

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

ГИНЕКОЛОГИЯ

ж у р н а л д л я п р а к т и к у ю щ и х в р а ч е й

Главная тема номера: гинекологическая эндокринология

№ 1
ТОМ 20 / 2018

ISSN 2079-5696


MEDIAMEDICA

Главный редактор журнала / Editor-in-chief
Прилепская Вера Николаевна
Д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки Российской Федерации (Москва) / Prof. Vera N.Prilepskaya, M.D., Ph.D., Honoured Scientists of the Russian Federation (Moscow)

Ответственный секретарь / Executive secretary
Куземин Андрей Александрович
Канд. мед. наук (Москва) / Andrey A.Kuzemin, Ph.D. (Moscow)

Редакционная коллегия / Editorial board
Серов Владимир Николаевич
Д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва) / Prof. Vladimir N.Serov, M.D., Ph.D., Academician of Russian Academy of Sciences, FESC (Moscow)

Савельева Галина Михайловна
Д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва) / Prof. Galina M.Savelyeva, M.D., Ph.D., Academician of Russian Academy of Sciences, FESC (Moscow)

Сухих Геннадий Тихонович
Д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва) / Prof. Gennadiy T.Sukhikh, M.D., Ph.D., Academician of Russian Academy of Sciences, FESC (Moscow)

Вихляева Екатерина Михайловна
Д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН (Москва) / Prof. Ekaterina M.Vichlyeva, M.D. Ph.D., Associated Member of Russian Academy of Sciences, FESC (Moscow)

Мельниченко Галина Афанасьевна
Д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва) / Prof. Galina A.Melnichenko, M.D., Ph.D., Associated Member of Russian Academy of Sciences, FESC (Moscow)

Козаченко Владимир Павлович
Д-р мед. наук, проф. (Москва) / Prof. Vladimir P.Kozachenko, M.D., Ph.D. (Moscow)

СОДЕРЖАНИЕ

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Генитуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола
В.Н.Прилепская

Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения
А.Л.Унанин, И.С.Сидорова, А.Д.Никонет, Ю.В.Костина, Н.Н.Кузнецова, А.М.Елисаветская, Д.В.Бабурин

Патофизиологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией
Г.Е.Чернуха, Д.В.Гусев, Г.И.Табеева, В.Ю.Прилуцкая

Витамин D и эстрогензависимые опухоли
О.А.Громова, И.Ю.Торшин, Д.Е.Фролова, Н.П.Лапочкина, А.Н.Громов

Первичная дисменорея: стратегия и тактика лечения
Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова, С.А.Залеская

Окислительный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции
И.С.Захаров, Е.Л.Букреева

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов препаратов на основе экстрактов *Cimicifuga racemosa*
О.А.Громова, И.Ю.Торшин, Н.К.Тетруашвили, Л.Э.Федотова, Н.П.Лапочкина

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Контрацепция и фолаты: новые возможности профилактики и лечения
В.Н.Прилепская, Е.Г.Назаренко

ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Инфицированный поздний выкидыш, ассоциированный с генетически детерминированным усиленным ответом иммунной системы, у пациенток с рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями
Л.Ш.Тсечоева, Р.И.Глушаков, Н.И.Тальпикская

Факторы риска неблагоприятных исходов беременности у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных
Ю.Б.Успенская, А.А.Шептулин, И.В.Кузнецова, Е.П.Гигель, Н.В.Гончаренко, А.Н.Герасимов

ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза
А.Н.Сулима, А.А.Давыдова, А.Н.Рыбалка, Д.А.Беглидзе, П.Н.Баскаков

Возможности вагинального крема, содержащего клиндамицин и бутаконазол, в уменьшении риска рецидива урогенитального кандидоза у коморбидных пациенток с бактериальным вагинозом
Г.С.Сергиенко, Т.В.Тазина, М.В.Жуков

