемией были зафиксированы жалобы на геморрагические проявления в виде кровоточивости десен, носовых кровотечений.

Наряду с жалобами на органы пищеварения пациентки с ХГС предъявляли **жалобы со стороны репродуктивной системы**: на обильные менструации (24,1% — в 1-й группе и 22,4% — во 2-й группе; p>0,05), на болезненные менструации (55,2% — в 1-й группе и 42,9% — во 2-й группе; p>0,05) и на отсутствие беременности (51,7% — в 1-й группе и 55,1% — во 2-й группе;

$p > 0,05$ ). Также пациентки группы с ХГС и умеренной виремией отмечали маточные кровотечения вне менструации (метроррагии) в 6,1% случаев, без достоверных отличий от группы с ХГС и минимальной виремией;  $p > 0,05$ , в которой метроррагии не наблюдались. При этом, нарушение менструального цикла в виде удлинения (опсоменореи) или укорочения (полименореи) цикла было представлено у 12,1% пациенток 1-й группы и 12,2% — 2-й группы;  $p > 0,05$ ; в виде аменореи — в 1,7% случаев у пациенток 1-й группы и в 2,0% случаев — у пациенток 2-й группы, без достоверных отличий;  $p > 0,05$  (табл. 12).

Таблица 12 — Жалобы со стороны репродуктивной системы у исследуемых женщин с ХГС

Жалобы	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа больных ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Бесплодие	51,7%	55,1%	53,3%	$p > 0,05$
Невынашивание беременности	8,6%	10,2%	9,3%	$p > 0,05$
Метроррагии	0	6,1%	2,8%	$p > 0,05$
Обильные менструации (меноррагия)	24,1%	22,4%	23,4%	$p > 0,05$
Болезненные менструации (альгоменорея)	55,2%	42,9%	49,5%	$p > 0,05$
Нарушение цикла	15,5%	22,4%	18,7%	$p > 0,05$
Болезненность при половом акте (диспареуния)	1,7%	8,2%	4,7%	$p > 0,05$

При анализе гинекологического анамнеза особое внимание было уделено как факторам риска инфицирования ХГС, так и факторам риска развития хронических воспалительных и гиперпластических процессов в эндометрии. Так, в анамнезе наличие гинекологических заболеваний отмечалось у 93,5% пациенток с ХГС общей группы: в 93,3% — в 1-й группе, 93,9% — во 2й группе,  $p > 0,05$ .

Ранее диагностированные гиперпластические процессы в эндометрии, по поводу которых проводилось амбулаторное или стационарное лечение, достоверно преобладали во 2-й группе по сравнению с 1-й группой: 17,2% и 49,0%;  $p=0,001$ .

У большинства исследуемых пациенток менструальный цикл был регулярный, но болезненный. Нарушение менструального цикла в виде их нерегулярности или полного отсутствия достоверно чаще наблюдалось в группе с ХГС и умеренной виремией,  $p=0,019$  (табл. 13).

Таблица 13 — Характеристика нарушений менструальной функции у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с ХГС

	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа больных ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Нерегулярные	19,0%	40,8%	29,0%	<b><math>P_{1,2}=0,019</math></b> $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Болезненные	56,9%	49,0%	53,3%	$p > 0,05$

Менструации были преимущественно умеренными, без достоверных отличий в группах исследования: 72,5% — в 1-й группе и 59,3% — во 2-й группе,  $p>0,05$ . Пациентки с ХГС и умеренной виремией достоверно чаще отмечали обильную менструальную кровопотерю: 34,7%;  $p=0,009$  (рис. 3).



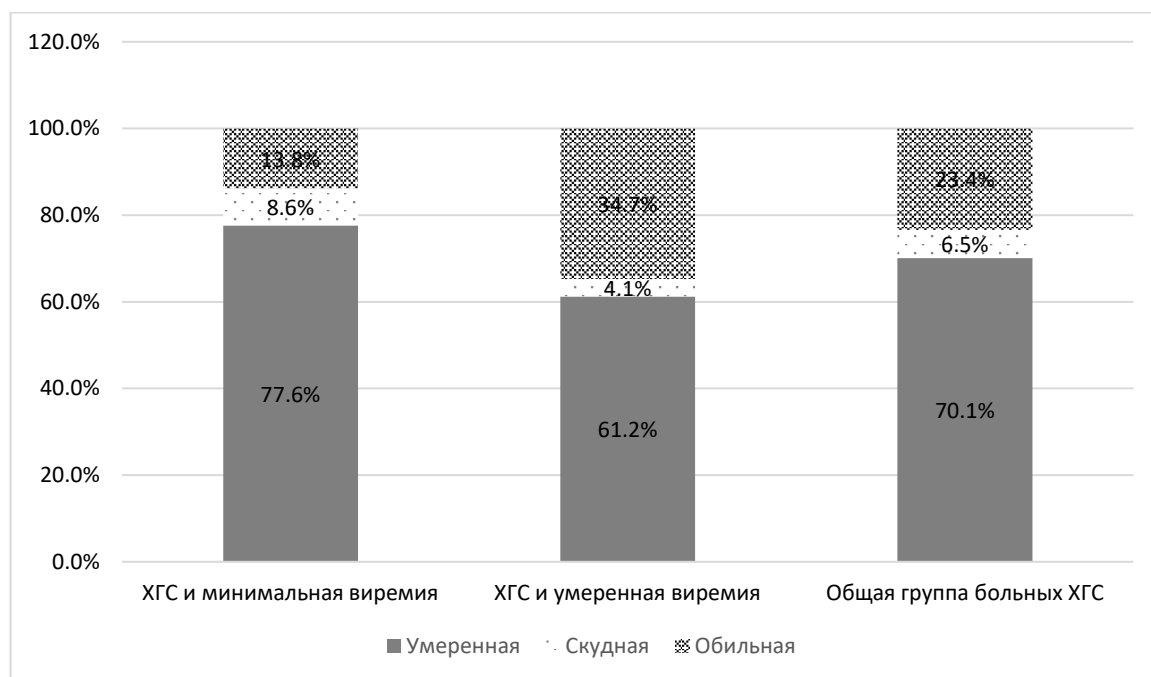


Рисунок 3 — Характеристика менструальной кровопотери у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с ХГС

Медиана возраста начала половой жизни была 17,0 (16,0÷18,0) лет у пациенток общей группы с ХГС. Пациентки с ХГС и умеренной виремией достоверно реже использовали механические методы контрацепции по сравнению с пациентками с ХГС и минимальной виремией: 14,3% и 31,0% соответственно;  $p=0,042$  (табл. 14).

Таблица 14 — Данные акушерско-гинекологического анамнеза у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с ХГС, Ме (25÷75)

Анализируемые параметры	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа больных ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Возраст начала половой жизни	17,0 (16,0÷18,0) лет	17,0 (16,0÷18,0) лет	17,0 (16,0÷18,0) лет	$p>0,05$
Использование механических методов контрацепции	31,0%	14,3%	23,4%	$p_{1,2}=0,042$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$

### 3.1.2. Результаты объективного осмотра пациенток репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С

При объективном осмотре у всех пациенток (100%) 1-й группы и у 93,9% пациенток 2-й группы кожный покров был физиологической окраски, чистый, теплый, гладкий, нормальной влажности, эластичность (тургор) и его целостность не нарушены, без достоверных отличий в группах исследования,  $p > 0,05$ . У 3-х человек (6,1%) из группы ХГС с умеренной вирусемией кожный покров был субиктеричный. В 100% случаев во всех группах исследования видимые слизистые были физиологической окраски, поверхностные лимфатические узлы не визуализировались.

Учитывая возможность внепеченочного поражения щитовидной железы, проведен анализ ее размеров по данным объективного осмотра. Щитовидная железа визуально не определялась у всех исследуемых женщин. У 6,9% пациенток 1-й группы и у 10,2% — 2-й группы пальпаторно выявлялась 1 степень увеличения щитовидной железы, без достоверных отличий,  $p > 0,05$ .

Во всех группах исследования преобладали женщины с индексом массы тела, превышающим норму ( $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ ): 62,1% — в 1-й группе и 49,0% — во 2-й группе;  $p = 0,765$ . Медиана ИМТ в исследуемых группах составила: 25,9 ( $21,2 \div 29,2$ )  $\text{кг/м}^2$  — в 1-й группе, 25,2 ( $21,6 \div 30,7$ )  $\text{кг/м}^2$  — во 2-й группе, без достоверных отличий;  $p = 0,780$ . Однако количество женщин с ожирением 1 степени ( $\text{ИМТ} 30-35 \text{ кг/м}^2$ ) было достоверно выше во 2-й группе исследования по сравнению с 1-й группой: 34,7% и 15,5% соответственно;  $p = 0,018$  (табл. 15). Окружность талии составила 81,0 ( $72,0 \div 90,5$ ) см в 1-й группе и 86,0 ( $74,2 \div 96,0$ ) см. во 2-й группе, без достоверных отличий между группами;  $p = 0,157$ .

При объективном осмотре во всех группах исследования изменения параметров сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, мочевыделительной системы выявлены не были. Так, систолическое артериальное давление было 120 ( $110 \div 120$ ) мм рт. ст. во всех группах исследования, без достоверных отличий;  $p > 0,05$ ; диастолическое артериальное давление — 80,0 ( $66,5 \div 80,0$ ) мм рт. ст. — в

1-й группе, 80,0 (70,0÷80,0) мм рт. ст. — во 2-й группе, также без достоверных отличий;  $p>0,05$ . Частота дыхания составляла 16,0 (15,0÷17,0) в минуту во всех группах исследования;  $p>0,05$ .

Таблица 15 — ИМТ у пациенток репродуктивного возраста с ХГС, Ме (25÷75)

	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа с ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Избыток массы тела (ИМТ 25-30 кг/м <sup>2</sup> )	46,5%	14,3%	31,8%	<b>p<sub>1,2</sub>=0,001</b> p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05
Ожирение 1 степени (ИМТ 30- 35 кг/м <sup>2</sup> )	15,5%	34,7%	24,3%	<b>p<sub>1,2</sub>=0,018</b> p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05

При объективном исследовании органов брюшной полости выявлено увеличение размеров печени во 2-й группе, которые достоверно отличались от соответствующих параметров у пациенток 1-й группы;  $p<0,05$  (табл. 16).

Таблица 16 — Размеры печени по Курлову у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с ХГС, Ме (25÷75)

Размеры печени, см.	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа больных ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
по правой срединно- ключичной линии	9,0 (9,0÷10,0)	10,0 (9,0÷10,0)	9,0 (9,0÷10,0)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,002</b> p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05
по передней срединной линии	8,0 (8,0÷9,0)	9,0 (8,0÷9,0)	8,0 (8,0÷9,0)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,003</b> p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05
по краю левой реберной дуги	7,0 (7,0÷8,0)	8,0 (7,0÷8,0)	7,0 (7,0÷8,0)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,016</b> p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05

### 3.1.3 Анализ лабораторных параметров у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С

При анализе **лабораторных параметров** было выявлено незначительное снижение гемоглобина в общем анализе крови (118,0 (112,0÷123,0) г/л) у пациенток с ХГС и умеренной виремией, с достоверным отличием от пациенток с ХГС и минимальной виремией (133,0 (126,0÷144,0) г/л),  $p=0,013$  (табл. 17). Остальные показатели в исследуемых группах не выходили за пределы референсных (табл. 16). Однако во 2-й группе наблюдался более высокий уровень лейкоцитов с достоверным отличием по сравнению с 1-й группой: 8,0 (6,4÷8,7) $\times 10^9$ /л, и 6,3 (5,2÷8) $\times 10^9$ /л соответственно;  $p=0,013$ ; и более низкие показатели тромбоцитов: 225,0 (190,5÷271,0) $\times 10^9$ /л и 179,0 (150,0÷208,0) $\times 10^9$ /л соответственно;  $p=0,001$  (табл. 17).

Таблица 17 – Показатели ОАК у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с ХГС, Me (25÷75)

Показатель	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа больных ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,3 (5,2÷8)	8,0 (6,4÷8,8)	7,2 (5,7÷8,3)	<b><math>p_{1,2}=0,013</math></b> $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,56 (4,3÷4,8)	4,57 (4,1÷4,8)	4,56 (4,2÷4,8)	$p>0,05$
Гемоглобин, г/л	133,0 (126,0÷144,0)	<b>118,0</b> <b>(112,0÷123,0)</b>	124,5 (114,0÷135,5)	<b><math>p_{1,2}=0,013</math></b> <b><math>p_{1,3}=0,003</math></b> <b><math>p_{2,3}=0,004</math></b>
Гематокрит, %	39,3 (35,7÷40,9)	42,2 (37,9÷43,7)	39,8 (36,2÷42,8)	$p>0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	225,0 (190,5÷271,0)	179,0 (150,0÷208,0)	196,0 (160,7÷250,7)	<b><math>p_{1,2}=0,001</math></b> <b><math>p_{1,3}=0,039</math></b> <b><math>p_{2,3}=0,047</math></b>
СОЭ, мм/ч	7,0 (5,0÷10,2)	9,5 (5,7÷15,5)	7,0 (5,0÷12,0)	$p>0,05$

В *общем анализе мочи* все показатели во всех группах исследования не выходили за пределы нормальных и достоверно не отличались;  $p > 0,05$ .

В *биохимическом анализе крови* в группе ХГС с умеренной виремией было выявлено повышение аспаратаминотрансферазы до 45,0 (26,2÷67,5) Е/л, аланинаминотрансферазы до 50,9 (24,9÷79,5) Е/л, с достоверным отличием от группы ХГС с минимальной виремией;  $p = 0,001$  и  $p = 0,001$  соответственно. Табл.3.8. Также отмечалось повышение гаммаглутамилтранспептидазы в основных группах исследования: 56,0 (32,0÷86,0) Е/л — в 1-й группе и 98,0 (45,0÷136,0) Е/л — во второй группе, с достоверным отличием между ними;  $p = 0,026$  (табл. 18). Достоверные отличия между группами исследования также наблюдались по уровню щелочной фосфатазы и по уровню общего билирубина, показатели которых, однако, не выходили за пределы референсных значений (табл. 18). Уровень общего белка также не выходил за пределы референсных значений и достоверно не отличался в группах исследования: 73,0 (69,1÷79,2) г/л — у пациенток 1-й группы и 72,4 (68,0÷76,1) г/л — у пациенток 2-й группы,  $p > 0,05$ . При этом у больных ХГС с умеренной виремией было выявлено снижение альбумина (34,7 (31,7÷37,2) г/л) и повышение гамма-глобулина (13,9 (11,6÷15,9) г/л) (табл. 18).

Учитывая роль печени в развитии свертологических нарушений крови, а также наличие проявлений геморрагического синдрома в виде носовых кровотечений и метроррагии преимущественно у пациенток с умеренной виремией, оценивались: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), протромбин по Квику и международное нормализованное отношение (МНО). Было выявлено достоверное снижение лишь показателя ПТИ в группе больных ХГС с умеренной виремией: 98,4 (92,7÷104,6)% — в 1-й группе и 83,0 (77,9÷91,1)% — во 2-й группе;  $p = 0,001$ . Остальные показатели не выходили за пределы референсных во всех группах исследования. Однако был отмечен более высокий показатель МНО во 2-й группе: 0,95 (0,90÷0,98) — в 1-й группе и 1 (0,96÷1,09) — во 2-й группе;  $p = 0,009$  (табл. 19).

Таблица 18 — Биохимические показатели у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с ХГС, Ме (25÷75)

Показатель	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа больных ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Билирубин общий, мкмоль/л	12,6 (9,2÷15,8)	10,9 (7,6÷18,0)	11,8 (8,3÷15,9)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,001</b> p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05
АСТ, Е/л	25,8 (16,0÷30,0)	<b>45,0</b> <b>(26,2÷67,5)</b>	27,4 (19,7÷52,0)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,018</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,030</b>
АЛТ, Е/л	21,1 (12,4÷38,3)	<b>50,9</b> <b>(24,9÷79,5)</b>	33,0 (18,0÷64,4)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,012</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,022</b>
Щелочная фосфатаза, Е/л	77,0 (67,0÷86,7)	120,0 (86,0÷236,0)	86,0 (70,5÷124,0)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,001</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,031</b> <b>p<sub>2,3</sub>&gt;0,05</b>
ГГТП, Е/л	<b>56,0</b> <b>(32,0÷86,0)</b>	<b>98,0</b> <b>(45,0÷136,0)</b>	<b>70,0</b> <b>(39,0÷124,0)</b>	<b>p<sub>1,2</sub>=0,026</b> p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05
Общий белок, г/л	73,0 (69,1÷79,2)	72,4 (68,0÷76,1)	72,9 (68,3÷77,0)	p>0,05
Альбумин, г/л	41,0 (36,0÷42,0)	<b>34,7</b> <b>(31,7÷37,2)</b>	36,0 (34,0÷42,0)	p>0,05
Гамма-глобулин, г/л	10,6 (9,3÷11,7)	<b>13,9</b> <b>(11,6÷15,9)</b>	11,9 (10,3÷14,4)	p>0,05
Мочевина, ммоль/л	3,9 (3,4÷4,6)	3,9 (3,2÷4,7)	3,9 (3,3÷4,6)	p>0,05
Сахар, ммоль/л	5,0 (4,7÷5,4)	5,0 (4,7÷5,4)	5,0 (4,7÷5,4)	p>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,2 (4,6÷5,9)	5,1 (4,4÷5,8)	5,2 (4,4÷5,8)	p>0,05
Сывороточное железо, мкмоль/л	25,0 (12,0÷25,0)	17,5 (12,0÷28,0)	20,0 (12,0÷28,0)	p>0,05

Таблица 19 — Показатели свёртывающей способности крови у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с ХГС, Ме (25÷75)

Показатель	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа больных ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
АЧТВ, сек	30,1 (27,4÷30,1)	32,0 (29,0÷37,5)	31,2 (28,0÷37,1)	p>0,05
Фибриноген, г/л	3,2 (2,7÷3,6)	3,0 (2,6÷3,9)	3,1 (2,7÷3,7)	p>0,05
ПТИ, %	98,4 (92,7÷104,6)	<b>83,0</b> <b>(77,9÷91,1)</b>	93,8 (78,6÷100,5)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,001</b> p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05
Протромбин по Квику, %	102,6 (95,6÷110,7)	98,0 (88,1÷111,9)	100,9 (90,1÷111,4)	p>0,05
МНО	0,95 (0,90÷0,98)	1 (0,96÷1,09)	0,98 (0,93÷1,03)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,009</b> p <sub>1,3</sub> >0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05

Принимая во внимание возможные внепеченочные проявления ХГС, в том числе в виде АИТ, были изучены лабораторные показатели тиреоидного комплекса: отличий от референсных значений выявлено не было. Так, медиана уровня тиреотропного гормона составила: 2,3 (1,6÷3,2) мЕ/л — в 1-й группе и 1,8 (1,2÷2,9) мЕ/л — во 2-й группе, без достоверных отличий; p>0,05. Медиана уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) была: 17,3 (2,1÷28,5) мЕ/мл — в 1-й группе и 31,0 (6,1÷51,0) мЕ/мл — во 2-й группе, без достоверных отличий; p>0,05. При наличии медианы показателей АТ-ТПО в пределах референсных значений (0,0-35,0 Ед/л), тем не менее у 34,6% пациенток с ХГС и умеренной виремией наблюдалась превышение данного показателя.

При гормональном исследовании эстрадиола на 3-5 день и 10-18 день менструального цикла, прогестерона на 10-18 день менструального цикла было отмечено снижение эстрадиола во время фолликулярной фазы менструального цикла у пациенток с ХГС и умеренной виремией: 35,0 (32,2÷53,4) нмоль/л, однако, без достоверных отличий; p>0,05. В то же время в лютеиновую фазу как у

пациенток с ХГС и минимальной виремией, так и у пациенток с ХГС и умеренной виремией была отмечена гиперэстрогемия: 246,0 (227,0÷282,0) и 367,0 (197,0÷459,5) соответственно;  $p=0,010$  (табл. 19). Показатель прогестерона у пациенток обеих групп не выходил за пределы референсных значений и не отличался у пациенток 1-й и 2-й групп исследования;  $p>0,05$  (табл. 20).

Таблица 20 — Показатели эстрадиола и прогестерона у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с ХГС, Ме (25÷75)

Показатель	1-группа (n=58 человек)	2-группа (n=49 человек)	Общая группа больных ХГС (n=107 человек)	Достоверность различий, p
	1	2	3	
Эстрадиол на 3–5 день менструального цикла, нмоль/л	83,6 (39,4÷149,0)	<b>35,0</b> <b>(32,2÷53,4)</b>	46,0 (35,0÷121,2)	$p>0,05$
Эстрадиол на 10-18 день менструального цикла, нмоль/л	<b>246,0</b> <b>(227,0÷282,0)</b>	<b>367,0</b> <b>(197,0÷459,5)</b>	<b>270,5</b> <b>(225,7÷398,2)</b>	<b><math>p_{1,2}=0,010</math></b> $p_{1,3}>0,05$ <b><math>p_{2,3}=0,042</math></b>
Прогестерон, нмоль/л	14,2 (12,1÷14,1)	14,7 (10,7÷17,2)	14,5 (12,7÷15,2)	$p>0,05$

Методом ПЦР у пациенток с ХГС определялся уровень виремии, который составил: 101,5 (100,0÷170,0) коп/мл для 1-й группы и 100000,0 (17500,0÷180000,0) коп/мл — для 2-й группы, с достоверным отличием;  $p=0,001$ . Генотипирование было проведено у 51 из 107-ми пациенток с ХГС (47,7%). При генотипировании было выявлено преобладание 3a генотипа: 77,8% в 1-й группе и 72,7% во 2-й группе. Также в 1-й группе выявлялся 1b генотип в 22,2%, во 2-й группе — 3ab, 2 и 1b генотипы, 15,2%, 3,0% и 6,1% соответственно (табл. 21).



Таблица 21 — Генотипы вируса гепатита С у исследуемых пациенток репродуктивного возраста

Генотип	1-группа (n=18 человек)	2-группа (n=33 человека)	Общая группа больных ХГС (n=51 человек)	Достоверность, р
1b	22,2%	6,1%	11,8%	p>0,05
2	0	3,0%	2,0%	p>0,05
3a	77,8%	72,7%	76,5%	p>0,05
3ab	0	15,2%	9,8%	p>0,05

Таким образом, данные клинико-anamнестического и лабораторного исследования свидетельствуют о том, что для женщин репродуктивного возраста с ХГС, наряду с жалобами со стороны органов пищеварения, гепатомегалией, анемией, повышением АСТ, АЛТ, ГГТП, уровня эстрогена в крови, характерны жалобы на различные формы дисменореи, наличие гиперпластических процессов в эндометрии в анамнезе.

### **3.2. Результаты ультразвукового исследования органов малого таза у женщин репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С**

С учетом значительного количества «гинекологических» жалоб у пациенток репродуктивного возраста с ХГС (94,8% у пациенток с ХГС и минимальной вирусемией и 98,0% у пациенток с ХГС и умеренной вирусемией), рецидивирующего течения гиперпластических процессов в эндометрии в анамнезе (17,2% у пациенток с ХГС и минимальной вирусемией, 24,5% у пациенток с ХГС и умеренной вирусемией) после консультативного приема терапевта все женщины с ХГС (107 человек) были направлены на ультразвуковое исследование органов малого таза.

При ультразвуковом исследовании женщин репродуктивного возраста с ХГС на 10-18 день менструального цикла различные заболевания органов малого таза были выявлены в 81,3% случаях.

По результатам проведенного ультразвукового исследования получены данные о структуре гинекологических заболеваний у женщин с ХГС, которая была представлена: воспалительными заболеваниями органов малого таза (кроме

хронического эндометрита) в 9,3%, заболеваниями яичников в 25,2%, заболеваниями эндометрия в 47,7% и аденомиозом в 25,2%, миомой матки в 13,1%, варикозным расширением вен малого таза в 1,9%. Сочетание заболеваний органов малого таза выявлено у 37,4% женщин, у 18,7% — заболевания не обнаружены (табл. 22). Обращал на себя внимание достаточно высокий удельный вес заболеваний эндометрия и аденомиоза и небольшое количество воспалительных заболеваний у обследуемых, что не соответствует данным по структуре гинекологической заболеваемости с преобладанием воспалительных заболеваний органов малого таза в общей популяции женщин данной возрастной группы [69]. У пациенток с ХГС и умеренной вiremией выявлено достоверное преобладание гиперпластических процессов в эндометрии по сравнению с пациентками с ХГС и минимальной вiremией: 29,3% и 53,1%;  $p=0,009$ ; и достоверно меньшее число пациенток без заболеваний репродуктивной системы: 29,3% и 12,2% соответственно;  $p=0,037$  (табл. 22).

При анализе результатов ультразвукового скрининга среди структурных изменений эндометрия превалировали ГПЭ (84,3%). Гипоплазия эндометрия и неполное отторжение эндометрия были отмечены в 5,9% и 3,9% соответственно. У незначительного количества пациенток (5,9%) были выявлены ультразвуковые признаки хронического эндометрита (рис. 4).