Диагностическая значимость маркеров воспаления в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом
Т.Э.Карапелетян, Н.А.Ломова, М.И.Кесова

Инфекции генитального тракта у женщин с верифицированной при лапароскопии патологией маточных труб и нормальными результатами лапароскопии
С.О.Дубровина, О.А.Ардинцева

ОПЕРАТИВНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Структурные изменения в тканях матки после эмболизации маточных артерий у больных лейомиомой, осложненной маточным кровоотечением
Г.П.Титова, М.М.Дамиров, Л.С.Коков, О.Н.Олейникова, Г.Е.Белозеров

Способ герметизации ятрогенных повреждений плодных оболочек при проведении фетальных хирургических вмешательств
М.Г.Шнейдерман, Т.Х.Фатхудинов, Н.К.Тетруашвили, К.В.Костюков, В.А.Сакало, И.В.Арутюнян, К.А.Гладкова, Р.Г.Шмаков

Взгляд хирурга на нерешенные вопросы проlapsа тазовых органов
В.В.Чурсин, В.Е.Жорова, Н.А.Буралкина, Д.В.Чурсин, В.Д.Чупрынин

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Недержание мочи: методы лечения
И.Ю.Ильина, Ю.Э.Доброхотова, М.Р.Нариманова, А.А.Чикишева, В.О.Маликова, И.Ю.Гончаров

Метод фототермической реконструкции тканей в современной врачебной практике с использованием ER:YAG-лазера
И.А.Куликов, Л.Б.Спокойный, Е.А.Горбунова, И.А.Аполikhина

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: клинический случай
Ю.Э.Доброхотова, С.Э.Аракелов, С.Ж.Данелян, Е.И.Боровкова, А.Е.Зыков, С.А.Залеская, Е.А.Нагайцева

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста
Е.П.Бейк, А.Г.Сыркашева, Н.В.Долгушина

Толщина эндометрия: предиктор эффективности программ ЭКО/ИКСИ (обзор литературы)
Л.А.Багдадсаян, И.Е.Корнеева

РАЗНОЕ

Современные возможности оптимизации локальной гормонотерапии урогенитальных нарушений у женщин на основе комбинированного применения вагинальных форм эстриола и прогестерона
И.А.Тюзикова, М.И.Хиленко, С.Р.Поликарпова

CONTENTS

GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY

Genitourinary menopausal syndrome: the potential of estriol
V.N.Prilepskaya

Dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis: clinical and pathogenetic relationships
A.L.Unanian, I.S.Sidorova, A.D.Nikonets, Yu.V.Kostina, N.N.Kuznetsova, A.M.Elisavetskaia, D.V.Baburin

Pathophysiological features of development of functional hypothalamic amenorrhea in patients with anorexia nervosa
G.E.Chernukha, D.V.Gusev, G.I.Tabeeva, V.Yu.Prilutskaia

Vitamin D and estrogen-dependent tumors
O.A.Gromova, I.Yu.Torshin, D.E.Frolova, N.P.Lapochkina, A.N.Gromov

Primary dysmenorrhea: strategy and tactics of treatment
Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borokova, S.A.Zallesskaia

Oxidative stress in the syndrome of polycystic ovaries: prognostic value, correction possibilities
I.S.Zakharov, E.L.Bukreeva

RATIONAL PHARMACOTHERAPY

Molecular mechanisms for pharmacological effects of drugs based on *Cimicifuga racemosa* extracts
O.A.Gromova, I.Yu.Torshin, N.K.Tetruashvili, L.E.Fedotova, N.P.Lapochkina

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

Contraception and folates: new opportunities for prevention and treatment
V.N.Prilepskaia, E.G.Nazarenko

PATHOLOGY OF PREGNANCY

An infected late miscarriage associated with a genetically determined enhanced immune response in patients with recurrent viral and bacterial infections
L.Sh.Tsechoeva, R.I.Glushakov, N.I.Tapilskaya

Risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnant women
Yu.B.Uspenskaya, A.A.Sheptulin, I.V.Kuznetsova, E.P.Gitel, N.V.Goncharenko, A.N.Gerasimov

INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES

The features of adhesions' prevention and treatment in patients with chronic inflammatory pelvic diseases
A.N.Sulima, A.A.Davydova, A.N.Rybalka, D.A.Beglitse, P.N.Baskakov

The possibilities of clindamycin and butoconazole containing vaginal cream in reducing the risk of recurrence of urogenital candidiasis in comorbid patients with bacterial vaginosis
G.S.Sergiyenko, T.V.Tazina, M.V.Zhuchkov

Diagnostic significance of markers of inflammation in the cervical canal in pregnant women with bacterial vaginosis
T.E.Karapetian, N.A.Lomova, M.I.Kesova

Infections of the genital tract in women with verified laparoscopy of the pathology of the fallopian tubes and normal laparoscopic results
S.O.Dubrovina, O.A.Ardintseva

OPERATIVE GYNECOLOGY

Structural changes in uterine tissues after uterine artery embolization in patients with leiomyoma complicated by uterine bleeding
G.P.Titova, M.M.Damirov, L.S.Kokov, O.N.Oleynikova, G.E.Belozerov

The method of hermetic sealing of iatrogenic damage of fetal membranes during fetal surgical interventions
M.G.Shneyderman, T.Kh.Fatkudinov, N.K.Tetruashvili, K.V.Kostyukov, V.A.Sakalo, I.V.Arutyunyan, K.A.Gladkova, R.G.Shmakov

The surgeon's look at the unresolved issues of prolapse of pelvic organs
V.V.Chursin, V.E.Zhorova, N.A.Buralkina, D.V.Chursin, V.D.Chuprynin

AESTHETIC GYNECOLOGY

Urinary incontinence. Methods of treatment
I.Yu.Ilyina, Yu.E.Dobrokhotova, M.R.Narimanova, A.A.Chikisheva, V.O.Malikova, I.Yu.Goncharov

Method of photothermal tissue reconstruction in modern medical practice using ER:YAG laser
I.A.Kulikov, L.B.Spokoynyy, E.A.Gorbuнова, I.A.Apolikhina

GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Breast cancer associated with pregnancy: a clinical case
Yu.E.Dobrokhotova, S.E.Arakelov, S.Zh.Danelyan, E.I.Borokova, A.E.Zykov, S.A.Zallesskaya, E.A.Nagaytseva

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Effectiveness of programs of auxiliary reproductive technologies in patients of late reproductive age
E.P.Beik, A.G.Syrkasheva, N.V.Dolgushina

Thickness of endometrium: predictor of the effectiveness of IVF/ICSI programs (literature review)
L.A.Bagdasaryan, I.E.Korneyeva

MISCELLANEOUS

Modern possibilities of optimization of local hormone therapy of urogenital disorders in women on the basis of combined use of vaginal forms of estriol and progesterone
I.A.Tyuzikova, M.I.Zhilenko, S.R.Polikarpova

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Reg. номер: ПИ №Ф77-63961

Общий тираж 15 тыс. экз.
Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издание распространяется бесплатно.
Каталог «Пресса России» 29572.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2018 г.
Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Адрес издателя:
125232, Москва, б-р Матроса Железняка, 33/1

Адрес типографии:
107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21

«Объединенная редакция»
Адрес: 123056, Москва, ул. Юлиуса Фучика, д. 6, стр. 2, ком. 16, пом. 1, эт. 3
Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
www.hnmp.ru
E-mail: or@hnmp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов
Исполнительный директор:
З.А. Батова
Научный редактор издания:
Д.В. Волкова
Научные редакторы:
С.В. Гончаренко, М.Б. Капелович, Д.А. Катаев, Е.В. Наумова
Арт-директор:
Э.А. Шадзевский

ММА «МедиаМедика»
Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83
E-mail: media@con-med.ru
Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат
Директор по рекламе: Н.М. Сурова
Менеджер по работе с ключевыми клиентами: Н.А. Зуева
Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина, А.С. Барникова, Е.Д. Кандина, А.С. Спирина
Работа с подписчиками:
Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)
E-mail: subscribe@con-med.ru

Юбилей Галины Михайловны Савельевой

Поздравляем с юбилеем выдающегося деятеля медицинской науки, академика РАН, замечательного врача и прекрасного человека Галину Михайловну Савельеву!