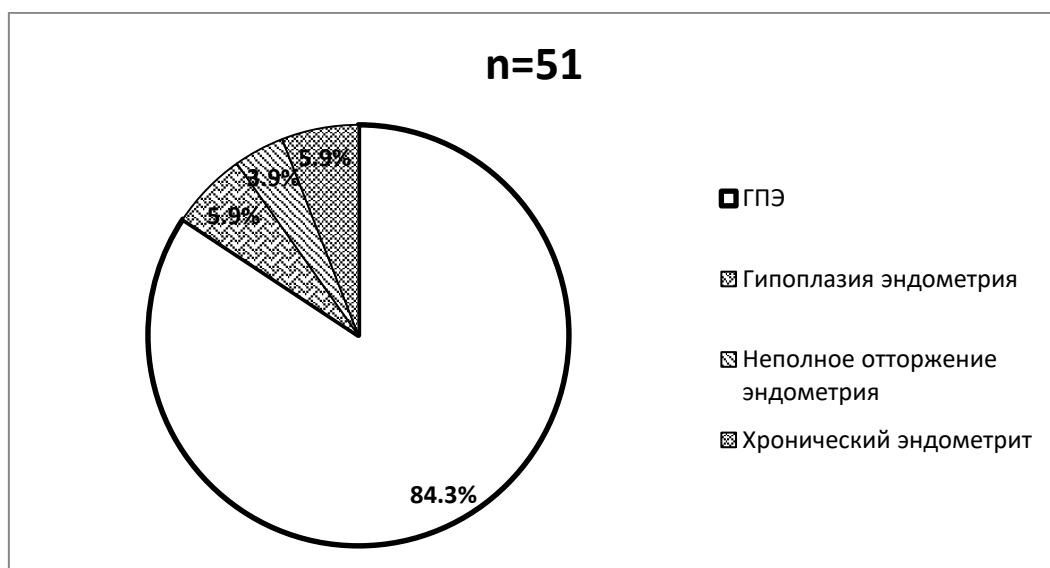


Рисунок 4 — Структура заболеваний эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ХГС по данным ультразвукового исследования органов малого таза

Таблица 22 — Структура гинекологических заболеваний у пациенток репродуктивного возраста с ХГС по данным ультразвукового исследования органов малого таза

Нозологии (МКБ-10)	1-ая группа (n=58 человек)		2-ая группа (n=49 человек)		Общая группа больных ХГС (n=107 человек)		Достоверность различий, р
	1		2		3		
	Абс. число	Уд. вес, %	Абс. число	Уд. вес, %	Абс. число	Уд. вес, %	
<b>Заболевания яичников</b>							
Кисты яичника (N83.2)	6	10,3	7	14,3	13	12,1	p>0,05
Низкий овариальный резерв (N97.0)	9	15,5	3	6,1	11	10,3	p>0,05
Мультифолликулярные яичники (E28.2)	1	1,7	2	4,1	3	2,8	p>0,05
Всего	16	27,6	12	24,5	27	25,2	p>0,05
<b>Заболевания и структурные изменения эндометрия</b>							
Гиперплазия эндометрия (N85.0)	17	29,3	26	53,1	43	40,2	<b>p<sub>1,2</sub>=0,009</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,002</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,017</b>
Гипоплазия эндометрия	1	1,7	2	4,1	3	2,8	p>0,05
Неполное отторжение эндометрия	1	1,7	1	2,0	2	1,9	p>0,05
Хронический эндометрит (N71.1)	1	1,7	2	4,1	3	2,8	p>0,05
Всего	20	34,5	31	63,3	51	47,7	<b>p<sub>1,2</sub>=0,011</b> <b>p<sub>1,3</sub>&gt;0,05</b> <b>p<sub>2,3</sub>&gt;0,05</b>
<b>Заболевания миометрия</b>							
Аденомиоз (N80.0)	14	24,1	13	26,5	27	25,2	p>0,05
Миома матки (D25)	8	13,8	6	12,2	14	13,1	p>0,05
Всего	22	37,9	19	38,8	41	38,3	p>0,05
<b>Воспалительные заболевания органов малого таза, кроме хронического эндометрита</b>							
Хронический сальпингит и оофорит (N70.1)	1	1,7	1	2,0	2	1,9	p>0,05
Спаечный процесс органов малого таза (N73.6)	5	8,6	3	6,1	8	7,5	p>0,05
Всего	6	10,3	4	8,2	10	9,3	p>0,05
<b>Другие заболевания</b>							
Варикозное расширение вен малого таза (I86.2)	1	1,7	1	2,0	2	1,9	p>0,05
<b>Сочетанные заболевания</b>	17	29,3	23	46,9	40	37,4	p>0,05

Гиперпластические процессы в эндометрии в 53,5% случаев были изолированными. Обращал внимание большой удельный вес сочетания ГПЭ и аденомиоза (39,5%). Количество женщин с ГПЭ на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза не превышал 4,6% (табл. 23).

В структуре ГПЭ преобладала железистая гиперплазия (51,2%). Ни в одном случае не было выявлено ультразвуковых признаков аденоматозной гиперплазии эндометрия. При этом, достоверных различий по структуре заболеваний эндометрия в исследуемых группах пациенток с ХГС и различной виремией не отмечалось,  $p > 0,05$  (табл. 23).

Положение матки в 98,6% случаев было антефлексио (перегиб вперед). Контуры органа в 97,2% случаев были четкие, в 90,6% — ровные. Медианы размеров органа составили: длина — 47,0 (43,1÷52,6) мм, передне-задний размер — 38,3 (34,8÷47,9) мм, ширина — 43,0 (36,3÷49,4) мм, что не превышало нормальных размеров. В 92,0% случаев яичники визуализировались с двух сторон. Медиана размеров яичников составила 25,0 (22,5÷30,0) мм в ширину, 30,0 (28,5÷34,0) мм — в длину и 15,0 (13,7÷20,0) мм — в толщину.

Таблица 23 — Структура ГПЭ по данным ультразвукового исследования органов малого таза женщин репродуктивного возраста с ХГС

Нозологии (МКБ-10)	1-ая группа (n=17 человек)		2-ая группа (n=26 человек)		Общая группа больных ХГС (n=43 человек)		Достоверность различий, p
	Абс. число	Уд. вес, %	Абс. число	Уд. вес, %	Абс. число	Уд. вес, %	
Железистая гиперплазия (N85.0)	8	44,4	14	53,8	22	51,2	$p > 0,05$
Полип эндометрия (N84.0)	2	11,8	4	15,4	6	13,9	$p > 0,05$
Аденоматозная гиперплазия (N85.1)	0	0	0	0	0	0	$p > 0,05$
ГПЭ + хронический эндометрит	1	5,9	1	3,8	2	4,6	$p > 0,05$
ГПЭ + аденомиоз	7	41,2	10	38,5	17	39,5	$p > 0,05$
ГПЭ + миома матки	1	5,9	1	3,8	2	4,6	$p > 0,05$

В 42% случаев полость матки была деформирована. Структура миометрия была однородной, в 13,1% случаев обнаруживались включения, обладающие повышенной эхогенностью, что было расценено как признак миомы матки. В 70,1% случаев структура эндометрия была неоднородная, в 35,6% случаев — с включениями разной плотности и размеров. Мелкие множественные включения в 20,6% были расценены как железистая гиперплазия в эндометрии, а более крупные и плотные в 5,6% случаев — как полип эндометрия. В 67,3% случаев эхогенность эндометрия была неоднородной. Медиана М-эхо составила 12,0 (6,0÷16,0) мм.

Таким образом, среди пациенток репродуктивного возраста с ХГС, прошедших ультразвуковое исследование, выявлен большой удельный вес заболеваний эндометрия (47,7%), среди которых преобладали гиперпластические процессы (84,3%), по сравнению с хроническим эндометритом (2,8%), что не характерно для общей популяции женщин данной возрастной группы с превалированием воспалительных заболеваний [69].

### **3.3. Результаты диагностической гистероскопии у пациенток репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С**

Диагностическая гистероскопия, проведенная у 80-ти пациенток (74,8%) с ХГС на 10-18 день менструального цикла по поводу выявленных при ультразвуковом исследовании заболеваний или для определения причин бесплодия и неудачных попыток ЭКО в анамнезе, позволила уточнить структуру заболеваний эндометрия, которая была представлена у пациенток общей группы с ХГС: воспалительными заболеваниями эндометрия (22,5%), гиперпластическими процессами в эндометрии (75,0%), другими невоспалительными заболеваниями эндометрия (10,0%), аденомиозом (10,0%) и миомой матки (5,0%). Сочетание различных заболеваний эндометрия и миометрия выявлено у 7,5% женщин, у 7,5% — заболевания не обнаружены. В группах исследования достоверно выше

ГПЭ выявлялась в группе ХГС с умеренной вiremией по сравнению с группой ХГС с минимальной вiremией: 94,1% и 60,9% соответственно;  $p=0,001$  (табл. 24).

Таблица 24 — Структура гинекологических заболеваний у пациенток репродуктивного возраста с ХГС по данным гистероскопии

Нозологии (МКБ-10)	1-ая группа (n=46 человек)		2-ая группа (n=34 человек)		Общая группа больных ХГС (n=80 человек)		Достоверность различий, p
	Абс. число	Уд. вес, %	Абс. число	Уд. вес, %	Абс. число	Уд. вес, %	
<b>Заболевания и структурные изменения эндометрия</b>							
Гиперплазия эндометрия (N85.0)	28	60,9	32	94,1	60	75,0	<b><math>p_{1,2}=0,001</math></b> $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}>0,05$
Гипоплазия эндометрия	3	6,5	1	2,9	4	5,0	$p>0,05$
Неполное отторжение эндометрия	4	8,7	0	0	4	5,0	$p>0,05$
Хронический эндометрит (N71.1)	9	19,6	9	26,5	18	22,5	$p>0,05$
<b>Заболевания миометрия</b>							
Аденомиоз (N80.0)	4	8,7	4	11,8	8	10,0	$p>0,05$
Миома матки (D25)	2	4,3	2	5,9	4	5,0	$p>0,05$
<b>Сочетанные заболевания</b>	11	23,9	15	44,1	26	32,5	$p>0,05$

Следует подчеркнуть, что по данным гистероскопии были верифицированы гиперпластические процессы в эндометрии в тех случаях, в которых это не было сделано по данным ультразвукового скрининга. Таким образом, ГПЭ при гистероскопическом исследовании у пациенток общей группы с ХГС были выявлены у 75,0% женщин, что на 40,9% больше, чем при ультразвуковом исследовании. Так, по результатам гистероскопии ГПЭ дополнительно выявлены в 5-ти случаях при отсутствии каких-либо структурных изменений эндометрия

при ультразвуковой визуализации, у 1-й пациентки с неполным отторжением эндометрия, у 2-х человек с гипоплазией эндометрия и у 9-ти пациенток с аденомиозом.

Гистероскопические признаки хронического эндометрита (гиперемия, отек, симптом «клубники») обнаружены у 18 пациенток общей группы с ХГС (22,5%).

При гистероскопическом исследовании гиперпластические процессы в эндометрии выявлены у 60 человек (75,0%), из них у 56,7% была отмечена железистая гиперплазия, у 43,3% — полипы эндометрия, без достоверных отличий в группах с различной длительностью ХГС;  $p > 0,05$ . В 10,0% случаев ГПЭ сочетались с аденомиозом, в 20,0% случаев — с хроническим эндометритом. Как и при ультразвуковом исследовании, аденоматозная гиперплазия верифицирована не была (рис. 5).

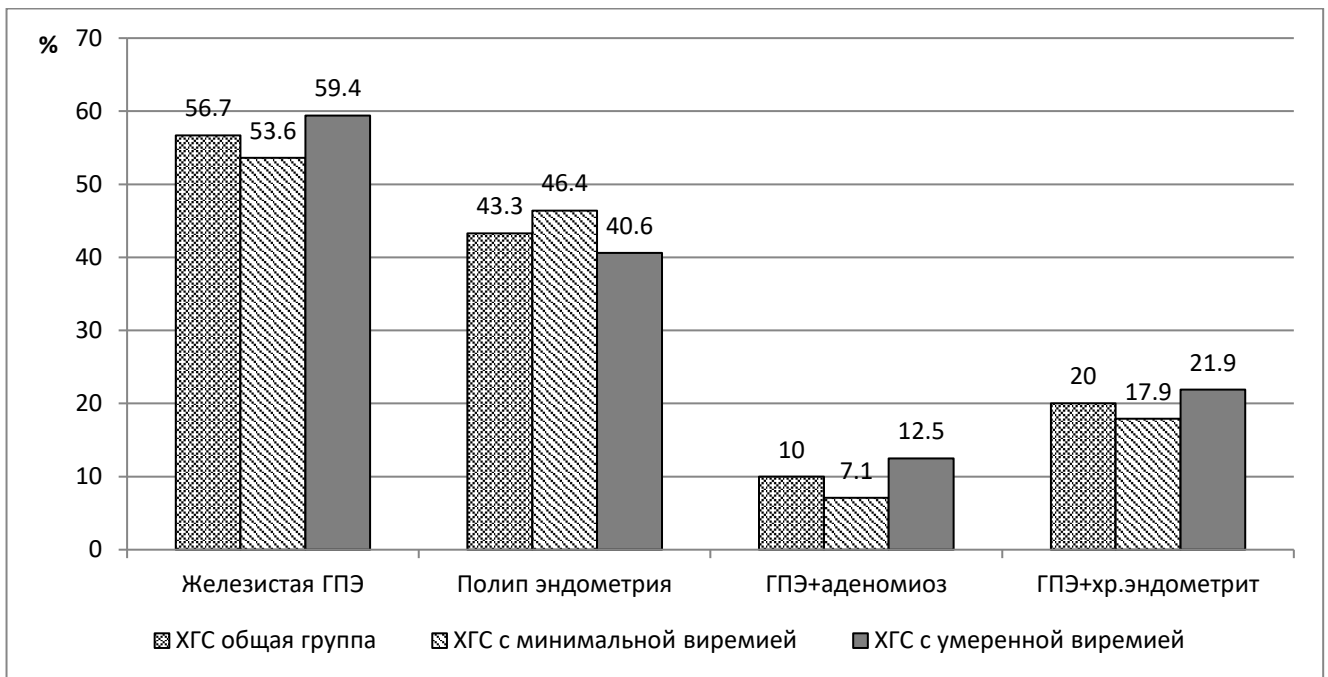


Рисунок 5 — Структура гиперпластических процессов в эндометрии у женщин репродуктивного возраста с ХГС по данным гистероскопии

При сравнении результатов гистероскопии и ультразвукового исследования у пациенток репродуктивного возраста с ХГС была выявлена достоверно бóльшая частота как хронического эндометрита (22,5% и 2,8%;  $p = 0,024$ ), так и ГПЭ (75,0% и 40,2%;  $p = 0,038$ ), по данным гистероскопии (рис. 6).

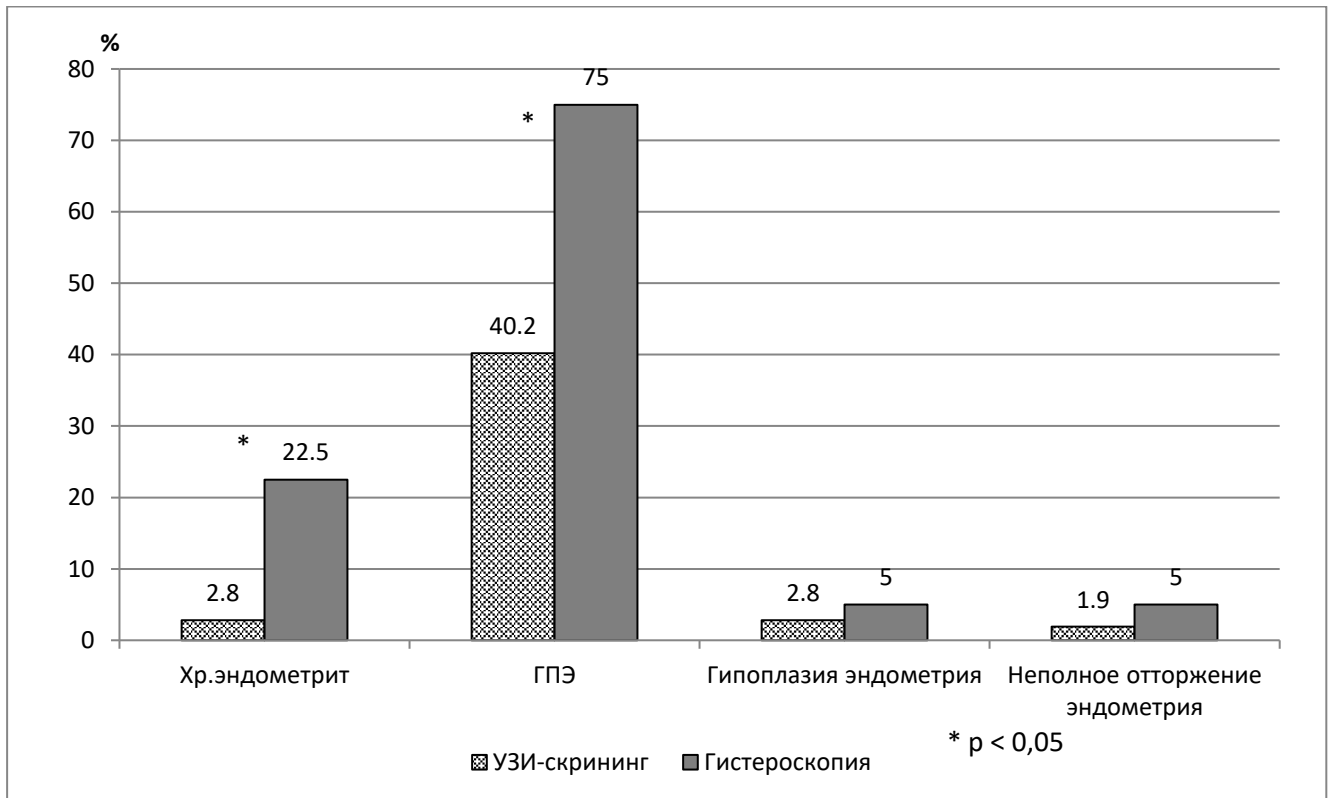


Рисунок 6 — Структура заболеваний эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ХГС по данным УЗИ и гистероскопии

При сравнении структуры ГПЭ выявлено достоверное преобладание количества пациенток с полипами эндометрия по данным гистероскопического исследования по сравнению с данными УЗИ: 43,3% и 13,9% соответственно,  $p=0,035$ . И, напротив, по данным гистероскопии сочетание ГПЭ с аденомиозом было обнаружено у 20,0% по сравнению с 39,5% по данным УЗИ,  $p=0,021$ , что объяснимо особенностями диагностических методик: при УЗИ проводится анализ как органа в целом, так и эндометрия, при гистероскопии – визуально изучаются особенности эндометрия (рис. 7).

Таким образом, результаты гистероскопического исследования подтвердили высокий удельный вес гиперпластических процессов в эндометрии (75,0%) у пациенток с ХГС репродуктивного возраста и позволили верифицировать новые случаи ГПЭ, которые не были диагностированы при ультразвуковом исследовании, а также уточнить их структуру.



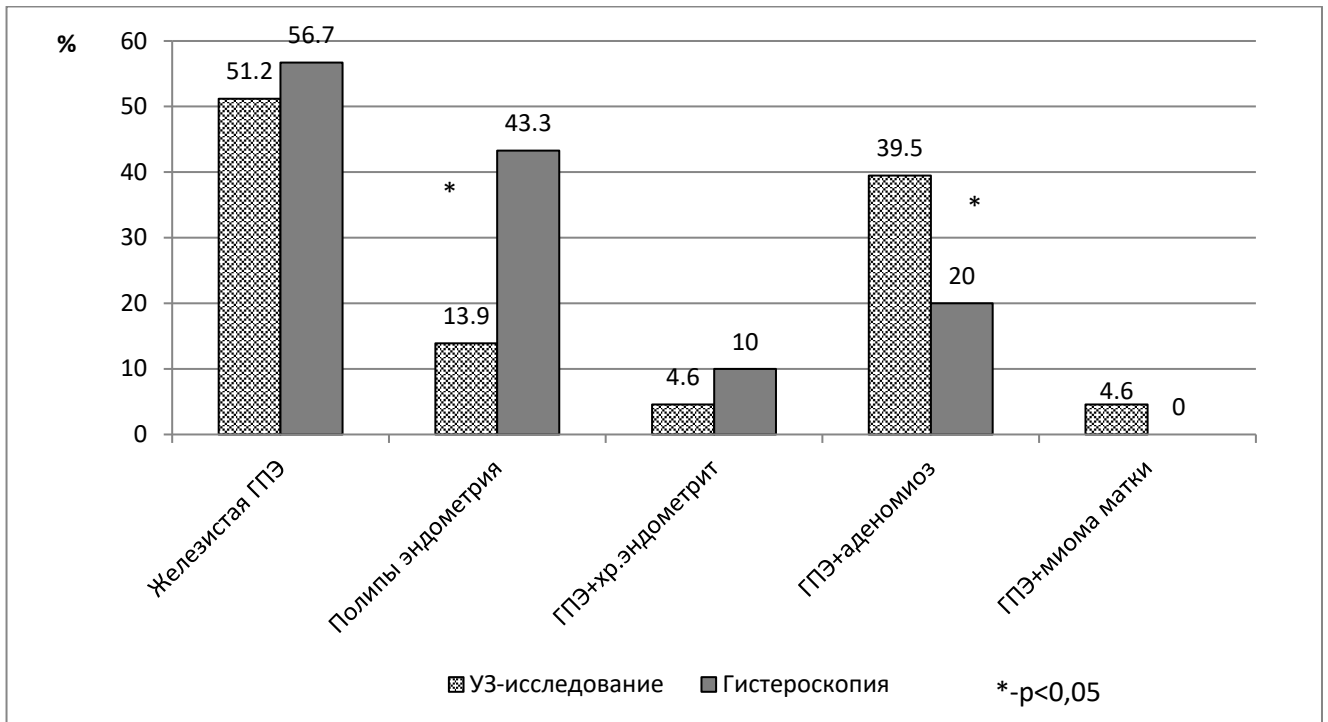


Рисунок 7 — Структура ППЭ у пациенток репродуктивного возраста с ХГС по данным УЗ-исследования и гистероскопии

### 3.4. Результаты вирусологического исследования ткани эндометрия у женщин с хроническим гепатитом С

У 35-ти больных ХГС из 80-ти (15 женщин 1-й группы и 20 – 2-й группы), которым ранее проведена гистероскопия наряду с анализом вiremии дополнительно проведено одномоментное исследование вирусной нагрузки в ткани эндометрия. Медиана уровня вiremии составила 2008,0 (0÷299289,3) коп/мл. При этом, по результатам ПЦР-исследования, у 42,9% пациенток (15 человек из 35 человек) обнаружен геном вируса гепатита С в ткани эндометрия. Медиана вирусной нагрузки в эндометрии составила 1271,0 (601,0÷9179,0) коп/мл.

Особый интерес представляли данные молекулярно-биологического изучения ткани эндометрия (ПЦР) при отсутствии вируса гепатита С в сыворотке крови. Несмотря на ожидаемую более низкую вирусную нагрузку в ткани эндометрия по сравнению с вiremией, у 3-х пациенток из 35-ти (8,7%) была

обнаружена детектируемая вирусная нагрузка при отрицательной вiremии (5,8%) или уровень тканевой репликации ВГС был выше по сравнению с уровнем вiremии (2,9%), что исключало контаминацию вирусом из менструальной крови.

Для уточнения непосредственного влияния вируса гепатита С на развитие гиперпластических процессов в эндометрии у исследуемых пациенток дополнительно проведен корреляционный анализ между уровнем вирусной нагрузки в крови и ткани эндометрия и фактом наличия ГПЭ, а также уровнем эстрадиола и прогестерона. Так, в общей группе пациенток с ХГС была выявлена слабая положительная корреляция между уровнем вiremии и фактом наличия ГПЭ:  $r=0,325$ ,  $p=0,004$ . Также определялась слабая положительная, но не достоверная связь между вирусной нагрузкой в эндометрии и фактом наличия гиперпластических процессов в ткани:  $r=0,105$ ,  $p=0,711$  — для пациенток 1-й группы и  $r=0,112$ ,  $p=0,036$  — для пациенток 2-й группы (табл. 25). Данный факт был расценен как непосредственное влияние вируса гепатита С на развитие гиперпластических процессов в эндометрии.

Таблица 25 — Корреляционная связь вирусной нагрузки в крови и эндометрии с гиперпластическими процессами в эндометрии по данным гистероскопии (r)

Корреляционные параметры	1-группа (n=46 человек)	2-группа (n=34 человека)	Общая группа больных ХГС (n=80 человек)
Вирусная нагрузка в сыворотке крови и ГПЭ	0,268	0,171	<b>0,325*</b>
Вирусная нагрузка в эндометрии и ГПЭ	0,105	0,112	0,396

Примечание: \* —  $p<0,05$ .

Дополнительно выявлена достоверная умеренная положительная корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки в сыворотке крови и уровнем эстрадиола в крови у пациенток общей группы:  $r=0,279$ ,  $p=0,023$ , и

между вирусной нагрузкой в ткани эндометрия и уровнем эстрадиола в крови у пациенток 1-й группы:  $r=0,764$ ,  $p=0,046$  (табл. 26).

Таблица 26 — Корреляционная связь между вирусной нагрузкой в крови и ткани эндометрия с гормонами (r)

Корреляционные параметры	1-группа (n=46 человек)	2-группа (n=34 человека)	Общая группа больных ХГС (n=80 человек)
Вирусная нагрузка в сыворотке крови и эстрадиол	0,267	0,208	<b>0,279*</b>
Вирусная нагрузка в сыворотке крови и прогестерон	0,370	0,464	0,345
Вирусная нагрузка в эндометрии и эстрадиол	<b>0,764*</b>	0,315	0,422
Вирусная нагрузка в эндометрии и прогестерон	0,181	0,211	0,230

Примечание: \* —  $p<0,05$ .

Учитывая тенденцию к увеличению эстрадиола в сыворотке крови у пациенток с ХГС при нарастании виремии, данный факт можно объяснить печеночной недостаточностью с нарушением дезинтоксикационной функции печени [26].

### **3.5. Результаты корреляционного анализа клинико-лабораторных параметров хронического гепатита С с фактом развития гиперпластических процессов в эндометрии**

Данные о корреляции вирусной нагрузки как в крови, так и в ткани эндометрия и фактом развития гиперпластических процессов в эндометрии, а также нарастание гиперэстрогемии при увеличении виремии послужило основанием для проведения корреляционного анализа других клинико-лабораторных параметров ХГС с фактом наличия ГПЭ. Выявлена достоверная,

хоть и слабая, положительная корреляционная зависимость между продолжительностью ХГС и фактом развития гиперпластических процессов в эндометрии во 2-й группе исследования:  $r=0,188$ ,  $p=0,034$  (табл. 27).