Галина Михайловна родилась 23 февраля 1928 г. в Москве. В 1946 г. поступила во 2-й Московский медицинский институт им. Н.И.Пирогова, после окончания которого в 1951 г. поступила в клиническую ординатуру в Городской клинической больнице №1, где впоследствии работала врачом акушером-гинекологом. С 1960 г. начала научно-преподавательскую деятельность на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета 2-го ММИ им. Н.И.Пирогова, пройдя путь от ассистента до профессора кафедры. Возглавляла кафедры акушерства и гинекологии вечернего отделения лечебного, а также педиатрического факультетов. В 2000 г. основала и возглавляла кафедру акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова вплоть до 2017 г.

Перечень научных трудов Галины Михайловны включает более 1 тыс. публикаций, в их числе 20 монографий. Вклад в развитие отечественной гинекологии поистине огромен. Г.М.Савельевой написано множество научных трудов по сохранению репродуктивного здоровья женщин, физиологии женской репродуктивной системы, разработке и внедрению различных методов диагностики гинекологических заболеваний, разработке и усовершенствованию методик хирургических вмешательств, лечению разных видов бесплодия. В 2004 г. под руководством Галины Михайловны был издан учебник «Гинекология» для студентов медицинских вузов. Монография «Эндоскопия в гинекологии» стала первым научным трудом по эндоскопическим методам диагностики и лечения гинекологических больных. За эту монографию, а также за цикл работ в области эндоскопии Г.М.Савельева была удостоена премии им. В.С.Груздева, а также премии Правительства Российской Федерации.

Стоит отметить и работы Галины Михайловны в области акушерства и перинатологии. Не менее значимым является раздел работы в области охраны здоровья плода, посвященный получению объективной информации о его состоянии. На первом этапе это были электро- и фонокардиограмма, затем анализ дыхательной функции крови, кардиотокография. Оценка состояния плода на основании ком-

плекса диагностических методов исследования, включая ультразвуковое исследование во время беременности, позволила пересмотреть и дополнить научные знания в области акушерства, точнее определить показания, сроки и методы родоразрешения при различных осложнениях беременности. Галина Михайловна подготовила большую школу акушеров-гинекологов.

Г.М.Савельева является одним из основателей перинатологии – науки, изучающей перинатальный период жизни ребенка (весь период внутриутробного развития и первые 7 дней жизни после рождения). Галина Михайловна провела фундаментальные исследования по изучению физиологии плода и новорожденного, разработала и широко внедрила в практику методы реанимации и интенсивной терапии детей. В последние годы исследования Галины Михайловны были направлены на улучшение перинатальных исходов при различных осложнениях беременности и родов, обоснование новых показаний к оперативному родоразрешению с целью улучшения состояния новорожденных.

В последние 5 лет научные изыскания Г.М.Савельевой направлены на оптимизацию ведения осложненной беременности и родов, что способствует снижению частоты кесарева сечения в 3 раза, улучшению перинатальных исходов при преждевременном излитии околоплодных вод. Представлено научное обоснование новых показаний к оперативному родоразрешению с целью улучшения состояния новорожденных. Результатом работы явились низкие цифры перинатальной смертности (в 2–3 раза ниже среднероссийских показателей) в самом крупном учреждении Москвы – Центре планирования семьи и репродукции человека.