Среди жалоб со стороны органов пищеварения достоверные корреляционные связи выявлены не были (табл. 27). Корреляционный анализ факта наличия ГПЭ с проведением ПВТ в анамнезе у пациенток 2-й группы проведен не был в связи с отсутствием данного параметра у исследуемых женщин.

Таблица 27 — Корреляционная связь между анамнестическими и субъективными параметрами ХГС и фактом развития гиперпластических процессов в эндометрии по данным ультразвукового скрининга (r)

Корреляционные параметры	1-группа (n=46 человек)	2-группа (n=34 человека)	Общая группа больных ХГС (n=80 человек)
Возраст и ГПЭ	0,175	-0,154	0,021
Продолжительность ХГС и ГПЭ	0,044	<b>0,188*</b>	0,058
ПВТ в анамнезе и ГПЭ	-0,109	-	-0,215
Кожный зуд и ГПЭ	0,115	0,044	0,089
Диспепсия желудочная и ГПЭ	-0,176	-0,250	-0,132
Диспепсия кишечная и ГПЭ	-0,068	0,197	0,050
Боль в правом подреберье и ГПЭ	0	-0,209	0,072

Примечание: \* —  $p<0,05$ . Во 2-й группе не был проведен корреляционный анализ между ПВТ в анамнезе и фактом развития ГПЭ в связи с тем, что ни у одной пациентки данной группы ПВТ не проводилась.

При корреляционном анализе между данными объективного осмотра и гиперпластическими процессами в эндометрии достоверные связи были выявлены лишь у пациенток 2-й группе. Так, была выявлена слабая положительная корреляционная связь между ИМТ и фактом наличия гиперпластических процессов в эндометрии ( $r=0,357$ ,  $p=0,038$ ) и между увеличением размеров печени

и фактом наличия ГПЭ ( $r=0,063$ ,  $p=0,022$ ) во 2-й группе исследования (табл. 28). В 1-й группе и общей группе пациенток с ХГС достоверных корреляционных связей выявлено не было. Корреляционный анализ факта наличия ГПЭ с наличием желтухи у пациенток 1-й группы проведен не был в связи с отсутствием данного параметра у исследуемых женщин (табл. 28).

Таблица 28 — Корреляционная связь между данными объективного осмотра и гиперпластическими процессами в эндометрии (r)

Корреляционные параметры	1-группа (n=46 человек)	2-группа (n=34 человека)	Общая группа больных ХГС (n=80 человек)
ИМТ и ГПЭ	0,039	<b>0,357*</b>	0,081
Окружность талии и ГПЭ	-0,037	-0,179	-0,009
Желтуха и ГПЭ	-	0,044	0,062
Гепатомегалия и ГПЭ	0,127	<b>0,063*</b>	0,129

Примечание: \* —  $p<0,05$ . В 1-й группе не был проведен корреляционный анализ между наличием желтухи и фактом развития ГПЭ в связи с тем, что у всех пациенток данной группы кожный покров был физиологической окраски.

В 1-й группе отрицательная умеренная достоверная связь выявлена между уровнем тромбоцитов и наличием ГПЭ ( $r=-0,507$ ,  $p=0,004$ ) (табл. 29). Несмотря на ожидаемо более тесную корреляционную связь показателей ОАК с фактом наличия ГПЭ по мере увеличения виремии, у пациенток 2-й группы достоверные корреляционные связи выявлены не были, что возможно связано с небольшой численностью исследуемых женщин. Данный факт подтверждается выявлением достоверных корреляционных связей в общей группе пациенток с ХГС. Так, в общей группе пациенток с ХГС выявлена достоверная слабая положительная корреляционная связь между уровнем лейкоцитов и фактом наличия ГПЭ:  $r=0,289$ ,  $p=0,025$ ; достоверная слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем гемоглобина и фактом наличия ГПЭ:  $r=-0,296$ ,  $p=0,021$ ; и достоверная умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем тромбоцитов и фактом наличия ГПЭ:  $r=-0,533$ ,  $p=0,001$ .

Таблица 29 – Корреляционная связь между показателями ОАК и гиперпластическими процессами в эндометрии (r)

Корреляционные параметры	1-группа (n=46 человек)	2-группа (n=34 человека)	Общая группа больных ХГС (n=80 человек)
Лейкоциты и ГПЭ	0,196	0,118	<b>0,289*</b>
Эритроциты и ГПЭ	-0,274	0,204	-0,079
Гемоглобин и ГПЭ	-0,259	0,312	<b>-0,296*</b>
Гематокрит и ГПЭ	-0,151	0,361	0,098
Тромбоциты и ГПЭ	<b>-0,507*</b>	-0,316	<b>-0,533*</b>
СОЭ и ГПЭ	-0,023	-0,147	0,007

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

В общей группе пациенток с ХГС выявлена достоверная слабая положительная корреляционная связь между уровнем АСТ, АЛТ и наличием ГПЭ:  $r=0,267$ ,  $p=0,036$  и  $r=0,271$ ,  $p=0,033$  соответственно. Вопреки ожиданию усиления корреляционной связи факта наличия ГПЭ с нарастанием гиперхолестеринемии, характерной для ХГС, была выявлена достоверная умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем холестерина и наличием ГПЭ в общей и 1-й группе:  $r=-0,479$ ,  $p=0,003$  и  $r=-0,658$ ,  $p=0,002$  соответственно, что возможно связано с тем, что у исследуемых женщин данный показатель не выходил за пределы референсных значений (табл. 30).

Таблица 30 — Корреляционная связь между биохимическими показателями и гиперпластическими процессами в эндометрии (r)

Корреляционные параметры	1-группа (n=46 человек)	2-группа (n=34 человека)	Общая группа больных ХГС (n=80 человек)
Общий билирубин и ГПЭ	0,340	0,226	0,227
АСТ и ГПЭ	0,219	0,184	<b>0,267*</b>
АЛТ и ГПЭ	0,131	0,214	<b>0,271*</b>
ГГТП и ГПЭ	0,279	0	0,271
Холестерин и ГПЭ	<b>-0,658*</b>	0	<b>-0,479*</b>

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

Учитывая возможность изменения свёртывающих свойств крови при ХГС были проанализированы их корреляционные связи с фактом наличия ГПЭ. Однако, во всех группах исследования корреляционных связей выявлено не было. Возможно, данный факт связан с отсутствием выраженных отклонений данных показателей от референсных значений (табл. 31).

Таблица 31 — Корреляционная связь между показателями свертываемости крови и гиперпластическими процессами в эндометрии (r)

Корреляционные параметры	1-группа (n=46 человек)	2-группа (n=34 человека)	Общая группа больных ХГС (n=80 человек)
АЧТВ и ГПЭ	-0,062	0	0,080
Фибриноген и ГПЭ	-0,151	-0,053	-0,114
ПТИ и ГПЭ	0,269	0,043	0,110
МНО и ГПЭ	-0,303	-0,174	-0,035

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

При анализе корреляционных связей между генотипом ХГС и фактом наличия гиперпластических процессов в эндометрии выявлена лишь отрицательная достоверная корреляция между 1b генотипом и фактом наличия ГПЭ в общей группе пациенток с ХГС:  $r = -0,324$ ,  $p = 0,044$ , объяснимо тем, что 1b генотип не характерен для женской популяции [5] (табл. 32).

Таблица 32 — Корреляционная связь между генотипами ХГС и гиперпластическими процессами в эндометрии (r)

Корреляционные параметры	1-группа (n=46 человек)	2-группа (n=34 человека)	Общая группа больных ХГС (n=80 человек)
3ab генотип и ГПЭ	-	0,083	0,123
3a генотип и ГПЭ	0,234	-0,098	0,135
2 генотип и ГПЭ	-	0,045	0,069
1b генотип и ГПЭ	-0,234	-	<b>-0,324*</b>

Примечание: \* —  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ не был проведен между 3ab, 2 генотипом в 1-й группе, а также 1b генотипом во 2-й группе с фактом развития ГПЭ в связи с их отсутствием в перечисленных группах исследования.

**Резюме.**

У женщин репродуктивного возраста с ХГС в 40,2% по данным ультразвукового исследования и до 75,0% по данным гистероскопии отмечено наличие гиперпластических процессов в эндометрии. Значительно большая частота выявления ГПЭ при гистероскопии по сравнению с ультразвуковым исследованием у пациенток с ХГС свидетельствуют о том, что УЗИ для данной категории женщин является недостаточным для верификации ГПЭ, что обуславливает необходимость проведения диагностической гистероскопии. Наличие вирусной нагрузки у пациенток с ХГС при более низкой виремии и даже при ее отсутствии дает основание рассматривать эндометрий как депо вирусной репликации с последующим развитием и рецидивированием гиперпластических процессов в эндометрии; а гиперпластические процессы в эндометрии – обоснованно считать внепеченочным проявлением ХГС. Гиперэстрогения у пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии на фоне достоверной корреляционной связи с уровнем вирусной нагрузки, подтверждает и традиционную теорию развития ГПЭ на фоне гормонального дисбаланса, который у данного контингента женщин может быть обусловлен хронической печеночной недостаточностью.



## **Глава 4.**

# **РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЭНДОМЕТРИИ**

Результаты проведенного обследования пациенток репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С выявившие, наряду с клинико-лабораторными изменениями со стороны печени, значительный удельный вес у этих женщин гиперпластических процессов в эндометрии послужили основанием для проведения морфологического исследования ткани эндометрия и корреляционного анализа между клинико-лабораторными и вирусологическими параметрами ХГС и морфологическими признаками ГПЭ.

### **4.1. Данные обзорного морфологического исследования ткани эндометрия у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С**

Морфологическое исследование срезов эндометрия проведено у 60-ти пациенток с ХГС минимальной (28 человек) и умеренной (32 человека) вирусемией и 60-ти женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии без вирусного гепатита С (группа контроля). С учетом большей активности рецепторного аппарата в позднюю стадию фазы пролиферации и раннюю стадию фазы секреции морфологическое исследование было проведено на 10-14 день или 15-18 день менструального цикла, продолжительность которого в среднем составила  $29 \pm 1$  дней во всех группах исследования;  $p > 0,05$ . Группы при этом не отличались по количеству исследований, проведенных в ту или иную фазу менструального цикла;  $p > 0,05$ .

Анализ гистологических препаратов выявил, что морфологическая картина эндометрия у пациенток с ХГС, как и в группе контроля (без ХГС), на 10-14-й день менструального цикла соответствовала поздней стадии фазы пролиферации. Эндометрий, взятый на 15-18 день менструального цикла у пациенток группы контроля ожидаемо соответствовал морфологически ранней стадии фазы секреции. В то время как у 46,7% пациенток с ХГС (28 чел. из 60-ти чел.) эндометрий, взятый на 15-18 день, не соответствовал ранней стадии фазы секреции: отсутствовали характерная для данной фазы извилистость, расширение просвета и субнуклеарная вакуолизация призматического эпителия желез; отмечались митозы в эпителии желез. Данная гистологическая картина эндометрия была характерна для поздней стадии фазы пролиферации (рис. 8).

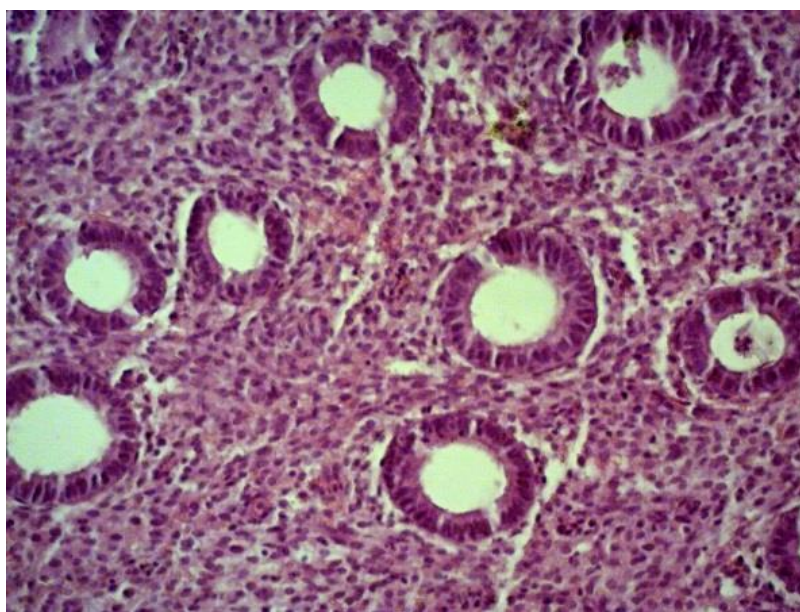


Рисунок 8 — Эндометрий пациентки Ж. (34 года) с ХГС и умеренной виремией. 17-й день менструального цикла. Окраска гематоксилин-эозином; ув. × 200. Железы округлой формы с двурядным эпителием, единичными митозами.

Цилиндрические клетки с гладким апикальным краем. Стромальные клетки округлой формы с незначительной цитоплазмой. Участки скопления лимфоцитов около желез

У 32-х женщин из 60-ти с ХГС (53,3%) строма эндометрия была плотная с очагами отека; при этом, наличие данного признака достоверно чаще наблюдалось во 2-й группе пациенток с ХГС и умеренной виремией (18 чел.,

56,2%) по сравнению с 1-ой группой (14 чел., 50,0%) и группой контроля (20 чел., 33,3%);  $p = 0,048$  и  $p = 0,023$  соответственно; данный факт свидетельствовал о неравномерном вступлении эндометрия в следующую стадию фазы пролиферации. У 6-ти пациенток 2-ой группы исследования (18,7%) выявлено также наличие клубков спиральных сосудов, что указывало на неполноценное отторжение всего функционального слоя эндометрия в предыдущем цикле, который подвергся обратному развитию.

Очаговый характер изменений эндометрия обнаружен у всех пациенток (100%) с ХГС. В 53,6% и 71,9% случаев в 1 и 2 группе соответственно была выявлена очаговая простая железистая гиперплазия эндометрия с наличием крупных и кистозно расширенных желез, больше в группе с ХГС и умеренной виремией по сравнению с данными 1-й группы и группы контроля (у 15-ти чел., 25%,0);  $p = 0,036$  и  $p = 0,028$  соответственно (рис. 9).

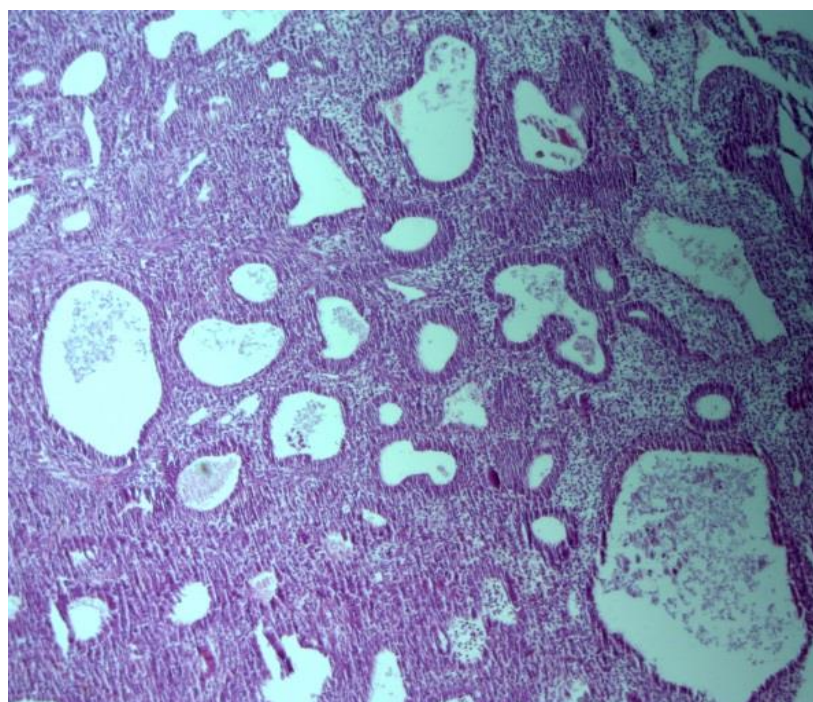


Рисунок 9 — Эндометрий пациентки Б., 34 года, с ХГС и умеренной виремией. 12-й день менструального цикла, окраска гематоксилин-эозином; ув.  $\times 40$ . Кистозно-расширенные железы с одно- и двурядным эпителием. Строма плотная. Единичные митозы

Полипы эндометрия различной структуры были выявлены у 22-х женщин с ХГС (36,7%). Преобладали полипы железисто-фиброзного строения с кистозной трансформацией желез: в 6-ти случаях (21,4%) — в 1-й группе и 8-ми случаях (25,0%) — во 2-й группе исследования. При этом отмечено наличие фиброзного компонента в строме полипов и выраженный фиброз стенок артерий ножек полипов, что свидетельствовало о длительном их существовании. В группе контроля (без ХГС) в 75,0% случаев (45 человек) и в 13,3% случаев (8 человек) общей группы с ХГС диагностированы полипы функционального типа, состояние желез соответствовало дню менструального цикла.

Полученные результаты морфологического исследования были расценены как особенность, обусловленная усилением пролиферативных процессов в эндометрии у женщин репродуктивного возраста с ХГС (рис. 10).

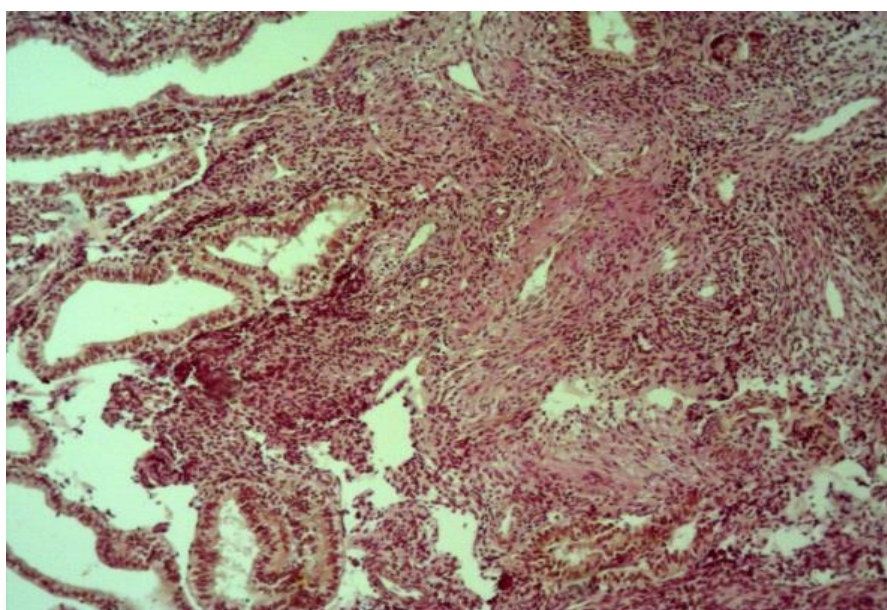


Рисунок 10 — Эндометрий пациентки 3., 31 год, с ХГС и умеренной виремией. 13-й день менструального цикла, окраска пикрофуксином по ван Гизону; ув.  $\times 100$ . Полип эндометрия. Фиброзно-измененные стенки сосуда. Плотная склерозированная строма. Кистозно расширенная трансформация желез

Узловая форма аденомиоза в сочетании с железистой гиперплазией в эндометрии у пациенток с ХГС была обнаружена всего у 6-ти чел. из 60-ти (10,0%), с превалированием данной патологии у женщин с ХГС 2-й группы: у 4

чел. (12,5%) по сравнению с 2 чел. (7,1%) с ХГС 1-й группы;  $p = 0,036$ . Выявленный аденомиоз не превышал 2-й степени с поражением подслизистого и мышечного слоя до половины толщины миометрия.

Количество пациенток с сочетанием пролиферативных процессов и воспалением (30,0% в общей группе с ХГС) нарастало по мере увеличения виремии: 17,9% в 1-й группе и 40,6% - во второй группе соответственно,  $p = 0,036$ . Так, в парафиновых срезах эндометрия у пациенток с ХГС присутствовали очаги скопления лимфоцитов, расположенные вокруг желез и редко – около кровеносных сосудов, и очаговый фиброз стромы, что свидетельствовало о наличии хронического воспаления (рис. 11).

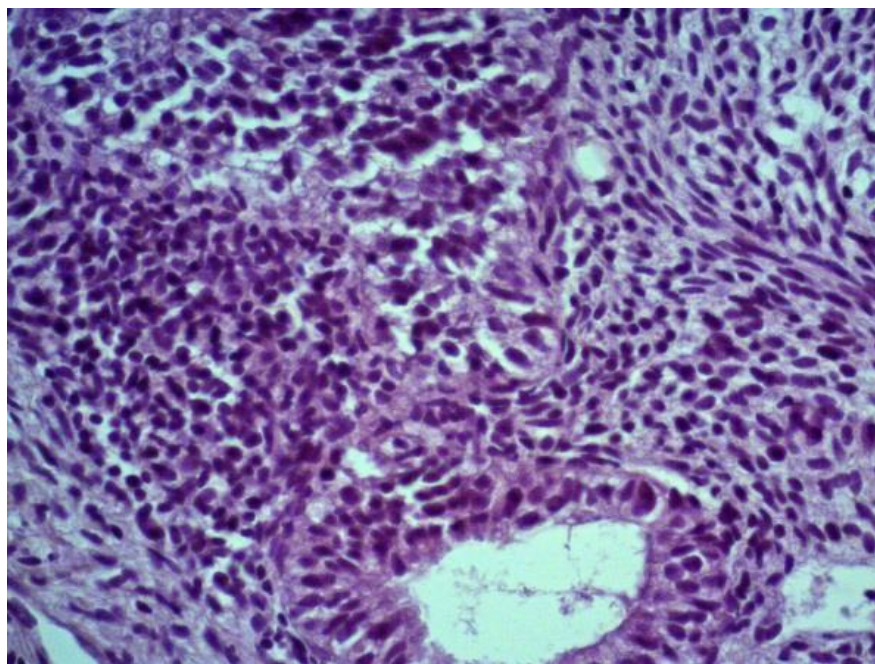


Рисунок 11 — Эндометрий пациентки М., 33 года, с ХГС и умеренной виремией. 12-й день менструального цикла, окраска гематоксилин-эозином; ув.  $\times 400$ . Очаги скопления лимфоцитов, расположенные вокруг желез

При морфологическом исследовании оценивался не только факт наличия воспаления в эндометрии, но и его выраженность в баллах по методу В.В. Сидоренко и соавторов [50]. Так, преобладал удельный вес срезов эндометрия со средней степенью выраженности воспаления, который составлял 60,0% случаев в 1-й группе, 61,5% — во 2-й группе и 73,4% — в контрольной группе, без

достоверных отличий между основными и контрольной группами;  $p > 0,05$ . Обращала внимание тенденция к нарастанию выраженности воспаления с увеличением времени. Так, тяжелая степень выраженности воспаления была выявлена у 13,3% пациенток контрольной группы, у 20,0% — в 1-й группе и у 30,8% — во 2-й группе (табл. 33).

Таблица 33 — Выраженность воспаления в эндометрии

Степень выраженности воспаления	1 группа, n=28		2 группа, n=32		Контрольная группа, n=60		Достоверность, p
	Уд.вес	%	Уд.вес	%	Уд.вес	%	
Легкая	1	20,0	1	7,7	2	13,3	$p > 0,05$
Средняя	3	60,0	8	61,5	11	73,4	$p > 0,05$
Тяжелая	1	20,0	4	30,8	2	13,3	$p_{1,2} = 0,018$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} = 0,032$

При сравнении результатов морфологического исследования и гистероскопии у пациенток репродуктивного возраста общей группы с ХГС была выявлена большая частота сочетания гиперпластических процессов в эндометрии с хроническим эндометритом по данным обзорной морфологии;  $p = 0,013$  (рис. 12). Также отмечена тенденция, но без достоверных отличий, к большей частоте железистой ГПЭ по данным морфологического исследования, что очевидно подтверждает необходимость его обязательного проведения у пациенток репродуктивного возраста с ХГС.

Таким образом, особенности структурных изменений в эндометрии, выявленные при обзорном морфологическом исследовании, у пациенток репродуктивного возраста с ХГС свидетельствуют о наличии воспалительных и пролиферативных процессов, которые вероятно связаны с хроническим гепатитом С.

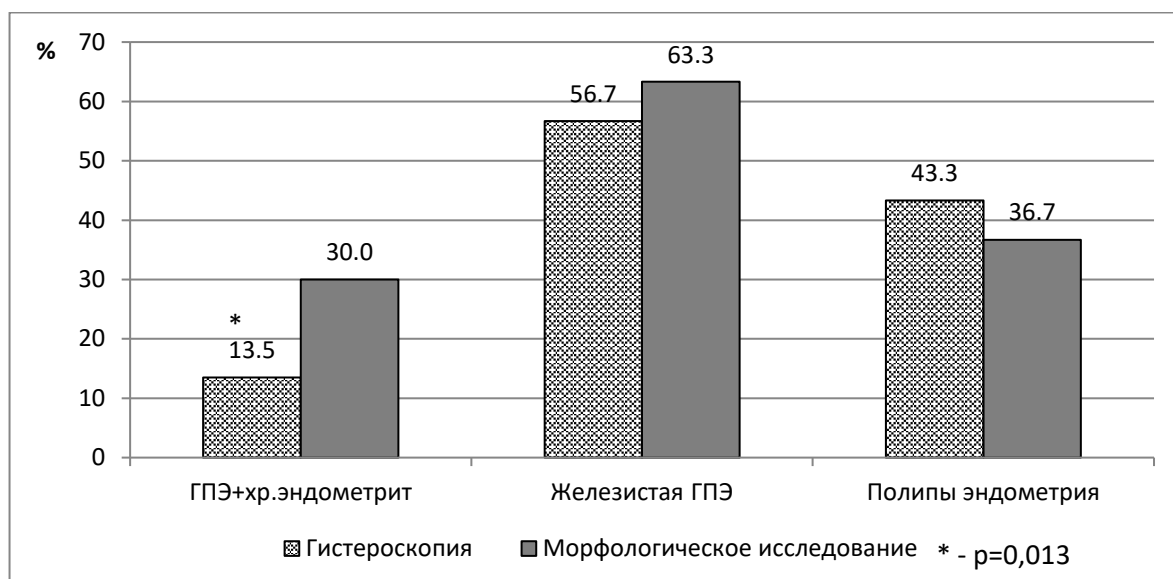


Рисунок 12 — Структура заболеваний эндометрия по данным морфологического исследования у пациенток репродуктивного возраста с ХГС

#### 4.2. Результаты иммуногистохимического анализа парафиновых срезов эндометрия у женщин репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С

Наряду с обзорным морфологическим анализом эндометрия, у 36-ти женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии на фоне ХГС с минимальной (18 человек) и умеренной (18 человек) вирусемией и у 36-ти женщин с ГПЭ без ХГС (контрольная группа) проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) парафиновых срезов с определением экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, а также маркера пролиферации Ki-67, изменения которых являются компонентом гиперпластических процессов в эндометрии [13].

Иммуногистохимическое исследование парафиновых срезов выявило, что уровень экспрессии рецепторов как ER $\alpha$ , так и PR, в железах эндометрия преобладал над показателями в строме, что и характерно для пролиферативных заболеваний эндометрия [2]. Так, уровень экспрессии рецепторов ER $\alpha$  в строме был достоверно ниже данного параметра в железах как в основных группах, так и в группе контроля: 100,0 (71,5÷172,5) и 255,0 (132,5÷276,0) баллов, p=0,026 — в 1-

й группе; 177,0 (122,5÷230,0) и 269,0 (164,0÷296,5) баллов;  $p=0,038$  — во 2-й группе и 265,0 (210,0÷298,0) и 275,0 (220,0÷298,0) баллов;  $p=0,048$  — в группе контроля (рис. 13, 14).



Рисунок 13 — Пациентка О., 31 год, с ХГС и умеренной вирусемией. 13-й день менструального цикла. ИГХ верификация рецепторов к эстрогену; ув.  $\times 200$ . Интенсивное окрашивание в эпителии желез, в строме — небольшое количество клеток с митотической активностью

Также было выявлено преобладание экспрессии рецепторов PR в железах с достоверным отличием по сравнению с экспрессией данных рецепторов в строме эндометрия у пациенток с ХГС: 256,0 (211,0÷275,0) и 292,0 (61,0÷295,0) баллов;  $p=0,012$  — в 1-й группе исследования; 272,0 (247,5÷286,0) и 296,0 (294,0÷298,0) баллов;  $p=0,042$  — во 2-й группе. В группе контроля (без ХГС) показатели экспрессии PR в строме и железах не имели достоверных отличий: 275,0 (234,0÷298,0) и 290,0 (275,0÷297,0) баллов;  $p=0,053$  (рис. 14, 15).



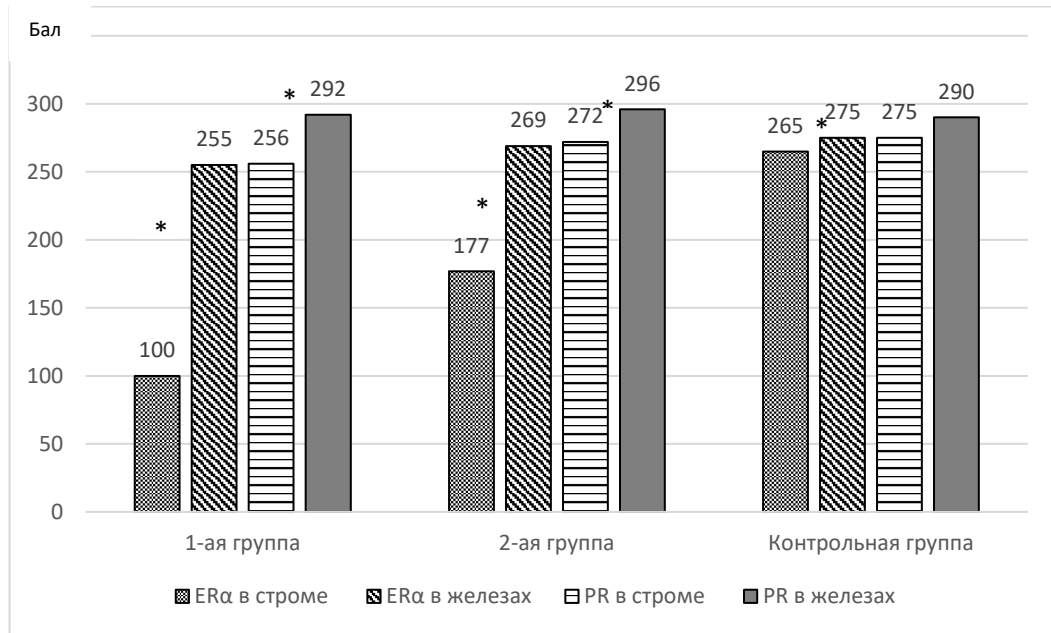


Рисунок 14 — Чувствительность эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (баллы H-score) в строме и железах

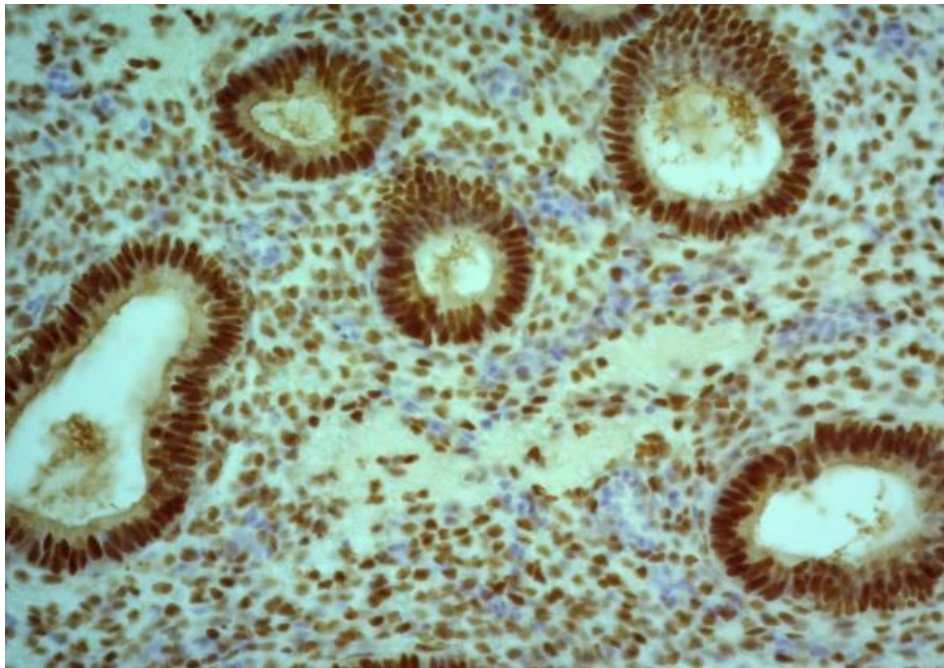


Рисунок 15 — Пациентка Р. 36 лет с ХГС и умеренной виремией. 13-й день менструального цикла. ИГХ верификация рецепторов к прогестерону; ув.  $\times 200$ . Интенсивное окрашивание в эпителии желез, в строме — небольшое количество клеток с митотической активностью

Изучение экспрессии рецепторов ER $\alpha$  в строме эндометрия у пациенток с ХГС и пациенток без ХГС выявило их достоверные отличия между группами с

ХГС и различной выживаемостью, а также группы без ХГС, с преобладанием в группе контроля. Так, данный показатель составил 100,0 (71,5÷172,5) баллов — в 1-й группе; 177,0 (122,5÷230,0) баллов — во 2-й группе и 265,0 (210,0÷298,0) баллов — в группе контроля;  $p < 0,05$  (табл. 34). В то время как экспрессия рецепторов ER $\alpha$  в железах достоверно не отличалась во всех группах исследования: 255,0 (132,5÷276,0) баллов — в 1-й группе; 269,0 (164,0÷296,5) баллов — во 2-й группе и 275,0 (220,0÷298,0) баллов — в группе контроля;  $p > 0,05$  (табл. 34).

Таблица 34 — Оценка чувствительности эстрогеновых и прогестероновых рецепторов (баллы H-score) и пролиферативной активности. Me (25÷75)

		1 группа n=18	2 группа n=18	Контрольная группа n=36	Достоверность отличий, p
		1	2	3	
ER- $\alpha$ (баллы)	В строме	100,0 (71,5÷172,5)	177,0 (122,5÷230,0)	265,0 (210,0÷298,0)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,008</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,002</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,024</b>
	В железах	255,0 (132,5÷276,0)	269,0 (164,0÷296,5)	275,0 (220,0÷298,0)	p>0,05
PR (баллы)	В строме	256,0 (211,0÷275,0)	272,0 (247,5÷286,0)	275,0 (234,0÷298,0)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,011</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,007</b> p <sub>2,3</sub> >0,05
	В железах	292,0 (61,0÷295,0)	296,0 (294,0÷298,0)	290,0 (275,0÷297,0)	p>0,05
ER $\alpha$ /PR	В строме	0,39	0,65	0,96	<b>p<sub>1,2</sub>=0,032</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,021</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,048</b>
	В железах	0,87	0,91	0,95	p>0,05
Ki 67 (%)	В строме	21,0 (5,5÷33,5)	13,6 (2,5÷29,5)	11,8 (6,0÷16,5)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,028</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,016</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,032</b>
	В железах	24,4 (13,0÷48,0)	53,0 (7,0÷80,0)	18,2 (12,0÷28,0)	<b>p<sub>1,2</sub>=0,012</b> <b>p<sub>1,3</sub>=0,036</b> <b>p<sub>2,3</sub>=0,002</b>

При сравнении экспрессии рецепторов PR в группах исследования выявлено его достоверное снижение в строме у пациенток 1-й группы по сравнению с контрольной группой: 256,0 (211,0÷275,0) и 275,0 (234,0÷298,0) баллов

соответственно;  $p=0,007$  (табл. 34). Параметры экспрессии в железах не выявили его достоверных отличий между группами исследования,  $p>0,05$  (табл. 34). Более низкие показатели экспрессии как ER $\alpha$ , так и PR, в основных группах исследования по сравнению с группой контроля, были, очевидно, связаны с большей выраженностью воспаления и фиброза ткани эндометрия у пациенток с ХГС [38].

Дополнительно проведен анализ соотношения экспрессии ER $\alpha$  и PR рецепторов, величина которого для пролиферативных процессов равна 1 [1]. Так, в контрольной группе (без ХГС) данный параметр составил: 0,96 — в строме и 0,95 — в железах. Параметр ER $\alpha$ /PR в контрольной группе в строме был достоверно выше по сравнению с основными группами исследования (с ХГС): 0,39 — в 1-й группе;  $p=0,021$ , и 0,65 — во 2-й группе;  $p=0,048$ . Достоверных отличий данного параметра между основными и контрольной группами при его изучении в железах выявлено не было (табл. 34).

При анализе иммуногистохимических показателей маркера Ki-67, свидетельствующего о степени пролиферативных процессов в эндометрии, выявлено, что повышенная его экспрессия преобладала в эпителии желез, а не в строме. Рис.9. Экспрессия Ki-67 в железах нарастала при увеличении виремии ХГС: 24,4 (13,0÷48,0) — в 1-й группе; 53,0 (7,0÷80,0) — во 2-й группе и 18,2 (12,0÷28,0) — в контрольной группе;  $p<0,05$  (табл. 34, рис. 17).

Высокий уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67, который отмечен в эндометрии у женщин с ХГС, очевидно, отражал высокую пролиферативную активность эпителия желез у данного контингента пациенток, что возможно было результатом прямого воздействия вируса гепатита С, усиления межклеточных и стромально-паренхиматозных нарушений и являются дополнительным фактором развития пролиферативных заболеваний эндометрия.

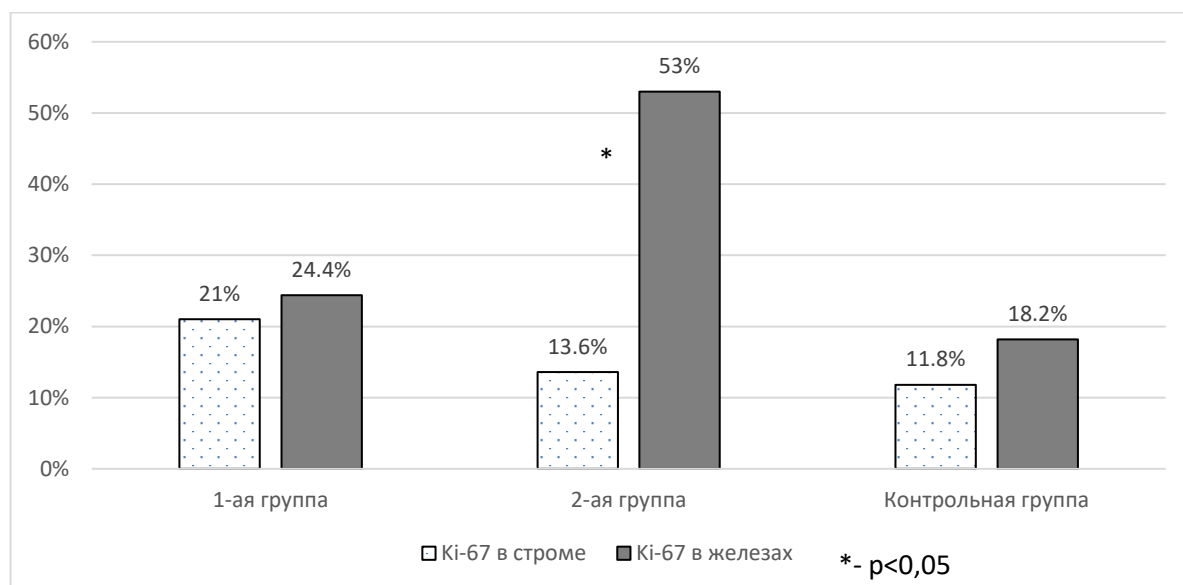


Рисунок 16 — Показатель маркера Ki-67 (%) в строме и железах

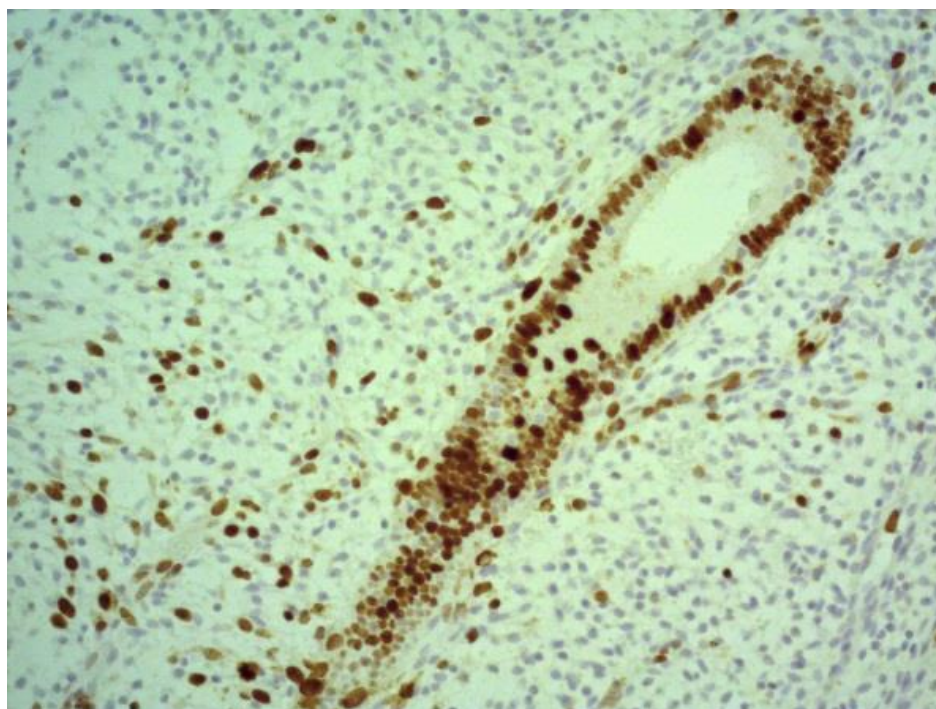


Рисунок 17 — Пациентка Л., 36 лет, с ХГС и умеренной виремией. 16-й день менструального цикла. ИГХ верификация маркера Ki-67; ув.  $\times 200$ . Интенсивное окрашивание в эпителии желез, в строме — небольшое количество клеток с митотической активностью

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования срезов эндометрия пациенток с ХГС подтвердили гормональную теорию возникновения гиперпластических процессов эндометрия на фоне гормонального дисбаланса как результата хронической печеночной недостаточности. Также выявили увеличение маркера пролиферации Ki-67 в эндометрии при нарастании виремии ХГС, что позволяет также расценить данные нарушения в рецепторном аппарате эндометрия как результат еще и непосредственного воздействия вируса гепатита С.

#### **4.3. Анализ корреляционных связей клинико-лабораторных параметров хронического гепатита С и морфологических признаков гиперпластических процессов в эндометрии**

При корреляционном анализе клинико-лабораторных параметров ХГС и характером гиперпластических процессов в эндометрии по данным морфологического исследования была выявлена достоверная положительная корреляционная связь между продолжительностью ХГС и наличием железистой ГПЭ в 1-й группе ( $r=0,585$ ,  $p=0,028$ ); достоверная положительная корреляционная связь между уровнем АСТ и наличием полипов в эндометрии у пациенток 1-й группы ( $r=0,250$ ,  $p=0,007$ ) и между уровнем АЛТ и наличием железистой гиперплазии — во 2-й группе ( $r=0,196$ ,  $p=0,003$ ) (табл. 35).

При корреляционном анализе вирусологических параметров ХГС и характером гиперпластических процессов в эндометрии по данным морфологического исследования выявлена достоверная положительная корреляционная связь между вирусной нагрузкой в сыворотке крови и наличием полипов в эндометрии у пациенток 1-й группы ( $r=0,007$ ,  $p=0,012$ ), а также между вирусной нагрузкой как в крови, так и в эндометрии, и наличием железистой ГПЭ — во 2-й группе ( $r=0,617$ ,  $p=0,010$  и  $r=0,003$ ,  $p=0,006$  соответственно) (табл. 36).

Таблица 35 — Корреляционная связь между клинико-лабораторными параметрами ХГС и гиперпластическими процессами в эндометрии по данным морфологического исследования (r)

Корреляционный параметр	1 группа, n=28	2 группа, n=32	Контрольная группа, n=60
Продолжительность ХГС и полип эндометрия	0,316	0,181	0,038
Продолжительность ХГС и железистая ГПЭ	<b>0,585*</b>	-0,136	-0,036
Гепатомегалия и полип эндометрия	-0,218	0,408	0,163
Гепатомегалия и железистая ГПЭ	0,102	0,467	0,311
АСТ и полип эндометрия	<b>0,250*</b>	-0,218	0,230
АСТ и железистая ГПЭ	0,447	-0,375	0,316
АЛТ и полип эндометрия	-0,036	0,426	0,129
АЛТ и железистая ГПЭ	0,229	<b>0,196*</b>	0,609
Щелочная фосфатаза и полип эндометрия	0,300	-0,248	0,340
Щелочная фосфатаза и железистая ГПЭ	-0,220	0,321	0,091
ГГТП и полип эндометрия	-0,025	0,091	0,385
ГГТП и железистая ГПЭ	0,908	0,617	-0,043
Эстрадиол и полип эндометрия	-0,091	-0,310	0,139
Эстрадиол и железистая ГПЭ	0,217	0,143	0,257
Прогестерон и полип эндометрия	0,447	0,697	0,001
Прогестерон и железистая ГПЭ	0,165	-0,113	0,289

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

Таблица 36 — Корреляционная связь между вирусологическими параметрами ХГС и гиперпластическими процессами в эндометрии по данным морфологического исследования (r)

Корреляционный параметр	1 группа, n=28	2 группа, n=32
Вирусная нагрузка в сыворотке крови и полип эндометрия	<b>0,007*</b>	0,154
Вирусная нагрузка в сыворотке крови и железистая ГПЭ	0,065	<b>0,617*</b>
Вирусная нагрузка в эндометрии и полип эндометрия	0,189	0,245
Вирусная нагрузка в эндометрии и железистая ГПЭ	0,586	<b>0,003*</b>

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

При корреляционном анализе вирусологических параметров ХГС и иммуногистохимических маркеров была выявлена достоверная связь лишь вирусной нагрузки в эндометрии с маркером пролиферации Ki 67 в железах эндометрия:  $r=0,106$ ,  $p=0,046$  - в 1-й группе и  $r=0,049$ ,  $p=0,006$  – во 2-й группе исследования (табл. 37).

Таблица 37 — Корреляционная связь между вирусологическими параметрами ХГС и иммуногистохимическими маркерами рецепторов эндометрия (r)

Корреляционный параметр	1 группа, n=28	2 группа, n=32
Вирусная нагрузка в сыворотке крови и ER- $\alpha$ в строме	0,204	0,546
Вирусная нагрузка в сыворотке крови и ER- $\alpha$ в железах	0,560	0,066
Вирусная нагрузка в сыворотке крови и PR в строме	0,448	0,185
Вирусная нагрузка в сыворотке крови и PR в железах	0,296	0,347
Вирусная нагрузка в сыворотке крови и Ki 67 в строме	0,448	0,334
Вирусная нагрузка в сыворотке крови и Ki 67 в железах	0,177	0,327
Вирусная нагрузка в эндометрии и ER- $\alpha$ в строме	0,014	0,011
Вирусная нагрузка в эндометрии и ER- $\alpha$ в железах	0,176	0,487
Вирусная нагрузка в эндометрии и PR в строме	0,096	0,176
Вирусная нагрузка в эндометрии и PR в железах	0,448	0,054
Вирусная нагрузка в эндометрии и Ki 67 в строме	0,156	0,168
Вирусная нагрузка в эндометрии и Ki 67 в железах	<b>0,106*</b>	<b>0,049*</b>

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

**Резюме.** Морфологическое исследование срезов эндометрия пациенток репродуктивного возраста с ХГС подтвердило наличие гиперпластических процессов в эндометрии у всех пациенток с ХГС, который носил в 100% случаев очаговый характер с преимущественным поражением желез (63,3% железистая гиперплазия эндометрия и 23,3% полипы железисто-фиброзного строения), что подтвердило усиление гиперпластических процессов в эндометрии у пациенток с ХГС по сравнению с контрольной группой. Иммуногистохимическое исследование срезов эндометрия подтвердило, что уровень экспрессии как эстрогеновых, так и прогестероновых рецепторов, а также уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 преобладал в железах эндометрия. При этом экспрессия Ki-67 увеличивалась по мере нарастания вирусемии, что подтверждает

наряду с гормональной, негормональную теорию возникновения гиперпластических процессов в эндометрии, в том числе в результате прямого токсического воздействия вируса гепатита С.

#### **4.4. Описание клинических случаев развития гиперпластических процессов в эндометрии у пациенток с хроническим гепатитом С**

Для подтверждения гипотезы о влиянии хронического гепатита С на развитие и рецидивирование гиперпластических процессов в эндометрии, которые можно рассматривать как внепеченочное проявление заболевания проанализированы клинические ситуации.

##### **4.4.1. Клинический случай 1**

Пациентка Л., 36 лет, бухгалтер, состоит в зарегистрированном браке. 26.04.2015 г. обратилась на прием к терапевту для прегравидарной подготовки перед циклом ЭКО (амбулаторная карта № 7256).

Предъявляла жалобы на тяжесть в правом подреберье, тошноту, отрыжку, вздутие живота после употребления в пищу жаренного, острого и на отсутствие беременности в течение 5-ти последних лет брака без предохранения.

Анамнез заболевания.

В 2007 появились жалобы на тянущую боль в области правого подреберья после употребления алкоголя, жирной и жареной пищи. При обследовании у терапевта выявилось повышение АЛТ, АСТ до 3-х норм без изменений других биохимических показателей; структурных изменений при УЗИ органов брюшной полости не обнаружено, размеры печени и селезенки соответствовали норме. При ИФА крови выявлены антитела к вирусу гепатита С. Пациентка для дальнейшего наблюдения и лечения направлена к инфекционисту. При вирусологическом исследовании методом ПЦР установлены генотип 3а и умеренная вирусемия ( $3,2 \cdot 10^5$  коп/мл). Установлен диагноз «Хронический вирусный гепатит С, генотип 3а,



минимальной активности, вирусемия  $3,2 \cdot 10^5$  коп/мл». Проводилось лечение адеметионином 1,4-бутандисульфонатом (гептралом) в дозе 800 мг в сутки per os курсами по 2 месяца 2 раза в год с эффектом в виде снижения биохимической активности и прекращения болевого синдрома, но без уменьшения уровня вирусемии.

В 2009 году проведен курс ПВТ препаратами пегелированного интерферона и рибавирина: пегасисом и рибавирином в дозах 0.00018 г. в неделю и 0,8 г. в сутки соответственно в течение 24-х недель. Через 6 месяцев после окончания ПВТ пациентке проведен анализ вирусемии на наличие устойчивого вирусологического ответа (УВО). Методом ПЦР вирусемия не определялась. С этого времени ни инфекционистом, ни терапевтом не наблюдалась.

С 2010 года после вступления в брак отмечает отсутствие беременности без предохранения. С 2011 года наблюдается у гинеколога по поводу бесплодия. При ультразвуковом исследовании органов малого таза патологии не выявлено. Проведено обследование: определение антител класса М, G к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) 1, 2; к антигену вирусных гепатитов В и С; исследование антигенов вируса простого герпеса в крови; анализ гормонального профиля (пролактина, фолликулостимулирующего гормона, антимюллерового гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, тестостерона, прогестерона); микроскопическое исследование отделяемого половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, на грибы рода кандиды, паразитологическое исследование на атрофозоиты трихомонад; микробиологическое исследование на урогенитальные микоплазмы; молекулярно-биологическое исследование на хламидии, вирус простого герпеса 1, 2; цитомегаловирус; бактериологическое исследование микробиоценоза влагалища; цитологическое исследование шейки матки. Выявлены положительные антитела к вирусу гепатита С методом ИФА. При обследовании мужа патологии спермограммы не выявлено.

В 2013 проведено лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) со стимуляцией овуляции клостилбегитом по длинному

протоколу. Беременность не наступила. Перед процедурой ЭКО проведено вирусологическое исследование крови на определение РНК вируса гепатита С методом ПЦР, получен отрицательный результат. При гистероскопии патологии не обнаружено.

Апрель 2015г. проведена диагностическая гистероскопия с биопсией эндометрия перед повторной программой ЭКО в гинекологическом отделении ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт Охраны материнства и младенчества» г. Екатеринбурга на 13-й день менструального цикла. Протокол диагностической гистероскопии: цервикальный канал расширен до № 6 расширителем Гегара без затруднений. Полость матки без видимой деформации. Эндометрий бледно-розовый, неравномерно окрашен. Сосудистый рисунок выражен. Произведено: раздельное выскабливание. Заключение: железистая ГПЭ.

Анамнез жизни.

Родилась в полной семье вторым ребенком у здоровых родителей, росла и развивалась по возрасту. Образование высшее.

Трудовой анамнез. Работает с 23-х лет, бухгалтером. Условия и режим труда содержит длительное статическое напряжение, гиподинамию, психоэмоциональное напряжение.

Перенесенные заболевания. Бесплодие II (N97.1). ЭКО 2013 г без эффекта. Инвазивные вмешательства: 2013 год — гистероскопия, 2015 год — лапароскопия. Травмы отрицает. Венерические болезни, туберкулез отрицает.

Вредные привычки. Курение, употребление алкоголя, наркотиков отрицает.

Эпидемиологический анамнез. Контакты с инфекционными и лихорадящими больными, животными; пребывание в эндемическом или эпизоотическом очаге; укусы насекомых или животных отрицает; переливание крови и ее компонентов; медицинские и косметологические манипуляции сопровождающиеся нарушением целостности кожного покрова за последние 6 месяцев отрицает.

Аллергологический анамнез спокоен. Наличие аллергических реакций отрицает.

Акушерско-гинекологический анамнез. Менархе с 14-ти лет, установились сразу, по 3-4 дня через 28 дней, безболезненные, умеренные. Половая жизнь с 16-ти лет. Беременность одна в 1999 году, медицинский аборт по желанию в сроке 6-7 недель, без осложнений, неудачная попытка ЭКО в 2013 году. В настоящее время замужем, брак зарегистрирован, детей нет.

Наследственность соматической патологией не отягощена.

Объективно:

Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение гиперстенического типа. Рост 164,0 см, вес 75,0 см, ИМТ 27,9 кг/м<sup>2</sup>, объем талии 76,0 см.

Кожный покров и видимые слизистые оболочки физиологической окраски, высыпаний нет, лимфатические узлы не увеличены, отеков нет. Влажность, тургор кожи в норме. Оволосение по женскому типу. Подкожно-жировая клетчатка развитие чрезмерно с наибольшим отложением жира на животе и бедрах).

Щитовидная железа 1 степени увеличения.

Система органов дыхания. Перкуторный звук ясный, легочной. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, частота дыхания — 16 в минуту.

Система органов кровообращения. Тоны сердца ясные, сердцебиение ритмичное. Частота сердечных сокращений 86 ударов в минуту. Систолический шум в области верхушки сердца. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст.

Система органов пищеварения. Язык розовый, влажный, с белым налетом. Зубы санированы. Запаха изо рта нет. При осмотре живота видимой перистальтики желудка и кишечника нет. Поверхностная пальпация: живот мягкий, болезненный при пальпации правого подреберья. Нижний край печени округлый, ровный, плотноэластичный, болезненный, выходит из-под края

реберной дуги на 1,5 см; Поверхность печени гладкая. Желчный пузырь не пальпируется. Симптомы Мерфи, Ортнера, френикус – отрицательные. Селезенка не пальпируется. Размеры печени по Курлову: 10 × 8 × 7 см. Размеры селезенки по Курлову 9 × 11 см. Стул в норме.

Органы мочевыделительной системы. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание безболезненное. Диурез достаточный.

Лабораторное обследование.

Клинический анализ крови: лейкоциты —  $5,6 \cdot 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $4,56 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 108 г/л, тромбоциты —  $225 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 5 мм/ч.

Общий анализ мочи: удельный вес 1025, рН 5,5, лейкоциты, эритроциты, белок, сахар, бактерии не обнаружены.

Биохимический анализ крови: общий билирубин — 14,3 мкмоль/л, АСТ — 26,0 Е/л (норма — до 38,0 Е/л), АЛТ — 23,0 Е/л (норма — до 38,0 Е/л), щелочная фосфатаза — 232,0 Е/л (норма — до 240,0 Е.л),  $\gamma$ ГТП — 30,0 Е/л (норма — 32,0 Е/л), общий белок — 68,3 г/л, мочевины — 2,9 ммоль/л, сахар — 5,4 ммоль/л, холестерин — 5,0 ммоль/л.

Гормональное исследование: ТТГ — 3,2 мЕ/л, эстрадиол на 3-5-й день менструального цикла — 38,0 нмоль/л, эстрадиол на 19-21-й день менструального цикла — 156,0 нмоль/л, прогестерон — 10,2 нмоль/л, соотношение эстрадиола к прогестерону — 15,3:1

Коагулограмма: фибриноген — 2,8 г/л, протромбин по Квику — 96,7 сек., МНО — 0,95 у.е.

Вирусологическое исследование: ИФА-положительные антитела к вирусу гепатита С, отрицательные антитела к вирусу гепатита В и ВИЧ. Количественное ПЦР определение вируса гепатита С в крови и эндометрии (табл. 38).

Таблица 38 — Уровень вирусной нагрузки в эндометрии и крови у пациентки с ХГС

	Вирус гепатита С	Вирус гепатита В	ВИЧ
Уровень вiremии	положительный, 0 МЕ/мл	отрицательный	отрицательный
Вирусная нагрузка в ткани эндометрия	положительный, 2387,0 МЕ/мл	отрицательный	отрицательный

Консультативный прием акушера-гинеколога. Наружные половые органы развиты по женскому типу. P.S. Шейка матки чистая. Наружный зев округлый. Выделения слизистые, умеренные. Слизистые влагалища чистые, розовые. P.V. Влагалище узкое. Шейка матки цилиндрической формы. Наружный зев сомкнут. Матка нормальных размеров, подвижная, безболезненная при пальпации. Придатки без особенностей. Своды свободны.

Инструментальное исследование.

УЗИ органов малого таза (7-й день цикла): матка в срединном положении, отклонена кпереди. Контуры — четкие, ровные. Размеры матки: длина — 45,3 мм., передне-задний — 39,4 мм., ширина — 34,5 мм. Структура эндометрия однородная. Полость не деформирована. М-эхо — 7,4 мм, однородной эхоструктуры. Размеры шейки матки (длина), структура — без особенностей. Правый яичник: размеры — 34\*29\*27 мм., 4 фолликула диаметром 4,5,7 мм. Левый яичник: размеры 34\*30\*28 мм., 5 фолликулов диаметром 7, 10 мм. Заключение: объемных образований нет.

Гистологическое исследование биоптата эндометрия № 452/15. Макроскопическая картина: материал из коричневого фрагмента ткани. Микроскопическая картина: в эндометрии поздняя стадия фазы пролиферации, что не соответствует указанному дню менструального цикла. Расположение желез неравномерное с единичными участками железистой гиперплазии (табл. 39).

Таблица 39 — Иммуногистохимическое исследование биоптата эндометрия 46/15

ER- $\alpha$ (баллы)	В строме	108,0
	В железах	254,0
PR (баллы)	В строме	251,0
	В железах	290,0
Ki 67 (%)	В строме	18,0
	В железах	34,4,0

На основании клинико-лабораторных, вирусологических параметров ХГС, а также морфологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата эндометрия сформулирован диагноз: Хронический гепатит С, генотип 3а, биохимически неактивный, вирусемия 0 коп./мл. Анемия 1 степени. Бесплодие II, ЭКО I (2013 г., без эффекта). Простая железистая гиперплазия эндометрия.

Таким образом, анализ данных клинического случая свидетельствует о неэффективности противовирусной терапии, что подтверждается внепеченочной репликацией вируса гепатита С в ткани эндометрия, несмотря на отсутствие вирусемии. Наличие внепеченочной репликации вирусной нагрузки в эндометрии, очевидно, способствует развитию железистой гиперплазии эндометрия, явившейся очевидно причиной бесплодия и неудачной имплантации эмбрионов в предшествующих протоколах ЭКО. Рекомендован повторный курс ПВТ в период прегравидарной подготовки.

#### 4.4.2. Клинический случай 2

Пациентка Х., 35 лет, менеджер, состоит в зарегистрированном браке. Направлена на прием к терапевту перед проведением в плановом порядке диагностической гистероскопии в гинекологическом отделении ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества», Минздрава России (г. Екатеринбург). История болезни № 7151 06.02.15-10.02.15 г. Диагноз при поступлении: «Первичное бесплодие (N97.9;

№97.2). ЭКО в 2012 г. Дисменорея. Гиперплазия эндометрия: полипэктомия (в 2008 г.)».

Выявлены жалобы на тошноту, вздутие живота, боль тянущего характера в правом подреберье после употребления алкоголя, жирной и жареной пищи.

Анамнез заболевания.

С 2007 года отмечает периодическое появление выше описанных жалоб. Пациентка к терапевту, гастроэнтерологу не обращалась, обследование не проводилось, ситуационно принимала спазмолитики (но-шпа 40-80 мг). В 2008 году при обследовании перед оперативным вмешательством (гистероскопия) были впервые выявлены антитела к вирусу гепатита С. Дообследование по поводу гепатита С не проводилось. В 2009 г. в связи с повторным выявлением антител к вирусу гепатита С и сохранением жалоб на тошноту, вздутие живота, боль тянущего характера в правом подреберье после употребления алкоголя, жирной и жареной пищи пациентка обратилась к инфекционисту. При обследовании было выявлено повышение в 1,5 раза аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); при вирусологическом исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) установлены генотип 3а и минимальная вирусемия ( $2,2 \cdot 10^2$  коп./мл). При УЗИ органов брюшной полости патологии выявлено не было, размеры печени и селезенки соответствовали норме. Установлен диагноз «Хронический вирусный гепатит С, генотип 3а, минимальной активности, ПЦР  $2,2 \cdot 10^2$  коп./мл». Проводилось симптоматическое лечение гепатопротекторами, спазмолитиками, ферментами (урсосан в дозе 250 мг  $\times$  2 раза в день, но-шпа 40 мг  $\times$  2 раза в день, креон 25 млн. МЕ  $\times$  3 раза в день во время еды).

Анамнез жизни.

Родилась в полной семье первым ребенком у здоровых родителей, росла и развивалась по возрасту. Образование высшее.

Трудовой анамнез. Работает с 21-го года менеджером. Условия и режим труда содержит длительное статическое напряжение, гиподинамию, психоэмоциональное напряжение.

Перенесенные заболевания. Первичное бесплодие (N97.9; N97.2). ЭКО в 2012 г. Дисменорея. Гиперплазия эндометрия: полипэктомия (в 2008 г.). Инвазивные вмешательства: 1992 год — аппендэктомия, 2008 год — гистероскопия: полипэктомия. 2009 год - диагностическая лапароскопия.

Вредные привычки. Употребление внутривенных наркотиков и злоупотребление алкоголем, курение отрицает.

Эпидемиологический анамнез. Контакты с инфекционными и лихорадящими больными, животными; пребывание в эндемическом или эпизоотическом очаге; укусы насекомых или животных отрицает; переливание крови и ее компонентов; медицинские и косметологические манипуляции сопровождающиеся нарушением целостности кожного покрова за последние 6 месяцев отрицает.

Аллергологический анамнез спокоен. Наличие аллергических реакций отрицает.

Наследственность соматической патологией не отягощена.

Объективно:

Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение гиперстенического типа. Рост — 161,0 см, вес — 77,0 см, ИМТ — 29,7 кг/м<sup>2</sup>, объем талии — 89,0 см.

Кожный покров и видимые слизистые оболочки физиологической окраски, высыпаний нет, лимфатические узлы не увеличены, отеков нет. Влажность, тургор кожи в норме. Оволосение по женскому типу. Подкожно-жировая клетчатка развитие чрезмерно с наибольшим отложением жира на животе и бедрах).

Щитовидная железа 1 степени увеличения.



Система органов дыхания. Перкуторный звук ясный, легочной. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, частота дыхания — 16 в минуту.

Система органов кровообращения. Тоны сердца ясные, сердцебиение ритмичное. Частота сердечных сокращений 86 ударов в минуту. Систолический шум в области верхушки сердца. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст.

Система органов пищеварения. Язык розовый, влажный, чистый. Зубы санированы. Запаха изо рта нет. При осмотре живота видимой перистальтики желудка и кишечника нет. Поверхностная пальпация: живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени округлый, ровный, плотноэластичный, безболезненный, выходит из-под края реберной дуги на 1,5 см. Поверхность печени гладкая. Желчный пузырь не пальпируется. Симптомы Мерфи, Ортнера, френикус — отрицательные. Селезенка не пальпируется. Размеры печени по Курлову: 10 × 9 × 8 см. Размеры селезенки по Курлову 6 × 8 см. Стул в норме.

Органы мочевыделительной системы. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание безболезненное. Диурез достаточный.

Лабораторное обследование.

Клинический анализ крови: лейкоциты —  $2,7 \cdot 10^9$ /л, эритроциты —  $4,26 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин — 138,0 г/л, тромбоциты —  $171,0 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 8,0 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий билирубин — 11,5 мкмоль/л, АСТ — 40,0 Е/л (норма — до 38,0 Е/л), АЛТ — 42,0 Е/л (норма — до 38,0 Е/л), щелочная фосфатаза — 250,0 Е/л (норма — до 240,0 Е.л),  $\gamma$ ГТП — 42,0 Е/л (норма — 32,0 Е/л), общий белок — 80,1 г/л, мочевины — 4,4 ммоль/л, сахар — 5,17 ммоль/л, холестерин — 5,0 ммоль/л.

Общий анализ мочи: удельный вес — 1030, рН — 6,0, лейкоциты, эритроциты, белок, сахар, бактерии не обнаружены.

Коагулограмма: фибриноген — 2,46 г/л, протромбин по Квику — 96,7 сек., МНО — 0,95 у.е.

Дополнительно методом ПЦР с использованием отечественных наборов реагентов «АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL», «АмплиСенс HCV-монитор-FL», «АмплиСенс ВИЧ-монитор-FRT» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора проведен анализ уровня вирусии вирусов гепатита С, В, ВИЧ, а также исследование вирусной нагрузки в ткани эндометрия (табл. 40).

Таблица 40 — Уровень вирусной нагрузки в эндометрии и крови у пациентки с ХГС

	Вирус гепатита С	Вирус гепатита В	ВИЧ
Уровень вирусии	положительный, 49053 МЕ/мл	отрицательный	отрицательный
Вирусная нагрузка в ткани эндометрия	положительный, 424 МЕ/мл	отрицательный	отрицательный

Осмотр акушера-гинеколога. При поступлении предъявляла жалобы на болезненные, обильные менструации до 10-12 дней и отсутствие беременности в течение 6-ти последних лет брака без предохранения.

Менархе с 15-ти лет, установились сразу, по 4-5 дней через 28 дней. На данный момент продолжительность месячных 10-12 дней через 28-30 дней, болезненные, обильные. Половая жизнь с 18-ти лет.

В 2005 году в возрасте 25-ти лет появились мажущие выделения в межменструальном периоде. При ультразвуковом исследовании выявлены признаки гиперпластических процессов в эндометрии, по поводу чего получала консервативное лечение комбинированными оральными контрацептивами (Регулон) в течение шести месяцев по контрацептивной схеме. На фоне лечения мажущие выделения в межменструальном периоде прекратились.

В 2008 году появилась тянущая боль внизу живота, удлинение менструальных выделений на 1-2 дня. При проведении ультразвукового исследования выявлен полип эндометрия. Проведена гистероскопия, полипэктомия с последующим гистологическим исследованием. При

морфологическом исследовании уточнен диагноз: «фиброзно-железистый полип эндометрия». Назначена гормональная терапия гестагенами (Дюфастон в дозе 10 мг. × 2 раза в день) с 14 по 25 день менструального цикла на 3 месяца, так как пациентка планировала беременность. После прекращения приема гестагенов беременность не наступала, и через год, в 2009 году, пациентка с данной проблемой обратилась к гинекологу. Проведено обследование: определение уровня пролактина, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, эстрадиола, тестостерона, прогестерона в крови; УЗИ органов малого таза; микроскопическое исследование отделяемого половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, на грибы рода кандиды, паразитологическое исследование на атрофозоиты трихомонад; микробиологическое исследование на урогенитальные микоплазмы; молекулярно-биологическое исследование на хламидии, вирус простого герпеса 1, 2; цитомегаловирус; бактериологическое исследование микробиоценоза влагалища; цитологическое исследование шейки матки. *Патологии выявлено не было.* При диагностической лапароскопии - маточные трубы проходимы. При обследовании мужа патологии спермограммы не выявлено.

В 2012 году пациентка вновь обратилась к гинекологу по поводу отсутствия наступления беременности. Проведено лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) со стимуляцией овуляции по длинному протоколу. Беременность не наступила. Рекомендована диагностическая гистероскопия перед повторной программой ЭКО.

Гинекологическое обследование. Наружные половые органы развиты по женскому типу. P.S. слизистые влагалища чистые, розовые. Шейка матки чистая. Наружный зев овальный. Выделения слизистые. P.V. Влагалище узкое. Шейка матки цилиндрической формы, плотная, 2,5 см, наружный зев сомкнут. Тело матки в anteflexio-versio, не увеличено, подвижное, безболезненное. Придатки без особенностей. Своды свободны.

Инструментальное исследование.

УЗИ органов малого таза (9 день цикла): матка отклонена кпереди. Контуры четкие, ровные. Размеры матки: длина — 40,0 мм., передне-задний — 31,0 мм, ширина — 36,0 мм. Структура эндометрия однородная. Полость не деформирована. М-эхо — 11,0 мм. Размеры шейки матки (длина) — 30,0 мм. Структура без особенностей. Правый яичник: размеры — 40\*31\*31 мм. Левый яичник: размеры — 32\*21\*18 мм, фолликулы — 4, 7, 8, 14 мм.

Заключение: патологии не выявлено.

Гистероскопия на 17-й день менструального цикла. Цервикальный канал расширен до № 8 расширителем Гегара без затруднений. Полость матки без видимой деформации. Эндометрий бледно-розовый, неравномерно окрашен. Полип 0,5\*0,5 мм по правой боковой стенке полости матки. Сосудистый рисунок выражен. Произведено: полипэктомия, отдельное выскабливание. Заключение: Полип полости матки.

Гистологическое исследование № 132/15. Макроскопическая картина: материал из мелкого коричневого фрагмента. Микроскопическая картина: в материале эндометрий в среднюю стадию фазы секреции, очаги железистой гиперплазии, фрагмент фиброзно-железистого полипа (табл. 41).

Таблица 41 — Иммуногистохимическое исследование биоптата эндометрия  
132/15

ER-α (баллы)	В строме	175,0
	В железах	248,0
PR (баллы)	В строме	223,0
	В железах	274,0
Ki 67 (%)	В строме	13,0
	В железах	38,4

На основании клиничко-лабораторных, вирусологических параметров ХГС, а также морфологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата эндометрия сформулирован диагноз: Хронический гепатит С, генотип 3а, минимальной биохимической активности, виремия  $4,9 \cdot 10^4$  коп/мл. Бесплодие I,

ЭКО I (2012 г., без эффекта). Дисменорея. Гиперплазия эндометрия: полипэктомия (2008 г., 2015 г.)

Перед повторной программой ЭКО проведен курс ПВТ препаратами пегелированного интерферона и рибавирина: пегасисом и рибавирином в дозах 0.00018 г и 1,2 г соответственно в течение 24-х недель.

Через 6 месяцев после окончания ПВТ пациентке проведен анализ вiremии на наличие устойчивого вирусологического ответа (УВО). Методом ПЦР вiremия не определена. При диагностической гистероскопии данных за рецидив полипа эндометрия не обнаружено. Больная направлена на повторную попытку ЭКО. Проведено ЭКО со стимуляцией овуляции по короткому протоколу и по данным УЗИ была зарегистрирована беременность.

Таким образом, анализ данных клинических случаев свидетельствует об опосредованном влиянии ХГС. Пациентки с рецидивирующими гиперпластическими процессами в эндометрии на фоне ХГС требуют дополнительного вирусологического обследования эндометрия на наличие в нем вирусов. Репликация вируса в эндометрии у пациенток с ХГС поддерживает специфические воспалительно-пролиферативные процессы в нем и, возможно, является одной из причин бесплодия и неэффективности программ ЭКО. В комплексное лечение пациенток с гепатитом С репродуктивного возраста, страдающих патологией эндометрия, необходимо включать ПВТ. Предгравидарная подготовка данной категории пациенток, включающая ПВТ, способствует улучшению качества эндометрия, и тем самым повышает эффективность программ ВРТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медико-социальное значение хронического гепатита С обусловлено не только сохраняющейся высокой заболеваемостью (38,1 человек на 100 тысяч населения в России на конец 2016 года) [60; 67], но и зафиксированной за последнее время тенденцией к росту числа женщин, впервые инфицированных гемоконтактными инфекциями, 70,0% из которых составляют пациентки репродуктивного возраста [48; 51; 158]. По некоторым данным [126; 187], на сегодняшний день заболеваемость вирусным гепатитом С у женщин превысила показатели среди мужского населения.

Наиболее трудоемким, но крайне важным аспектом изучения хронического гепатита С у лиц репродуктивного возраста являются вопросы, касающиеся внепеченочных проявлений заболевания, частота которых по некоторым данным составляет от 40,0 до 74,0%, а их решение требует расширения диагностических алгоритмов. В связи с чем проблемы изучения ХГС уже давно вышли за рамки гепатологии [90; 118; 188; 201].

Параллельно за последнее десятилетие отмечен прирост заболеваемости гиперпластическими процессами в эндометрии на 50,0%, преимущественно у женщин репродуктивного возраста до 29 лет [36]. Гормональные нарушения у пациенток с ХГС в виде гиперэстрогемии, связанные с нарушением барьерной функции печени [88], в этой связи вполне могли быть расценены как патогенетический фактор развития и рецидивирования заболеваний эндометрия.

Особый научно-практический интерес вызывает данные и экспериментальных исследований о первичном внепеченочном инфицировании тканей вирусом гепатита С [107; 127; 185; 215]. В последние годы обсуждается возможность репликации вирусов гепатитов В и С в ткани эндометрия и ооцитах, несмотря на известные защитные свойства фолликулярной жидкости [95; 104; 171]. При этом обращают внимание результаты исследований, свидетельствующие о роли различной вирусной инфекции в развитии

воспалительных процессов эндометрия, которые в свою очередь потенцируют развитие ГПЭ посредством повышения пролиферативной активности эндометрия [36; 71; 72]. Однако в литературе до настоящего времени не представлены результаты углубленных клинических исследований о возможности репликации вируса гепатита С в ткани эндометрии и рассмотрения ГПЭ как внепеченочного проявления ХГС.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность изучения клинко-патогенетического значения ХГС в развитии гиперпластических процессов в эндометрии. А гипотеза о том, что «ХГС у женщин репродуктивного возраста, сопровождающийся гормональным дисбалансом и внепеченочной репликацией вируса, является основой для неконтролируемой пролиферации ткани эндометрия, которая может рассматриваться как одно из клинических проявлений заболевания» имеет научную перспективу.

Исследование было проведено в два этапа. 1-й этап: открытое сравнительное исследование клинических, лабораторных и инструментальных параметров у 107-ми пациенток репродуктивного возраста с ХГС. У всех женщин биохимическая активность не превышала референсных значений, соответствующих минимальной степени активности (до трехкратного увеличения нормальных показаний трансаминаз). В связи с чем пациентки были разделены на две группы по уровню виремии: 1-ая группа (58 человек) — пациентки с ХГС и минимальной виремией (менее  $10^3$  коп/мл), 2-ая группа (49 человека) — больные ХГС и умеренной виремией ( $10^3$ - $10^5$  коп/мл). На данном этапе дополнительно было проведено сравнительное ультразвуковое исследование органов малого таза (107 человек) и диагностическая гистероскопия (80 человек). Данный этап завершен проведением клинко-лабораторных корреляций параметров ХГС с фактом развития ГПЭ.

На 2-м этапе проведено проспективное морфологическое и иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия методом «случай—контроль». Группы для данного этапа были сформированы в результате гистероскопии: 1-ая группа — больные ХГС с минимальной виремией и ГПЭ (28

человек), 2-ая группа — больные ХГС с умеренной вирусемией и ГПЭ (32 человека) и контрольная группа — женщины без ХГС с ГПЭ (60 человек). Второй этап также завершен проведением корреляционного анализа клинико-лабораторных и вирусологических параметров ХГС с морфологическими признаками ГПЭ.

Реализация поставленных в работе задач осуществлялась с помощью комплекса современных клинико-лабораторных, вирусологических и инструментальных методов исследования, подробно описанных во 2-й главе «Объект и методы исследования». Выявление и количественное определение РНК ВГС в ткани эндометрия проводилось впервые с использованием наборов реагентов производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, «АмплиСенс HCV/HBV/HIV-FL», «АмплиСенс HCV-монитор-FL». Для описания результатов использовались действующие классификации: биохимической активности ХГС и уровня вирусемии (Конгресс гастроэнтерологов, Лос-Анджелес, США, 1994 г.); гиперпластических процессов в эндометрии (МКБ-10, 1995 г.).

Медиана возраста пациенток с ХГС 1-ой и 2-ой группы на первом этапе исследования составила: 35,0 (31,0÷38,0) лет и 33,0 (29,25÷36,0) лет соответственно;  $p > 0,05$ . Среди исследуемых женщин с ХГС преобладали жительницы города (86,9%), с высшим образованием (64,5%), состоящие в зарегистрированном браке (69,1%). При этом удельный вес данной категории женщин не отличался в группах сравнения;  $p > 0,05$ . Продолжительность ХГС к началу исследования у женщин 1-й группы составила 4,5 (2,0÷9,0) лет, для 2-й группы — 3,0 (1,0÷6,0) лет, без достоверных отличий;  $p > 0,05$ .

Анализ жалоб со стороны органов пищеварения выявил их наличие в 51,7% случаев у больных ХГС с минимальной вирусемией и в 81,6% — у пациенток с ХГС и умеренной вирусемией. Преимущественно исследуемые пациентки отмечали жалобы на боли (тяжесть) в правом подреберье, которые достоверно чаще отмечалась во 2-й группе (ХГС с умеренной вирусемией) по сравнению с 1-й группой (ХГС с минимальной вирусемией): 61,2% и 32,8% соответственно;  $p = 0,002$ . У 97,2% исследуемых пациенток с ХГС были отмечены различные «гинекологические» жалобы. Среди жалоб со стороны репродуктивной системы



превалировали жалобы на обильные менструации (24,1% — в 1-й группе и 22,4% — во 2-й группе;  $p > 0,05$ ) и на болезненные менструации (55,2% — в 1-й группе и 42,9% — во 2-й группе;  $p > 0,05$ ). Также 4,7% пациенток предъявляли жалобы со стороны органов сердечно-сосудистой системы, 2,8% — со стороны органов дыхания и 1,9% — со стороны мочевыделительной системы, без достоверных отличий в группах исследования;  $p > 0,05$ .

Несмотря на обильное количество «гинекологических» жалоб, наличие дисменореи у женщин с ХГС, ГПЭ были верифицированы ранее лишь у 17,2% пациенток 1-й группы и 24,5% — 2-й группы;  $p > 0,05$ . Этот факт обуславливал необходимость более детального исследования влияния вируса гепатита С на уровень половых гормонов (эстрадиол, прогестерон) и развитие пролиферативных процессов в эндометрии как его возможного внепеченочного проявления.

При объективном осмотре лишь у 3-х человек (6,1%) из группы ХГС с умеренной вирусемией кожный покров был субиктеричный. Геморрагический синдром в виде кровоточивости десен был выявлен у 2% пациенток с ХГС. У 6,9% пациенток 1-й группы и у 10,2% — 2-й группы выявлялась 1 степень увеличения щитовидной железы, без достоверных отличий;  $p > 0,05$ . Следует также отметить превалирование женщин с ожирением: 25,9 (21,2÷29,2) кг/м<sup>2</sup> — в 1-й группе и 25,2 (21,6÷30,7) кг/м<sup>2</sup> — во 2-й группе исследования. Данный факт, очевидно, соответствует патогенетическим особенностям ХГС, проявляющимся наличием сопутствующего стеатоза и стеатогепатита [26].

По данным анализа жалоб, анамнеза и объективного осмотра, внепеченочные синдромы наблюдались в 85,9% случаев. И если некоторые из них (хронический панкреатит, аутоиммунной тиреоидит, хронические гломерулонефрит) ранее в литературе были описаны как внепеченочные проявления [3; 37; 43], то патологические симптомы со стороны репродуктивных органов (69,1%) в том числе ГПЭ, как правило трактовались как сопутствующие гинекологические заболевания.

При анализе *лабораторных параметров* у исследуемых пациенток репродуктивного возраста с хроническим гепатитом С в ОАК было выявлено

незначительное снижение гемоглобина при умеренной виремии, с достоверным отличием от пациенток с ХГС и минимальной виремией: 118,0 (112,0÷123,0) г/л и 133,0 (126,0÷144,0) г/л соответственно;  $p=0,013$ . Остальные показатели не выходили за пределы референсных. Однако во 2-й группе наблюдался более высокий уровень лейкоцитов с достоверным отличием по сравнению с 1-й группой: 8,0 (6,4÷8,7)×10<sup>9</sup>/л, и 6,3 (5,2÷8)×10<sup>9</sup>/л соответственно;  $p=0,013$ ; и более низкие показатели тромбоцитов: 225,0 (190,5÷271,0)×10<sup>9</sup>/л и 179,0 (150,0÷208,0)×10<sup>9</sup>/л соответственно;  $p=0,001$ .

В биохимическом анализе у больных ХГС с умеренной виремией было выявлено повышение АСТ до 45,0 (26,25÷67,47) Е/л и АЛТ до 50,9 (24,97÷79,5) Е/л, с достоверным отличием от пациенток с ХГС и минимальной виремией: 25,8 (16,0÷30,0) Е/л и 21,1 (12,4÷38,3) Е/л соответственно;  $p<0,05$ . Повышение ГГТП отмечалось в обеих группах: 56,0 (32,0÷86,0) Е/л — в группе с минимальной виремией и 98,0 (45,0÷136,0) Е/л — в группе с умеренной виремией, с достоверным превалированием,  $p=0,026$ . Достоверные отличия ( $p=0,001$ ) между группами исследования также наблюдались по уровню щелочной фосфатазы, которая составляла: 77,0 (67,0÷86,75) Е/л — в 1-й группе и 120,0 (86,0÷236,0) Е/л — во 2-й группе, показатели которой, однако, не выходили за пределы референсных значений. Данные результаты подтверждают тенденцию к развитию внутрипеченочного холестаза у пациенток с ХГС, прогрессирующую с увеличением виремии. Уровень общего белка не выходил за пределы референсных значений и достоверно не отличался в группах исследования: 73,0 (69,1÷79,2) г/л — у пациенток с ХГС и минимальной виремией и 72,4 (68,0÷76,1) г/л — у пациенток с ХГС и умеренной виремией,  $p>0,05$ . При этом, у больных ХГС с умеренной виремией было выявлено снижение альбумина (34,7 (31,7÷37,2) г/л) и повышение гамма-глобулина (13,9 (11,6÷15,9) г/л), что и характерно для нарушения белково-синтетической функции печени при ХГС.

При анализе свёртывающей способности крови было выявлено достоверное снижение показателя ПТИ во 2-й группе с достоверным отличием по сравнению с

1-й группой: 83,0 (77,9÷91,1)% и 98,4 (92,7÷104,6)% соответственно;  $p=0,001$ . Остальные показатели не выходили за пределы референсных.

При анализе медиан лабораторных показателей отличий от референсных значений ТТГ, АТ-ТПО у пациенток с ХГС не было выявлено. Так, медиана уровня тиреотропного гормона составила: 2,32 (1,61÷3,2) мЕ/л — в группе ХГС с минимальной виремией и 1,81 (1,16÷2,86) мЕ/л — в группе ХГС с умеренной виремией, без достоверных отличий,  $p>0,05$ . Медиана уровня АТ-ТПО была: 17,33 (2,11÷28,5) мЕ/мл — в группе ХГС с минимальной виремией и 31,0 (6,1÷51,0) мЕ/мл — в группе ХГС с умеренной виремией, но также без достоверных отличий;  $p>0,05$ . Тем не менее у 34,6% пациенток с ХГС и умеренной виремией наблюдалось превышение АТ-ТПО, что свидетельствовало о возможном внепеченочном поражении щитовидной железы у данной категории женщин.

Учитывая выявленную диспротеинемию со снижением уровня альбуминов и известную роль гиперэстрогемии и гипопрогестеронемии в развитии ГПЭ, было проведено исследование данных гормонов. Результаты данного анализа продемонстрировали повышение эстрадиола в лютеиновую фазу у пациенток с ХГС и минимальной виремией и в большей степени — у пациенток с ХГС и умеренной виремией: 246,0 (227,0÷282,0) и 367,0 (197,0÷459,5) соответственно;  $p=0,010$ . Результаты исследования гормонального профиля у пациенток репродуктивного возраста с ХГС свидетельствуют о нарушении барьерной функции печени, нарастающей по мере увеличения виремии и проявляющимся гиперэстрогемией.

Особое внимание было уделено вирусологическому обследованию пациенток с ХГС репродуктивного возраста. Методом ПЦР определялся уровень виремии ХГС, который составил 101,5 (100,0÷170,0) коп/мл для 1-й группы и 100000,0 (17500,0÷180000,0) коп/мл — для 2-й группы с достоверным отличием;  $p=0,001$ . При генотипировании было выявлено преобладание женщин репродуктивного возраста с 3а генотипом: 22,4% в 1-й группе и 49% — во 2-й

группе, который, однако, по эпидемиологическим данными является вторым по распространенности в Уральском федеральном округе и составляет 48% [51].

При дальнейшем ультразвуковом исследовании 107-ми женщин репродуктивного возраста с ХГС общей группы различные заболевания органов малого таза были выявлены в 81,3% случаях, что превышает соответствующие общепопуляционные параметры (60-65%) [7]. При анализе структуры гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста с ХГС обращало внимание превалирование заболеваний эндометрия (44,9%), среди которых преобладали гиперпластические процессы (40,2%); и лишь у 2,9% были выявлены ультразвуковые признаки хронического эндометрита, что, напротив, было значительно ниже соответствующих показателей в общей популяции женщин [7; 87]. Следует также отметить, что и количество женщин с ГПЭ на фоне хронического эндометрита не превышало 2,3%. В структуре ГПЭ преобладала железистая гиперплазия (20,9%). Ни у одной пациентки репродуктивного возраста с ХГС не было выявлено ультразвуковых признаков аденоматозной гиперплазии эндометрия. Следует подчеркнуть, что в группе больных ХГС с умеренной виремией количество женщин с ГПЭ было достоверно выше по сравнению с группой ХГС и минимальной виремией: 34,5% и 46,9% соответственно;  $p=0,036$ .

Выявленные при ультразвуковом скрининге особенности заболеваний эндометрия у женщин репродуктивного возраста с ХГС диктовали необходимость более глубокого изучения структурных изменений эндометрия, в связи с чем и была проведена диагностическая гистероскопия у 80-ти пациенток с ХГС на 10-18 день менструального цикла. Различные изменения в эндометрии по данным диагностической гистероскопии были выявлены у 74-х человек (92,5%) из 80-ти пациенток общей группы с ХГС. В структуре заболеваний эндометрия преобладали гиперпластические процессы в эндометрии (60 чел., 75,0%), что на 40,9% больше, чем при ультразвуковом исследовании. То есть, по данным гистероскопии гиперпластические процессы в эндометрии были верифицированы даже в тех случаях, в которых это не было сделано по данным ультразвукового скрининга. В структуре ГПЭ по данным гистероскопии у 56,7% (34 чел.) была

отмечена железистая гиперплазия, у 43,3% (26 чел.) — полипы эндометрия. В 10,0% случаев (6 чел.) ГПЭ сочетались с аденомиозом, в 13,5% случаев (8 чел.) — с хроническим эндометритом. Как и при ультразвуковом скрининге, аденоматозная гиперплазия верифицирована не была. Следует подчеркнуть, что также, как и при ультразвуковом исследовании по данным гистероскопии ГПЭ преобладали у больных ХГС с умеренной вирусемией: 60,9% и 94,1% соответственно;  $p=0,014$ .

Таким образом, результаты гистероскопического исследования подтвердили высокий удельный вес гиперпластических процессов в эндометрии (75,0%) у пациенток с ХГС репродуктивного возраста и позволили верифицировать новые случаи ГПЭ, которые не были диагностированы при ультразвуковом исследовании, а также уточнить их структуру. Значительно большая частота выявления ГПЭ при гистероскопии по сравнению с ультразвуковым исследованием у пациенток с ХГС, свидетельствуют о том, что УЗИ является недостаточным для верификации часто встречающихся у данной категории женщин ГПЭ, что обуславливает необходимость проведения диагностической гистероскопии у пациенток репродуктивного возраста с ХГС.

Учитывая способность вируса гепатита С являться триггером пролиферативных процессов в различных тканях [12; 46], у 35-ти пациенток из 60-ти с ХГС и ранее выявленной ГПЭ при гистероскопии параллельно с уровнем вирусемии методом ПЦР определялась вирусная нагрузка в ткани эндометрия. По результатам ПЦР-исследования ткани эндометрия у 42,9% пациенток (15 человек из 35 человек) обнаружен геном вируса гепатита С. Медиана вирусной нагрузки в эндометрии составила 1271,0 (601,0÷9179,0) коп./мл. Несмотря на ожидаемую низкую вирусную нагрузку в ткани эндометрия по сравнению с вирусемией, у 3-х пациенток из 35-ти (8,7%) была обнаружена детектируемая вирусная нагрузка при отрицательной вирусемии (5,8%) или уровень тканевой репликации ВГС был выше по сравнению с уровнем вирусемии (2,9%), что исключало контаминацию вирусом из менструальной крови и доказывало возможность его репликации в тканевом депо эндометрия.

Для выявления клинико-патогенетического значения ХГС в развитии гиперпластических процессов в эндометрии проведен корреляционный анализ между клинико-лабораторными параметрами ХГС и фактом развития ГПЭ. При корреляционном анализе биохимических параметров в группе ХГС и умеренной виремией выявлена достоверная положительная корреляционная связь уровня АЛТ с фактом наличия ГПЭ ( $r=0,497$ ,  $p=0,038$ ). При корреляционном анализе была выявлена достоверная положительная связь как между уровнем вирусной нагрузки в крови и эндометрии и уровнем эстрогенемии ( $r=0,873$ ,  $r=0,798$ ,  $p<0,05$ ), так и между уровнем вирусной нагрузки в крови и эндометрии и фактом наличия гиперпластических процессов в эндометрии ( $r=0,540$ ,  $r=0,620$ ,  $p<0,05$ ).

Обнаружение вирусной нагрузки в эндометрии наряду с установленной гиперэстрогенемией у пациенток с ХГС и установленные корреляционные связи между клинико-лабораторными параметрами ХГС и фактом наличия ГПЭ послужило основанием для углубленного обзорного морфологического и иммуногистохимического исследования срезов эндометрия. Морфологическое исследование срезов эндометрия выявило что морфологическая картина эндометрия у 46,7% пациенток с ХГС (28 чел. из 60-ти чел.), взятого на 15-18 день менструального цикла, не соответствовала ранней стадии фазы секреции: отсутствовали характерная для данной фазы извилистость, расширение просвета и субнуклеарная вакуолизация призматического эпителия желез; отмечались митозы в эпителии желез. Данная гистологическая картина эндометрия была характерна для поздней стадии фазы пролиферации, что свидетельствовало об увеличении продолжительности пролиферативной фазы цикла. Особенностью выявленных изменений эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с ХГС была его очаговость (100%). По данным обзорного морфологического исследования в 32,1% и 43,7% случаев в 1-й и 2-й группе соответственно была выявлена очаговая простая железистая гиперплазия эндометрия с наличием крупных и кистозно расширенных желез, что достоверно отличалось от группы контроля (женщин с ГПЭ без ХГС): 25,0%;  $p=0,036$  и  $p=0,028$  соответственно. Полипы эндометрия различной структуры были выявлены всего у 22-х женщин с ХГС (36,7%). При этом отмечено наличие фиброзного компонента в строме

полипов и выраженный фиброз стенок артерий ножек полипов, что свидетельствовало о длительном их существовании. Количество пациенток с сочетанием пролиферативных процессов и воспалением (18,3% в общей группе с ХГС), нарастало по мере увеличения виремии: 14,2% в 1-й группе и 21,9% — во второй группе соответственно;  $p=0,036$ . Таким образом, особенности структурных изменений в эндометрии, выявленные при обзорном морфологическом исследовании у пациенток репродуктивного возраста с ХГС, свидетельствуют о наличии воспалительных и пролиферативных процессов, которые с учетом детектируемой внутритканевой вирусной нагрузкой, вероятно, были связаны с непосредственным воздействием вируса гепатита С.

При иммуногистохимическом исследовании парафиновых срезов было обращено внимание на уровень экспрессии рецепторов как ER $\alpha$ , так и PR, которые преобладали в железах эндометрия, что и характерно для пролиферативных заболеваний эндометрия [2]. Так, параметр ER $\alpha$ /PR составил в 1-й группе – 0,39 в строме и 0,87 в железах;  $p=0,032$ ; во 2-й группе — 0,65 в строме и 0,91 в железах;  $p=0,028$ . Данный факт, очевидно, свидетельствует об изменениях в рецепторном аппарате эндометрия, приводящих к уменьшению восприимчивости к экзогенному гормональному воздействию. При анализе иммуногистохимических показателей маркера Ki-67, свидетельствующего о степени пролиферативных процессов в эндометрии, выявлено, что повышенная его экспрессия преобладала в эпителии желез, а не в строме; причем экспрессия нарастала при увеличении виремии: 24,4 (13,0÷48,0) — в 1-й группе; 53,0 (7,0÷80,0) — во 2-й группе; 18,2 (12,0÷28,0) — в контрольной группе. Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования срезов эндометрия пациенток репродуктивного возраста с ХГС подтвердили роль гормонального дисбаланса в возникновении гиперпластических процессов в эндометрии.

У пациенток репродуктивного возраста с ХГС для подтверждения этиопатогенетической роли ХГС в развитии гиперпластических процессов в эндометрии был дополнительно проведен корреляционный анализ между клиничко-лабораторными, в том числе вирусологическими, показателями ХГС и морфологическими параметрами эндометрия. Выявлена достоверная

положительная корреляционная зависимость между продолжительностью ХГС и фактом развития гиперпластических процессов в эндометрии в 1-й и во 2-й группах исследования;  $r=0,420$  и  $r=0,091$ ,  $p=0,021$  и  $p=0,034$  соответственно.

При корреляционном анализе между клинико-лабораторными параметрами ХГС и характером гиперпластических процессов в эндометрии по данным морфологического исследования была выявлена достоверная положительная корреляционная связь между продолжительностью ХГС и наличием железистой ГПЭ в 1-й группе ( $r = 0,585$ ,  $p=0,028$ ); достоверная положительная корреляционная связь между уровнем АСТ и наличием полипов в эндометрии у пациенток 1-й группы ( $r = 0,250$ ,  $p=0,007$ ) и между уровнем АЛТ и наличием железистой гиперплазией - во 2-й группе ( $r = 0,196$ ,  $p=0,003$ ). При корреляционном анализе вирусологических параметров ХГС и характером гиперпластических процессов в эндометрии по данным морфологического исследования выявлена достоверная положительная корреляционная связь между вирусной нагрузкой в сыворотке крови и наличием полипов в эндометрии у пациенток 1-й группы ( $r=0,007$ ,  $p=0,012$ ), а также между вирусной нагрузкой как в крови, так и в эндометрии, и наличием железистой ГПЭ — во 2-й группе ( $r=0,417$ ,  $p=0,010$  и  $r=0,003$ ,  $p= 0,006$  соответственно).

При корреляционном анализе вирусологических параметров ХГС и иммуногистохимических маркеров была выявлена достоверная связь вирусной нагрузки в эндометрии с маркером пролиферации Ki 67 в железах эндометрия:  $r = 0,106$ ,  $p=0,046$  — в 1-й группе и  $r = 0,049$ ,  $p=0,006$  — во 2-й группе исследования.

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии достоверных корреляций между основными клинико-лабораторными и вирусологическими параметрами ХГС и фактом наличия ГПЭ. У женщин репродуктивного возраста с ХГС чаще, чем в общей популяции, обнаруживаются «гинекологические» жалобы, заболевания органов малого таза с преобладанием ГПЭ, что обуславливает необходимость включения в диагностический стандарт ультразвукового и гистероскопического исследования. Для пациенток репродуктивного возраста с ХГС характерна гиперэстрогемия, которая возрастает по мере увеличения виремии и является известным патогенетическим



фактом развития ГПЭ. Доказанная в процессе исследования детектируемая вирусная нагрузка у женщин репродуктивного возраста с ХГС свидетельствует о непосредственном влиянии вируса гепатита С на развитие пролиферативных процессов в эндометрии, что дает основание рассматривать ГПЭ как внепеченочное проявление заболевания.

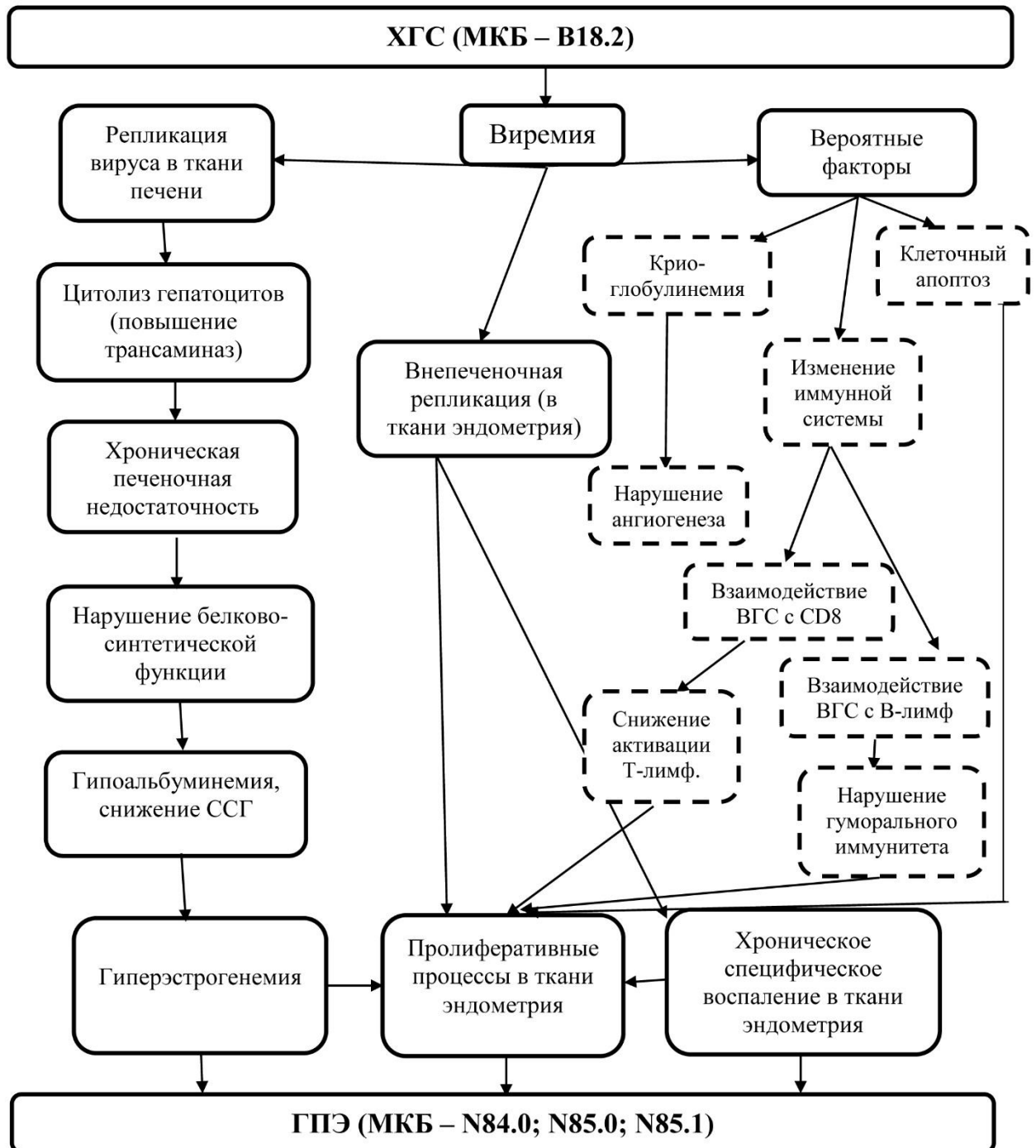


Рисунок 18 — Этиопатогенетическая роль ХГС в развитии ГПЭ

## ВЫВОДЫ

1. В структуре клинических проявлений у пациенток репродуктивного возраста с ХГС в 85,9% случаев отмечаются внепеченочные синдромы, среди которых преобладают патологические симптомы со стороны репродуктивных органов (69,1%).

2. У 46,7% пациенток репродуктивного возраста с ХГС определяется гиперэстрогемия, которая нарастает по мере увеличения уровня вирусии: с 246,0 (227,0÷282,0) пмоль/л — при минимальной вирусии до 367,0 (197,0÷459,5) пмоль/л — при умеренной вирусии;  $p=0,010$ .

3. У пациенток репродуктивного возраста с ХГС отмечается достоверная корреляционная связь между показателями трансаминаз (АСТ, АЛТ), вирусией и наличием ГПЭ ( $r=0,497$ ,  $r=0,873$ ,  $r=0,235$ ,  $p<0,05$ ), которые определяются в 75,0% случаев.

4. У пациенток с ХГС в 42,9% имеется детектируемая вирусная нагрузка в ткани эндометрия (1271,0 (601,0÷9179,0) коп/мл), из них у 13,3% — при отрицательной вирусии и у 6,7% — при более высоком уровне тканевой репликации ВГС по сравнению с уровнем вирусии, что исключает контаминацию вирусом из менструальной крови.

5. По данным морфологического и иммуногистохимического исследований у всех пациенток репродуктивного возраста с ХГС (100%) имеются очаговые изменения эндометрия и повышение экспрессии маркера пролиферации Ki-67: 24,4 (13,0÷48,0) — у пациенток с ХГС и минимальной вирусией и 53,0 (7,0÷80,0) — у пациенток с ХГС и умеренной вирусией, которое коррелирует с вирусной нагрузкой в эндометрии ( $r=0,417$ ,  $p=0,010$  и  $r = 0,049$ ,  $p=0,006$ , соответственно).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Ведение пациенток репродуктивного возраста с ХГС целесообразно проводить совместно с акушером-гинекологом.
2. В комплекс обследования пациенток репродуктивного возраста с ХГС рекомендовано включение дополнительного анализа уровня половых гормонов в крови.
3. Для успешного лечения ХГС у женщин репродуктивного возраста обоснована противовирусная терапия даже при минимальной или не детектируемой виремии, но при наличии вирусной нагрузки в ткани эндометрия.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТ-ТПО	антитела к тиреоидпептидазе
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВГС	вирус гепатита С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ГПЭ	гиперпластические процессы в эндометрии
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГХ	иммуногистохимический
ИМТ	индекс массы тела
ИПФР	инсулиноподобный фактор роста
ИФА	иммуноферментный анализ
ЛГ	лютеинизирующий гормон
МКБ	международная классификации болезней
МНО	международное нормализованное отношение
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ПВТ	противовирусная терапия
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РИНЦ	российский индекс научного цитирования
РНК	рибонуклеиновая кислота
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТТГ	тиреотропный гормон

ТФР	трансформирующий фактор роста
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФР	фактор риска
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХГС	хронический гепатит С
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ЭФР	эпидермальный фактор роста
ANA (antinuclear antibody)	антинуклеарные антитела
anti-LKM1 (liver kidney microsomal type 1 antibodies)	антитела к микросомальной фракции печени
anti-SMA (anti-smooth muscle antibodies)	антигладкомышечные антитела
ER $\alpha$ (estrogen receptor alpha)	эстрогеновые рецепторы альфа
Ki-67	антиген идентифицированное моноклональное антитело Ki-67
NHANES (National Health and Nutrition Examination Surve)	национальная программа контроля за здоровьем и питанием
PR (progesterone receptor)	прогестероновый рецептор

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян, Н.А. Комплексная диагностика состояния эндометрия у женщин с бесплодием и внутриматочной патологией с использованием иммуногистохимических маркеров / Н.А.Арутюнян, Т.А.Джибладзе, В.М.Зуев // Гинекология.-2015.-№3.-С.93-96.
2. Арутюнян, Н.А. Роль определения иммуногистохимических маркеров эндометрия у женщин с бесплодием и гиперплазией эндометрия / Н.А. Арутюнян, Т.А.Джибладзе // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева.-№ 4.-2015.- С.27-28.
3. Байкова, Т.А. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения / Т.А.Байкова, Т.Н.Лапаткина // Терапевтический архив.—2013.—№ 4.—С.106—107.
4. Барамзина, С.В. Клинико-эпидемиологическая и молекулярно-генетическая характеристика гепатита С у больных, проживающих на Севере Волго-Вятского региона / С.В.Барамзина // Медицинский альманах.-2013.-№2.- С.83-86.
5. Бацких, С.Н. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный» / С.Н.Бацких, С.В.Морозов, В.П.Чуланов // Терапевтический архив.-2012.-№11.- С.1-7.
6. Белополюская, М.А. Хронические вирусные гепатиты В и С у беременных женщин / М.А.Белополюская, Т.В.Волокобинская, С.Л.Фирсов // ВИЧ – инфекция и иммуносупрессии.–2013.-№5.-С.40-50.
7. Бирючкова, О.А. Оптимизация дифференциальной диагностики степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста / О.А. Бирючкова, О.П. Виноградова, А.Ф. Штах // Известия ВУЗов. Поволжский регион.–2017.-№1.-С.57-65. – (Сер. Медицинские науки).

8. Буеверов, А.О. Хронический гепатит С и онкогематологические заболевания / О.А. Буеверов, П.О. Богомолов // Клиническая онкогематология.-2014.-№1.-С.86-91.
9. Булатова, И.А. Полиморфизм rs1001179 гена каталазы и оксидантный стресс у больных хроническим гепатитом С и язвенным колитом / И.А. Булатова, Ю.И. Третьякова, В.В. Щёкотов // Терапевтический архив.-2015.-№8.-С.49-53.
10. Булыгин, В.Г. Ферменты плазмы крови и ткани печени у детей в зависимости от стадии хронизации вирусного гепатита С / В.Г.Булыгин // Клиническая лабораторная диагностика.-2013.-№6.-С.13-16.
11. Волкова, Е.Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия / Е.Ю. Волкова, И.Е. Корнеева, Е.С. Силантьева // Проблемы репродукции.-2012.-№2.-С.57-62.
12. Гордовская, Н.Б. Криоглобулинемический васкулит с поражением почек, ассоциированный с вирусом гепатита С: современные возможности лечения / Н.Б. Гордовская, Л.В. Козловская, С.Ю. Милованова // Терапевтический архив.-2013.-№6.-С.78 – 84.
13. Гребенникова Э.К. Современные возможности диагностики пролиферативных процессов эндометрия [Электронный ресурс]/ Э.К. Гребенникова, В.Б. Цхай, А.И. Пашов // Медицина и образование в Сибири.-2012.-№1.-Режим доступа: <http://cyberleninka.ru>.
14. Гребенникова, Э.К. Вопросы этиологии, патогенеза и факторы риска пролиферативных процессов эндометрия / Э.К. Гребенникова, В.Б. Цхай, А.И. Пашов // Мать и дитя в Кузбассе.-2012.-№2.-С.3-7.
15. Громова, А.В. Состояние репродуктивного здоровья девушек - подростков с вирусными гепатитами в Республике Дагестан: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ А. В. Громова.- М., 2011.-17 с.
16. Давидович, Н.В. Иммуный ответ при вирусном гепатите С: ведущая роль натуральных киллеров / Н.В. Давидович, Н.В. Соловьёва // Вестник Северного (Арктического) федерального университета.- 2015.-№1.- С.68-78. (Сер. Естественные науки).

17. Дворяковская, Г.М. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами / Г.М. Дворяковская, С.А. Ивлева, И.В. Дворяковский // Российский педиатрический журнал.—2013.—№ 2.—С.31—38.
18. Демакова, Н.А. Молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия / Н.А. Демакова, О.Б. Алтухова, С.П. Пахомов // Медицина. Фармация.-2014.-№4.- С.177-182.
19. Дерябин, П.Г. Гепатит С: современное состояние и перспективы / П.Г. Дерябин // Вопросы вирусологии.-2012.-№1.-С.91-103.
20. Дикарева, Л.В. Гиперпластические процессы миоэндометрия: особенности патогенеза и подходы к диагностике / Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварев, Ю.Ю. Уханова // Фундаментальные исследования.-2013.-№ 9.- С.182-187.
21. Дуданова, О.П. Хронический вирусный гепатит С: диагностика и особенности клинического течения: монография / О.П. Дуданова, О.И. Киселев. — Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2012. – 80 с.
22. Дудина, К.Р. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С / К.Р. Дудина, К.А. Царук, С.А. Шутько // Лечащий врач.—2013.—№10.—С.36—39.
23. Евплова, И.А. Современное состояние проблемы гепатита С: успехи в изучении и нерешенные вопросы / И.А. Евплова // Вестник ННГУ.-2012.-№2-3.- С.45-49.
24. Зубкин, М.Л. Хроническая HCV-инфекция: взгляд интерниста (I часть) / М.Л. Зубкин, В.И. Червинко, Ю.В. Овчинников // Терапевтический архив.- 2016.-№10.-С.105-113.
25. Зубкин, М.Л. Хроническая HCV-инфекция: взгляд интерниста (II часть) / М.Л. Зубкин, В.И. Червинко, Ю.В. Овчинников // Терапевтический архив.- 2016.-№11.-С.138-148.
26. Ивашкин, В.Т. Национальное руководство. Гастроэнтерология. Краткое издание/ В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, М.В. Маевская.- М.: ГЭОТАР-МЕД, 2015.- 480 с.



27. Ищенко, А.И. Современные подходы в диагностике и органосохраняющем лечении аденомиоза / А.И. Ищенко, Е.Н. Жуманова, А.Л. Ищенко // *Акушерство. Гинекология. Репродукция.*-2013.-№3.-С.30-34.
28. Карташова, М.А. Диагностика и лечение гиперпролиферативных процессов эндометрия у больных с микросателлитной нестабильностью и метилированием гена ESR: дис. ... канд. мед. наук / М.А.Карташова.-М., 2015.-179 с.
29. Козько, В.Н. Клинико-эпидемиологические особенности хронического гепатита С на современном этапе / В.Н. Козько, Н.В. Анцыферова, А.О. Соломенник // *Международный медицинский журнал.*-2013.-№4.-С.69-72.
30. Корой, П.В. Хронический гепатит С в практике гастроэнтеролога / П.В. Корой // *Вестник молодого ученого.*- 2016.-№ 3.- С.30-36.
31. Коротких, И.Н. Влияние ожирения на риск развития гиперпластических процессов эндометрия / И.Н. Коротких, В.Ю. Бригадирова, Э.В. Ходасевич // *Вестник новых медицинских технологий.*-2013.-№ 2.- С.92-94.
32. Корочкина, О.В. Оптимизация тактики ведения больных хроническим гепатитом С / О.В. Корочкина, А.М. Рюмин // *Эпидемиология и инфекционные болезни.*-2013.-№ 2.- С.24-27.
33. Косаговская, И.И. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи / И.И. Косаговская, Е.В. Волчкова // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* - 2013. - № 1. - С. 28-39.
34. Куценко, И.И. Состояние микроценоза полости матки у пациенток с простыми гиперплазиями эндометрия [Электронный ресурс] / И.И. Куценко, Э. Аракелян, И.О. Боровиков // *Современные проблемы науки и образования.*-2014.-№ 2.- Режим доступа: <http://science-education.ru>.
35. Леончик, И.Н. Криоглобулинемия как внепеченочное проявление хронического вирусного гепатита С/ И. Н. Леончик // *Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2016: сб. материалов 70-й междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной.* - Минск : БГМУ. - С. 675-679.

36. Лысенко, О.В. Факторы риска развития гиперпластических процессов и полипов эндометрия в разные возрастные периоды / О.В Лысенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета.-2014.-№3.-С.71-75.

37. Мазур, Л.П. Вирус-ассоциированное поражение щитовидной железы при вирусном гепатите С (обзор литературы и собственные данные) // МЭЖ.- 2014.- № 6.- Режим доступа : <http://cyberleninka.ru>.

38. Мальцева, Л.И. Хронический эндометрит в практике акушера-гинеколога / Л.И. Мальцева, Г.Р. Смолина, Р.И. Шарипова // Российский вестник акушера-гинеколога.-2015.-№5.-С.102-105.

39. Масякина, А.В. Диагностика и лечение доброкачественных гиперпластических заболеваний матки у женщин с эндокринно-обменными нарушениями / А.В. Масякина, Е.А. Кудрина // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева.-2015.-№3.- С.20-24.

40. Милованова, С.Ю. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с хроническим гепатитом С: значение в развитии внепеченочных проявлений, методы лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Ю.Милованова.-М., 2013.- 110 с.

41. Митьков, В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / В.В. Митьков.- М.: Видар-М, 2011.-712 с.

42. Михайлов, М.И. Сравнительная оценка распространенности инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С, среди лиц из разных групп высоким риском инфицирования / М.И. Михайлов, М.К. Мамедов, А.Э. Дадашева // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии.—2013.—№ 4.—С.44—48.

43. Мицура, В.М. Гепатит С вирусная инфекция (диагностика, структура клинических проявлений и исходов, молекулярно-генетические и иммунные механизмы патогенеза, лечение в современных условиях) [Электронный ресурс] : монография / В.М. Мицура, Е.В. Воропаев, С.В. Жаворонок. —Минск: Новое знание, 2014. — 302 с. — Режим доступа: <http://e.lanbook.com/book>.

44. Мицура, В.М. Мутагенный потенциал вируса гепатита С / В.М. Мицура, С.Б. Мельнов // Вестник Российской военно-медицинской академии.-2014.-№3.-С.49-52.

45. Моисеев, В.С. Внутренние болезни: учебник: в 2 т. / В.С. Моисеев, А.И. Мартынов, Н.А. Мухин. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2013. - Т.2. - 896 с.

46. Николаева, Л.И. Цирроз печени и гепатоклеточная карцинома у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С: эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты / Л.И. Николаева, Е.А. Лейбман, Г.В. Сапронов и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни.-2014.-№2.-С.40-51.

47. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" : приказ М-ва здравоохранения Рос. Федерации № 572н от 1 ноября 2012 г. с изменениями и дополнениями от 12 января 2016 г.- М., 2016.- 356с.

48. Омарова, М.Н. Анализ заболеваемости населения гепатитами В и С в Алматы и в некоторых районах за 2003–2014 гг. / М.Н. Омарова, Л.Ж. Оракбай, И.Х. Шуратов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.-2016.-№8.- С.392-397.

49. Орлова, С.Н. Актуальные проблемы распространения хронических гепатитов В и С: эпидемиология, взгляд пациентов и их окружения, мнение медработников и студентов: монография / С. Н. Орлова, О.В. Дудник. - Иваново: ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, 2014. – 88 с.

50. Пат. 2475742 Рос.Федерация Способ количественной морфологической оценки степени выраженности хронического эндометрита / В.В. Сидоренко, В.Г. Чикин, И.Б. Глуховец.- М., 2013.- 6 с.

51. Пименов, Н.Н. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Н.Н. Пименов, В.П. Чуланов, С.В. Комарова // Эпидемиология и инфекционные болезни.-2012.-№3.- С.4-10.

52. Плавинский, С.Л. Заболеваемость ВИЧ – инфекцией, ИППП и гепатитом С среди женщин–потребительниц инъекционных наркотиков, являющихся участницами программ снижения вреда/ С.Л. Плавинский, А.Н. Барина, К.М. Ерошина // ВИЧ – инфекция и иммуносупрессии.–2012.-№4.- С.89–94.

53. Проскурина, Т.Э. Особенности соматического анамнеза у больных с гиперпластическими процессами эндометрия / Т.Э. Проскурина, Ю.С. Хлызова // Молодежный инновационный вестник.-2012.-№1.-С.79-80.

54. Раськин, А.Л. Клинико-морфологические особенности гиперплазии эндометрия у женщин чувашской республики / А.Л. Раськин, Т.Л. Смирнова, Ю.А. Петров // Здоровоохранение Чувашии.-2014.-№1.- Режим доступа: <http://journal.giduv.com>.

55. Сахарова, Д.А. Клеточный иммунитет у больных хроническим вирусным гепатитом С / Д.А. Сахарова, Ю.А. Витковский, П.П. Терешков // Дальневосточный медицинский журнал.-2013.-№4.- С.21-24.

56. Семенов, С.И. Сравнительная характеристика иммунного статуса больных хроническими формами вирусных гепатитов В, С, D и здоровых лиц / С.И.Семенов, А.И.Федоров, С.С.Максимова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 2017.-№2.-С.92-97.

57. Сивова, Е.Н. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза пролиферативных процессов эндометрия / Е.Н. Сивова, А.И. Пашов, А.В. Букреев // Сибирское медицинское обозрение.-2015.-№1.-С.16-22.

58. Слюсарева, О.А. Дискутабельные вопросы диагностики гиперплазии эндометрия / О.А. Слюсарева // Вестник РУДН.-2013.-№5.- С.230-234.- (Сер. Медицина).

59. Станоевич, И.В. Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: патогенез, диагностика, лечение и профилактика: автореф. ... дис. д-ра мед. наук / И.В.Станоевич.- М.,2013.-48 с.

60. Трифонова, Г.Ф. Острый и хронический гепатит с в Российской Федерации в 1994-2013 гг. / Г.Ф. Трифонова, И.А. Левакова, Д.Д. Болсун // Инфекция и иммунитет.-2014.-№3.-С.267-274.

61. Унанян, А.Л. Хронический эндометрит и ВПЧ: тревожные новости / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Т.А. Демура. // Status Praesens.-2012.-№8.-С.23-26.

62. Федоров, Б.А. Состояние гормонально-метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С / Б.А. Федоров, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина // Медицинские науки. Фундаментальные исследования.-2011.-№2.-С.157-160.

63. Филипович, О.М. Особенности течения хронического вирусного гепатита С у беременных / О.М. Филипович, Н.И. Кузнецов // Казанский медицинский журнал.-2016.-№5.-С.716-720.

64. Хадарцева, К.А. Гистероскопия в оценке состояния эндометрия / К.А. Хадарцева, М.В. Панышина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.-2015.-№10.-С.830-833.

65. Чернышова, А.Л. Особенности гормонально-энергетического обмена у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Юнусова // Сибирский онкологический журнал.-2015.-№1.-С.5-12.

66. Чудинова, Е.Л. Перестройка гипофизарно-тиреоидного звена регуляции репродуктивной системы у женщин с хроническими вирусными гепатитами / Е.Л. Чудинова, Л.Ф. Шолохов, Л.И. Колесникова // Acta Biomedica Scientifica.-2012.-№2.- С. 63-66.

67. Чуланов, В.П. Эпидемиологический надзор за вирусными гепатитами. Система мониторинга вирусных гепатитов в Российской Федерации [Электронный ресурс] / В.П. Чуланов // Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru>.

68. Шапиевский, Б.М. Роль биомолекулярных маркеров в патогенезе гиперплазии эндометрия // Б.М. Шапиевский, Е.А. Павлова, С.Э. Аракелов // Вестник РУДН.-2013.-№5.- С.88-92. – (Сер. Медицина).

69. Шарафутдинова, Н.Х. Репродуктивное здоровье и поведение женщин по данным анкетирования и медицинских осмотров / Н.Х. Шарафутдинова, Г.Т. Мустафина, Д.Ф. Кандарова // Медицинский вестник Башкортостана.-2014.- №1.- С.17-21.
70. Шешукова, Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: клинико-морфологические аспекты, прогностические критерии развития, дифференцированный подход к лечению: автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ Н.А.Шешукова.- М., 2012.-46 с.
71. Шешукова, Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова // Акушерство. Гинекология. Репродукция.-2011.-№3.-С.10-15.
72. Шешукова, Н.А. Профилактика гиперпластических процессов эндометрия / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, Т.В. Овсянникова // Репродуктивная эндокринология.-2012.-№6.-С.18-22.
73. Шмагель, К.В. Причины активации Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С / К.В. Шмагель, Н.Г. Шмагель, Л.Б. Королевская // Терапевтический архив.-2016.- №11.-С.22-28.
74. Шолохов, Л.Ф. Ассоциативность нарушений менструального цикла и гормональной регуляции у женщин репродуктивного возраста с парентеральными хроническими вирусными гепатитами / Л.Ф. Шолохов, Е.Л. Диденко, БА. Федоров // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2011.-№5. – С.121-123.
75. Щукина, В.В. Смешанная криоглобулинемия в основе внепеченочных проявлений гепатита С / В.В. Щукина // Ученый XXI века.-2016.-№2-1.-С.23-25.
76. Ющук, Н.Д. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации / Н.Д. Ющук, О.О. Знойко, Е.В. Чесноков // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.-2013.-№2-69.-С.18-33.
77. Acaу, A. Assessment of the Frequency of Autoantibodies in Chronic Viral Hepatitis / A. Acaу, K. Demir, G. Asik // Pak. J. Med. Sci.-2015. –Vol.31.-P.150-154.

78. Afridi, S.Q. Molecular epidemiology and viral load of HCV in different regions of Punjab, Pakistan / S.Q. Afridi, M.M. Ali, F. Awan // *Virology Journal*.-2014.-Vol.11.-P.11-24.
79. Aghemo, A. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: from bench to bedside / A. Aghemo, M. Colombo // *Semin. Immunopathol.*-2013.-Vol. 35.-P.111–120.
80. Ahlén, G. Methods to Evaluate Novel Hepatitis C Virus Vaccines / G. Ahlén, L. Frelin // *Methods. Mol. Biol.*-2016.-Vol.1403.-P.221-244.
81. Ahmed, N.H. Female sex hormones pattern and Its relation to disease severity and treatment in pre- and postmenopausal patients with chronic hepatitis C virus (genotype 4) infection / N.H. Ahmed, T.B. El-Abaseri, H.F. El-Sayed // *Int. J. Chronic. Dis.*-2015.- Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
82. Aichele, P. Immunopathology or organ-specific autoimmunity as a consequence of virus infection. / P. Aichele, M.F. Bachmann, H. Hengartner // *Immunol. Rev.*-1996.- Vol. 152.-P.21–45.
83. Baskind, N.E. Hypothalamic-pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome / N.E. Baskind, A.H. Balen // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*-2016.-Vol.37.-P.80-97.
84. Bernabucci, V. The role played by gender in viral hepatitis / V. Bernabucci, E. Villa // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.*-2014.-Vol.244.-P.90-94.
85. Bhagat, V.H. Pancreatic lymphoma complicating early stage chronic hepatitis C / V.H. Bhagat, T. Sepe // *BMJ Case Rep.*-2017. Available at: <http://casereports.bmj.com>.
86. Bourdel, N. Sampling in atypical endometrial hyperplasia: Which method results in the lowest underestimation of endometrial cancer? A systematic review and meta analysis / N. Bourdel, P. Chauvet, E. Tognazza // *J. Minim. Invasive Gynecol.*-2016.-Vol.23 , № 5.-P.692-701.
87. Braun, M.M. Diagnosis and management of endometrial cancer / M.M. Braun, E.A. Overbeek-Wager, R.J. Grumbo // *Am. Fam. Physician.*-2016.-Vol.93, № 6.-P.468-474.

88. Burra, P. Liver abnormalities and endocrine diseases / P. Burra // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*-2013.-Vol.27, №4.-P.553-563.
89. Byun, J.M. Endometrial cancer arising from atypical complex hyperplasia: The significance in an endometrial biopsy and a diagnostic challenge / J.M. Byun, D.H. Jeong, Y.N. Kim // *Obstet. Gynecol. Sci.*-2015.-Vol.58, №6. -P.468-474.
90. Cacoub, P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection / P. Cacoub, C. Comarmond, F. Domont // *Ther Adv.Infect. Dis.*-2016.-Vol.3, №1.-P.3-14.
91. Capozzi, A. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach / A. Capozzi, G. Scambia, A. Pontecorvi // *Gynecol. Endocrinol.*-2015.-Vol.31, №7.-P.506-510.
92. Cărăuleanu, A. Clinico-epidemiological study of endometrial hyperplasia-- a risk factor for the development of endometrial carcinoma? / A. Cărăuleanu, I.A. Lupașcu, D.M. Cărăuleanu // *Rev. Med.Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*-2015.-Vol.119, №1.-P.154-161.
93. Chang, M.L. Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside / M.L. Chang // *World J. Gastroenterol.*-2016.-Vol.22, №4.-P.1461-1476.
94. Chen, X. Physiological and pathological angiogenesis in endometrium at the time of embryo implantation / X. Chen, G.C.W. Man, Y. Liu // *Am. J. Reprod. Immunol.*-2017.- Available at: <http://doi.org>.
95. Cobo, A. Viral screening of spent culture media and liquid nitrogen samples of oocytes and embryos from hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus chronically infected women undergoing in vitro fertilization cycles / A. Cobo, J. Bellver, M.J. de los Santos // *Fertil. Steril.*-2012.-Vol.97, №1.-P.74-78.
96. Cocoros, N. Screening for Hepatitis C as a Prevention Enhancement (SHAPE) for HIV: an integration pilot initiative in a Massachusetts County correctional facility / N. Cocoros, E. Nettle E, D. Church // *Public Health Rep.*-2014.-Vol.129, №1).-P.5-11.



97. Codes, L. Chronic hepatitis C and fibrosis: evidences for possible estrogen benefits / L. Codes, L. Matos, R. Paraná // *Braz. J. Infect. Dis.*-2007.-Vol.11, №3.-P.371-374.
98. Conca, P. Successful and Safe Long-Term Standard Antiviral Therapy in a Patient with "Explosive" Immune Response in Course of HCV-Related Liver Cirrhosis / P. Conca, G. Cafaro, A. De Renzo // *Int. J. Mol. Sci.*-2015.-Vol.16, №6.-P.14075-14085.
99. Corstjens, P.L. Saliva and viral infections / P.L. Corstjens, W.R. Abrams, D. Malamud // *Periodontol.*-2016.-Vol.70, №1.-P.93-110.
100. Danilowicz, K. Female hyperandrogenemia and normal serum levels of testosterone and sex hormone binding globulin / K. Danilowicz, O.D. Bruno, D. Mana // *Medicina (B Aires)*.-2014.-Vol.74, №5.-P.359-362.
101. Daw, M.A. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C infection in Libya: results from a national population based survey / M.A. Daw, A. El-Bouzedi // *BMC Infectious Diseases*.- 2014. Available at: <http://bmcinfectedis.biomedcentral.com>.
102. De Godoy Borges, P.C. Transvaginal ultrasonography and hysteroscopy as predictors of endometrial polyps in postmenopause / P.C. de Godoy Borges, R. Dias, R. Bonassi Machado e // *Womens. Health. (Lond Engl)*.-2015.-Vol.11, №1.-P.29-33.
103. Denniston, M.M. Chronic Hepatitis C Virus Infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010 / M.M. Denniston, R.B. Jiles, J. Drobeniuc // *Annals of Internal. Medicine*.-2014.-Vol.160, №5.-P.293-300.
104. Devaux, A. Hepatitis C virus detection in follicular fluid and culture media from HCV+ women, and viral risk during IVF procedures / A. Devaux, V. Soula, C. Sifer // *Hum Reprod.*-2003.-Vol.18, №11.-P.2342-2349.
105. Devyatova, E.A. Predicting of successful implantation at IVF cycles / E.A. Devyatova, K.A. Tsaturova, E.V. Vartanyan // *Gynecol. Endocrinol.*-2016.-№ Vol.32, №2.-P.27-29.

106. Doycheva, I. Increasing Burden of Chronic Liver Disease Among Adolescents and Young Adults in the USA: A Silent Epidemic / I. Doycheva, K.D. Watt, G. Rifai // *Dig. Dis. Sci.*—2017.-Vol.62, №5.-P.1373-1380.

107. Douam, F. Specialization of Hepatitis C Virus Envelope Glycoproteins for B Lymphocytes in Chronically Infected Patients / F. Douam, L.M. Bobay, G. Maurin // *J. Virol.*-2015.-Vol.90,№2.-P.992-1008.

108. Ducarme, G. Primary biliary cirrhosis and pregnancy / G. Ducarme, J. Bernuau, D. Luton // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*-2014.-Vol.43,№5.-P.335-341.

109. Elfayomy, A.K. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor and increased microvascular density in women with endometrial hyperplasia: a possible relationship with uterine natural killer cells / A.K. Elfayomy, S.M. Almasry, G.M. Attia // *Rom. J. Morphol. Embryol.*-2015.-Vol.56,№2.-P.725-734.

110. Englert, Y. Impaired ovarian stimulation during in vitro fertilization in women who are seropositive for hepatitis C virus and seronegative for human immunodeficiency virus / Y. Englert, E. Moens, A.S. Vannin // *Fertil. Steril.*-2007.—Vol.88,№3.—P.607-611.

111. Farid, C. Frequency of FOXP3+ Regulatory T-cells in the Blood of Chronic Hepatitis C Patients with Immune Mediated Skin Manifestations; Relationship to Hepatic Condition and Viral Load / C. Farid, W.E. Sheikh, R. Swelem // *Clin. Lab.*-2016.- Vol.62,№12.-P.2339-2348.

112. Fiorino, S. Tensegrity Model Hypothesis: May This Paradigm Be Useful to Explain Hepatic and Pancreatic Carcinogenesis in Patients with Persistent Hepatitis B or Hepatitis C Virus Infection? /S. Fiorino, L. Bacchi-Reggiani, L. Pontoriero // *Journal of the Pancreas.*-2014.-Vol.15, №2 .-P.151-164.

113. Fox, H. The endometrial hyperplasia and their relationship to endometrial neoplasia / H. Fox, C.H. Buckley // *Histopathology.*—2012.—Vol.6.—P.493-510.

114. Gane, E. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) infection disease burden - volume 2 / E.Gane, D. Kershenobich, C. Seguin-Devaux // *J. Viral. Hepat.*-2015.- Vol.1.—P.46-73.

115. Garolla, A. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV / A. Garolla, D. Pizzol, A. Bertoldo // *J. Reprod. Immunol.*-2013.-Vol.100,№1.-P.20-29.
116. Gaudieri, S. Innate and adaptive immunity shape circulating HCV strains / S. Gaudieri, M. Lucas // *Nat. Genet.*-2017.-Vol.49,№5.-P.657-658.
117. Giard, J.M. Women with Cirrhosis: Prevalence, Natural History, and Management / J.M. Giard, N.A. Terrault // *Gastroenterol. Clin. North. Am.*-2016.-Vol.45,№2.-P.345-358.
118. Gill, K. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver / K. Gill, H. Ghazinian, R. Manch // *Hepatol. Int.*-2016.-Vol.10,№3.-P.415-423.
119. Giugliano, S. Hepatitis C Virus Sensing by Human Trophoblasts Induces Innate Immune Responses and Recruitment of Maternal NK Cells: Potential Implications for Limiting Vertical Transmission / S. Giugliano, M.G. Petroff, B.D. Warren // *J. Immunol.*-2015.-Vol.195,№8.-P.3737-3747.
120. Gomes, R.C. Hyperprolactinemia changes the sulfated glycosaminoglycan amount on the murine uterus during the estrous cycle / R.C. Gomes, G.C. Maioral, C. Verna // *Fertil. Steril.*-2013.-Vol.100,(№5).-P.1419-1427.
121. Goyal, L.D. HCV and pregnancy: prevalence, risk factors, and pregnancy outcome in north Indian population: a case-control study / L.D. Goyal, S. Kaur, N. Jindal // *J. Obstet. Gynaecol. India.*-2014.- Vol.64,№5.-P.332-336.
122. Guedes-Martins, L. Reference ranges for uterine artery pulsatility index during the menstrual cycle: a cross-sectional study / L. Guedes-Martins, R. Gaio, J. Saraiva // *PLoS One.*-2015.-Vol.10,№3.- Available at: <http://journals.plos.org>.
123. Guo, G. The development of endometrial hyperplasia in aged PD-1-deficient female mice / G. Guo, H. Li, D. Cao // *Diagn. Pathol.*-2014.-Vol.9,№1.-P.1-9.
124. Hammond, G.L. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action / G.L. Hammond // *J. Endocrinol.*-2016.-Vol.230, №1.-P.13-25.
125. Heidrich, B. Frequent detection of HCV RNA and HCVcoreAg in stool of patients with chronic hepatitis C / B. Heidrich, E. Steinmann, I. Plumeier // *J. Clin. Virol.*-2016.-Vol.80.-P.1-7.

126. Huang, P. Hepatitis C virus infection and risk factors in the general population: a large community-based study in eastern China, 2011-2012 / P. Huang, L.G. Zhu, X.J. Zhai // *Epidemiol. Infect.*-2015.- Vol.143, №13.-P.2827-2836.

127. Huang, Y. Analysis of the relationship between peripheral blood T lymphocyte subsets and HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C / Y. Huang, M.J. Zheng, Y.H. Xu // *Genet. Mol. Res.*-2015.-Vol.14,№3.-P.10057-10063.

128. İba Yilmaz, S. Distribution of viral genotypes and extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C in Eastern Turkey / S. İba Yilmaz, S. Erol, A. Özbeks // *Turk. J. Med. Sci.*-2015.-Vol.45, №1.-P.70-75.

129. Jha, S.K. Serum prolactin in patients with liver disease in comparison with healthy adults: A preliminary cross-sectional study / S.K. Jha, S. Kannan // *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.*-2016.-№ Vol.6(№1).-P.8-10.

130. Jiang, X. Screening of differentially expressed genes and gene pathways in hepatitis C virus 1b type nonstructural protein 4B stably expressed L02 cell line / X. Jiang, Y. Xie, Y. Cai // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*-2014.-Vol.39,№2.-P.117-123.

131. Jindal, S.K. Guidelines for risk reduction when handling gametes from infectious patients seeking assisted reproductive technologies / S.K. Jindal, R.G. Rawlins, C.H. Muller // *Reprod. Biomed. Online.*-2016.- Vol.33,№2.-P.121-130.

132. Kasprzak, A. Insulin-like growth factor-1 mRNA isoforms and insulin-like growth factor-1 receptor mRNA expression in chronic hepatitis C / A. Kasprzak, A. Adamek, W. Przybyszewska // *World J. Gastroenterol.*-2015.- Vol.21,№13.-P.3867-3875.

133. Keppeke, G.D. Anti-rods/rings autoantibody generation in hepatitis C patients during interferon- $\alpha$ /ribavirin therapy / G.D. Keppeke, S.J. Calise, E.K. Chan // *World J. Gastroenterol.*-2016.- Vol.22,№6.-P.1966-1974.

134. Kim, A. Diagnostic utility of three-dimensional power Doppler ultrasound for postmenopausal bleeding / A. Kim, J.Y. Lee, S. Chun // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*-2015.-Vol.54,№3.-P.221-226.

135. Kim, A. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles / A. Kim, H. Jung, W.J. Choi // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*-2014.-№ Vol.53,№3.-P.360-365.
136. Kofahi, H.M. Hepatitis C Virus Infection of Cultured Human Hepatoma Cells Causes Apoptosis and Pyroptosis in Both Infected and Bystander Cells / H.M. Kofahi, N.G. Taylor, K. Hirasawa // *Sci Rep.*-2016.-Vol.6.-P.37-43.
137. Koi, C. Overexpression of p53 in the endometrial gland in postmenopausal women / C. Koi, T. Hachisuga, M. Murakami // *Menopause.*-2015.- Vol.22,№1.-P.104-107.
138. Kol, S. Assisted reproductive technology in the presence of chronic viral disease / S. Kol, S. Tannus, A. Lightman // *Harefuah.*-2014.-Vol.153,№3-4.-P.155-158.
139. Krans, E.E. Screening and evaluation of hepatitis C virus infection in pregnant women on opioid maintenance therapy: A retrospective cohort study / E.E. Krans S.L. Zickmund, V.K. Rustgi // *Subst.Abus.*-2016.-Vol.37,№ 1.-P.88-95.
140. Krysiak R. Unfavorable effects of hyperprolactinemia in autoimmune endocrine disorders / R. Krysiak, A. Kędzia, B. Okopień // *Neuro Endocrinol. Lett.*-2012.-Vol.33,№3.-P.298-300.
141. Kurmanova, A.M. Reproductive dysfunctions in viral hepatitis / A.M. Kurmanova, G.M. Kurmanova, V.N. Lokshin // *Gynecol. Endocrinol.*-2016.-Vol.32, № 2.-P.37-40.
142. Labrie, F. Intracrinology в действии: важность Внегонадная биосинтеза половых стероидов и инактивации в периферических тканях как женщин, так и мужчин / F. Labrie // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*-2015.-Vol.145.-P.131-132.
143. Lao, T.T. Hepatitis virus infection status and infertility causes in couples seeking fertility treatment-Indicator of impaired immune response? / T.T. Lao, JS.M. Mak. T.C. Li // *Am. J. Reprod. Immunol.*-2017.-Vol.77,№ 4.-P.1-6.
144. Larouche, V. Prevalence of autoimmune disease in patients with prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas / V. Larouche, J.A. Correa, P. Cassidy // *Pituitary.*-2016.-Vol.19,№ 2.-P.202-209.

145. Laurent, M.R. Reproductive endocrinology: functional effects of sex hormone-binding globulin variants / M.R. Laurent, D. Vanderschueren // *Nat. Rev. Endocrinol.*-2014.-Vol.10,№ 9.-P.516-517.
146. Leikin, E.L. Epidemiologic predictors of hepatitis C virus infection in pregnant women / E.L. Leikin, J.F. Reinus, E. Schmell // *Obstet. Gynecol.*-1994.-Vol.84.-P.529–534.
147. Lim, E.J. Hepatitis C virus-induced hepatocyte cell death and protection by inhibition of apoptosis / E.J. Lim, K. El Khobar, R. Chin // *J. Gen. Virol.*-2014.-Vol.95,№ 10.-P.2204-2215.
148. Lindberg, M.E. Loss of CDH1 and Pten accelerates cellular invasiveness and angiogenesis in the mouse uterus / M.E. Lindberg, G.R. Stodden, M.L. King // *Biol. Reprod.*-2013.-Vol.89,№1.-P.1-10.
149. Liu, X. Toll-like receptor 2 modulates the balance of regulatory T cells and T helper 17 cells in chronic hepatitis C / X. Liu, J.H. Guan, B.C. Jiang // *Viral. Immunol.*-2016.-Vol.29,№ 6.-P.322-331.
150. Lozano, R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman // *Lancet.*-2012.-Vol.380.-P.2095-2128.
151. Lunel, F. Hepatitis C virus infection and cryoglobulinaemia / F. Lunel, L. Musset // *Forum (Genova)*.-1998.-Vol.8,№1.-P.95-103.
152. Ma, M. Research on the Vertical Transmission of Hepatitis C Gene from Father-to-child via Human Sperm / M. Ma, Y. Zhu, D. Wang // *Clin. Lab.*-2016.-Vol.62,№1-2.-P.1-6.
153. Ma, N.Z. Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection / N.Z. Ma, L. Chen, W. Dai // *Reprod. Biol. Endocrinol.*-2017.-Vol.15,№1.-P.5
154. MacParland, S.A. Patient-derived hepatitis C virus inhibits CD4<sup>+</sup> but not CD8<sup>+</sup> T lymphocyte proliferation in primary T cells / S.A. MacParland, A.Y. Chen, C.P. Corkum // *Virol. J.*-2015.-Vol.19.-P.12-93.

155. Marconcini, M.L. Autoantibody profile in individuals with chronic hepatitis C / M.L. Marconcini, L. Fayad, M.B. Shiozawa // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*-2013.-Vol.46, №2.-P.147-153.
156. Milas-Ahić, J. Cryoglobulinemic vasculitis as a manifestation of paraneoplastic syndrome--a case report / J. Milas-Ahić, V. Prus, N. Sustić // *Reumatizam.*-2015.-Vol.62,№1.-P.27-30.
157. Mitchell, S. Has the Experience of Hepatitis C Diagnosis Improved Over the Last Decade? An Analysis of Canadian Women's Experiences / S. Mitchell, V. Bungay, C.A. Day // *Can. J. Nurs. Res.*-2016.-Vol.48,№1.-P.21-28.
158. Mohd Hanafiah, K. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K. Mohd Hanafiah, J. Groeger, A.D. Flaxman // *Hepatology.*-2013.-Vol.57.-P.1333–1342.
159. Morales-Sánchez, A. Human viruses and cancer / A. Morales-Sánchez, E.M. Fuentes-Pananá // *Viruses.*-2014.-Vol.6,№10.-P.4047-4079.
160. Mostafapour, S. Sulpiride-induced hyperprolactinemia in mature female rats: evidence for alterations in the reproductive system, pituitary and ovarian hormones / S. Mostafapour, S. Zare, R.A. Sadrkhanlou // *Int. J. Fertil. Steril.*-2014.-Vol.8,№2.-P.193-206.
161. Nabi, S.G. Hepatitis C virus genotypes: A plausible association with viral loads / S.G. Nabi, G. Zaffar, N.I. Sheikh // *Indian. Journal of Pathology and Microbiology.*-2013.-Vol.56,№4.-P.384-387.
162. Naik, A.S. Humoral immune system targets clonotypic antibody-associated hepatitis C virus / A.S. Naik, B.A. Palmer, O. Crosbie // *J. Gen. Virol.*-2017.-Vol.98,№2.-P.179-189.
163. Nishino, K. Endometrioid endometrial carcinoma indirectly caused by pituitary prolactinoma: a case report / K. Nishino, Y. Niwa, T. Mizutani // *Case Rep. Oncol.*-2013.-Vol.6,№1.-P.25-30.
164. Oliveira, I.S. Serum levels of immunoglobulin free light chains in patients with chronic hepatitis C presenting cryoglobulinemia / I.S. Oliveira, M.S. Cabral, L.S. Jesus // *Braz. J. Infect. Dis.*-2014.-Vol.18,№6.-P.638-642.

165. Oliveira-Filho, A.B. Epidemiological aspects of HCV infection in non-injecting drug users in the Brazilian state of Para, eastern Amazon / A.B. Oliveira-Filho, L. Sawada, L.C. Pinto // *Virology Journal*.- 2014.- Available at: <http://virologyj.biomedcentral.com>.

166. Onal, E.D. Thyroid autoimmunity in patients with hyperprolactinemia: an observational study / E.D. Onal, F. Saglam, M. Sacikara // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*-2014.-Vol.58,№1.- P.320-326.

167. Ongen, B. Hepatitis C virus positive patient diagnosed after detection of atypical cryoglobulin / B. Ongen, F.B. Aksungar, B. Cicek // *World J. Clin. Cases*.-2016.-Vol.4,№3.-P.81-87.

168. Orbo, A. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens / A. Ørbo, M. Arnes, A.B. Vereide // *BJOG*.-2015.-Vol.123,№9.-P. 1512-1519.

169. Otzen, H. Equine endometrial vascular pattern changes during the estrous cycle examined by Narrow Band Imaging hysteroscopy / H. Otzen, H. Sieme, H. Oldenhof // *Anim. Reprod. Sci.*-2016.-Vol.166.-P.80-89.

170. Pałubska, S. Hyperprolactinaemia - a problem in patients from the reproductive period to the menopause / S. Pałubska, A. Adamiak-Godlewska, I. Winkler // *Prz. Menopauzalny*.-2017.-Vol.16,№1.-P.1-7.

171. Papaxanthos-Roche, A. PCR-detected hepatitis C virus RNA associated with human zona-intact oocytes collected from infected women for ART / A. Papaxanthos-Roche, P. Trimoulet, M. Commenges-Ducos // *Hum Reprod*.-2004.-Vol.19,№5.-P.1170-1175.

172. Paracha, U.Z. Oxidative stress and hepatitis C virus / U.Z. Paracha, K. Fatima, M. Alqahtani // *Virology Journal*.-2013.- Available at: <http://www.virologyj.com>.

173. Paradisi, R. Recurrence of endometrial polyps / R. Paradisi, S. Rossi, M.C. Scifo // *Gynecol. Obstet. Invest.*-2014.-Vol.78,№1.-P.26-32.

174. Park, H. Effectiveness of high-dose progestin and long-term outcomes in young women with early-stage, well-differentiated endometrioid adenocarcinoma of



uterine endometrium / H. Park, J.M. Seok, B.S. Yoon // Arch. Gynecol. Obstet.-2012.-Vol.285,№2.-P.473-478.

175. Rac, M.W. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy / M.W. Rac, J.S. Sheffield // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.-2014.-Vol.41,№4.-P.573-592.

176. Rogalska-Płońska, M. Influence of HCV and HIV on development of cryoglobulinemia / M. Rogalska-Płońska, T.W. Lapinski, A. Grzeszczuk // Viral. Immunol.-2015.-Vol.28,№3.-P.145-152.

177. Sansonno, D. Thymic stromal lymphopoietin in hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis: gene expression level and protein distribution / D. Sansonno, S. Russi, S. Sansonno // Arthritis. Res. Ther.-2015.- Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

178. Saraiva, A.L. An immunohistochemical study on the expression of sex steroid receptors, Ki-67 and cytokeratins 7 and 20 in feline endometrial adenocarcinomas / A.L. Saraiva, R. Payan-Carreira, F.Gärtner // BMC Vet. Res.-2015.- Available at: <http://www.bmcvetres.biomedcentral.com>.

179. Saraswat, V. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 2 / V. Saraswat, S. Norris, R.J. de Knecht // J. Viral. Hepat.-2015.-Vol.22,№1.-P.6-25.

180. Selmi, C. Suspected and unsuspected factors in the multifaceted immunopathology of viral hepatitis / C. Selmi, A. Ceribelli, J.M. Vierling // Semin. Immunopathol.-2013.-Vol.35.-P.1-5.

181. Shan, W. Conservative therapy with metformin plus megestrol acetate for endometrial atypical hyperplasia / W. Shan, C. Wang, Z. Zhang // J. Gynecol. Oncol.-2014.-Vol.25,№3.-P.214-220.

182. Sharma, K. Role of 3D Ultrasound and Doppler in Differentiating Clinically Suspected Cases of Leiomyoma and Adenomyosis of Uterus / K. Sharma, M.K. Bora, B.P. Venkatesh // J. Clin. Diagn. Res.-2015.-Vol.9,№4.-P.8-12.

183. Shawki, S.M. Increased DNA damage in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma / S.M. Shawki, S.S. Meshaal, A.S. Dash // DNA Cell. Biol.-2014.-Vol.33,№12.-P.884-890.
184. Shelly, S. Prolactin and autoimmunity / S. Shelly, M. Boaz, H. Orbach // Autoimmun. Rev.-2012.-Vol.11,№6-7.-P.65-70.
185. Shi, J.J. HCV infection and specific T lymphocyte immunity / J.J. Shi, J.Y. Zhang, X.X. Zhang // Zhonghua Gan. Zang.Bing. Za Zhi.-2016.-Vol.24,№3.-P.170-174.
186. Simitsidellis, I. A role for androgens in epithelial proliferation and formation of glands in the mouse uterus endocrinology / I. Simitsidellis, D.A. Gibson, F.L.Cousins // Endocrinology.-2016.-Vol.157,№5.-P.2116-2128.
187. Sobrino-Vegas, P. Incidence of hepatitis C virus (HCV) in a multicenter cohort of HIV-positive patients in Spain 2004-2011: increasing rates of HCV diagnosis but not of HCV seroconversions / P. Sobrino-Vegas, S. Monge Corella, S. Serrano-Villar // PLoS One.-2014.-Vol.9,№12. – P.123-145.
188. Soriano, V. Hepatitis C cure with antiviral therapy - benefits beyond the liver / V. Soriano, P. Labarga, J.V. Fernandez-Montero // Antivir. Ther.-2016.-Vol.21,№1.-P.1-8.
189. Sowińska-Przepiera, E. Functional hypothalamic amenorrhoea — diagnostic challenges, monitoring, and treatment / E. Sowińska-Przepiera, E. Andrysiak-Mamos, G. Jarzabek-Bielecka // Endokrynol. Pol.-2015.-Vol.66,№3.-P.252-260.
190. Sugiyama, K. Hepatitis C virus in pelvic lymph nodes and female reproductive organs / K. Sugiyama, N. Kato, M. Ikeda // Jpn. J. Cancer Res.-1997.-Vol.88,№10.-P.925-927.
191. Sulyok, M. Non-Hodgkin lymphoma and hepatitis C: where we are and what next? / M. Sulyok, M. Makara, E. Újhelyi // Pathol. Oncol. Res.-2015.-Vol.21,№1.-P.1-7.
192. Tabatabaie, A. Comparing letrozole with medroxyprogesterone acetate (MPA) as hormonal therapy for simple endometrial hyperplasia without atypia in adult

and middle-aged women / A. Tabatabaie, M. Karimi Zarchi, M. Dehghani-Tafti // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*-2013.-Vol.34,№6.-P.552-555.

193. Tan, Y. HCV core protein promotes hepatocyte proliferation and chemoresistance by inhibiting NR4A1 / Y. Tan, Y. Li // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*-2015.-Vol.66, №3.-P.592-598.

194. Taskiran, C. Maspin expression in endometrial hyperplasia and carcinoma, and its relation with angiogenesis / C. Taskiran, O. Erdem, A. Onan // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*-2014.-Vol.35,№2.-P.134-139.

195. Tiberiu, Augustin G. Histopathological, immunohistochemical and therapeutical assessment of premalignant endometrial lesions in a hospital based series of cases / G. Tiberiu Augustin, C. Monica, C. Mariana // *Maedica (Buchar).*-2016.-Vol.11,№2.-P.115-121.

196. Tohme, R.A. Hepatitis C Testing, Infection, and Linkage to Care Among Racial and Ethnic Minorities in the United States, 2009–2010 / R.A. Tohme, J.Xing, Y.Liao // *American Journal of Public Health.*-2013.-Vol.103,№1.–P.112-119.

197. Tosone, G. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers / G. Tosone, A.E. Maraolo, S. Mascolo // *World. J. Hepatol.*-2014.-Vol.6,№8.-P.538-548.

198. Turner, S.S. Shedding of Hepatitis C Virus in Semen of Human Immunodeficiency Virus-Infected Men / S.S. Turner, S. Gianella, M.J. Yip // *Open. Forum. Infect. Dis.*-2016.-Vol.3,№2.-P.1-6.

199. Valdiserri, R. Confronting the emerging epidemic of HCV infection among young injection drug users / R. Valdiserri, J. Khalsa // *Dan Am. J. Public. Health.*-2014.-Vol.104,№5.-P.816-821.

200. Vergani, D. Autoimmune manifestations in viral hepatitis / D. Vergani, G. Mieli-Vergani // *Semin. Immunopathol.*-2013.-Vol.35.-P.73–85.

201. Viganò, M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus / M. Viganò, M. Colombo // *Gastroenterol. Clin.North. Am.*-2015.-Vol.44,№4.-P.775-791.

202. Visentini M. Clonal expansion and functional exhaustion of monoclonal marginal zone B cells in mixed cryoglobulinemia: the yin and yang of HCV-driven

lymphoproliferation and autoimmunity / M. Visentini, V. Conti, C. Cristofolletti // *Autoimmun.Rev.*-2013.-Vol.12,№3.-P.430-435.

203. Wang, C.B. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatitis C virus genotype 1 infection: a national epidemiological survey of Chinese Han population / C.B. Wang, Z.X. Cheng // *Chin. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*-2016.-Vol.20,№6.-P.1052-1056.

204. Wang, C.C. Cervicovaginal shedding of hepatitis C viral RNA is associated with the presence of menstrual or other blood in cervicovaginal fluids / C.C. Wang, L. Cook, K.A. Tapia // *J.Clin. Virol.*-2011.-Vol.50,№1.-P.4-7.

205. Wang, Y. Protective effect of Honokiol against endometriosis in Rats via attenuating Survivin and Bcl-2: A mechanistic study / Y. Wang, L.L. Jiang, J.F. Wu // *Cell. Mol. Biol.*-2016.-Vol.62,№1.-P.1-5.

206. Witkiewicz, A.K. Increased natural killer cells and decreased regulatory T cells are seen in complex atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins / A.K. Witkiewicz, T. McConnell, M. Potocze // *Hum. Pathol.*-2010.-Vol.41,№1.-P.26-32.

207. World health organization guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. –Geneva: Switzerland, 2016.- 138 p.

208. Xie,Y. Hepatitis C Virus Genotype and Subtype Distribution in Patient Specimens Tested at the University of Texas Medical Branch, Galveston, Between January 2011 and November 2014 / Y. Xie, G. Garza, J. Dong // *Lab. Med.*-2016.-Vol.47,№2.-P.112-118.

209. Yang, L. Effect of hepatitis C virus infection on the outcomes of in vitro fertilization / L. Yang, R. Zhao, Y. Zheng // *Int. J. Clin. Exp. Med.*-2015.-Vol.8,№4.-P.6230-6235.

210. Zhang, C. Association of ovarian hyperthecosis with endometrial polyp, endometrial hyperplasia, and endometrioid adenocarcinoma in postmenopausal women: a clinicopathological study of 238 cases / C. Zhang, C.J. Sung, M.R. Quddus // *Hum. Pathol.*-2017.-Vol.59.-P.120-124.

211. Zhang, Q. Bromodomain containing protein represses the Ras/Raf/MEK/ERK pathway to attenuate human hepatoma cell proliferation during HCV infection / Q. Zhang, L. Wei, H. Yang // *Cancer. Lett.*-2016.-Vol.371,№1.-P.107-116.
212. Zhao, L.J. Hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemic endocapillary proliferative glomerulonephritis and B-cell non-Hodgkin lymphoma: a case report and literature review / L.J. Zhao, F. Chen, J.G. Li // *Eur. Rev. Med .Pharmacol. Sci.*-2015.-Vol.19,№16.-P.3050-3055.
213. Zhao, P.W. The expression of TLR-9, CD86, and CD95 phenotypes in circulating B cells of patients with chronic viral hepatitis B or C before and after antiviral therapy / P.W. Zhao, L. Ma, H.F. Ji // *Mediators Inflamm.*-2015.-Vol.2015.-P.1-11.
214. Zignego, A.L. Virus-driven autoimmunity and lymphoproliferation: the example of HCV infection / A.L. Zignego, L. Gragnani, A. Piluso // *Expert. Rev. Clin. Immunol.*-2015.-Vol.11,№1.-P.15-31.
215. Zuure, F.R. Outcomes of hepatitis C screening programs targeted at risk groups hidden in the general population: a systematic review / F.R. Zuure, A.T. Urbanus, M.W Langendam // *BMC Public. Health.*-2014.- Available at: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com>.