В гинекологии под руководством Галины Михайловны Савельевой успешно проводятся лапароскопические операции повышенной сложности, способствующие органосохранению, приводящие к снижению сроков послеоперационной нетрудоспособности в 3 раза и уменьшению койкодня в 2 раза. Успешно разрабатываемая в клинике эмболизация маточных артерий позволяет сохранить репродуктивную функцию женщин и избежать оперативного вмешательства при миоме матки.

Еще одной гранью деятельности Г.М.Савельевой является общественная

работа. В 1988 г. ее избрали действительным членом Академии медицинских наук СССР. В 1978–1991 гг. она возглавляла Всесоюзное общество акушеров-гинекологов, сменив на этом посту своего учителя – академика Л.С.Персианинова. В течение многих лет участвовала во всемирном движении «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». В 1991 г. под ее руководством в Москве был проведен VI Европейский конгресс акушеров-гинекологов, в котором принимали участие 1500 отечественных и зарубежных специалистов. Сегодня академик Г.М.Савельева – вице-президент Российской ассоциации акушеров-гинекологов (1991 г.), член исполнительного комитета Европейской ассоциации акушеров-гинекологов. Она является членом редакционных коллегий ведущих отечественных и зарубежных журналов в области акушерства и гинекологии.

В течение многих лет Галина Михайловна ведет активную научную деятельность в области акушерства и гинекологии. Ею достигнуто немало успехов, многие из них заслуженно удостоены самых почетных наград. Галина Михайловна Савельева стала лауреатом Государственной премии СССР 1986 г. за цикл научных работ, посвященных системе реанимационных мероприятий у новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии; лауреатом премии мэрии Москвы (2001 г.), премии Правительства РФ (2002 г.), премии им. В.С.Груздева (1986 г.), премии им. В.Ф.Снегирева (1994 г.).

Г.М.Савельева награждена такими высшими государственными знаками отличия, как орден «Знак Почета» (1976 г.), орден Дружбы (1997 г.) и орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени.

Уважаемая Галина Михайловна, желаем Вам крепчайшего здоровья, бодрости, прекрасного настроения и по-прежнему блестящих успехов в научной работе!

*Редакция журнала «Гинекология»
и все его читатели*

Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола

В.Н.Прилепская[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Генитоуринарный менопаузальный синдром представляет собой эстрогензависимые возрастные изменения, обусловленные дефицитом эстрогенов и затрагивающие уретру, мочевой пузырь, влагалище. К ведущим методам лечения заболевания относят гормонотерапию эстрогенами, среди которых заслуживает внимания эстриол ввиду его специфических особенностей действия на таргетные органы и отсутствия пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы.

Ключевые слова: генитоуринарный синдром, эстриол, менопауза.

[✉]Vprilepskaya@mail.ru

Для цитирования: Прилепская В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола. Гинекология. 2018; 20 (1): 5–8. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.5-8

Genitourinary menopausal syndrome: the potential of estriol

V.N.Prilepskaya[✉]

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

Genitourinary menopausal syndrome is estrogen-dependent age-related changes due to estrogen deficiency and affecting the urethra, bladder, vagina. As for the leading methods of treatment, the diseases include estrogen hormone therapy, among which estriol deserves attention in view of its specific features of the action on target organs and the absence of a proliferative effect on the endometrium and mammary glands.

Key words: genitourinary syndrome, estriol, menopause.

[✉]Vprilepskaya@mail.ru

For citation: Prilepskaya V.N. Genitourinary menopausal syndrome: the potential of estriol. Gynecology. 2018; 20 (1): 5–8. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.5-8

Данные исследований свидетельствуют о неуклонном росте средней продолжительности жизни человека, и женщин в частности. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. возможно четырехкратное увеличение численности женщин старше 80 лет. При этом многие из них в возрасте после 45 лет могут столкнуться с проблемами климактерического периода.

Климактерический период нередко осложняется климактерическим синдромом (КС). КС – это комплекс вазомоторных, эндокринно-обменных и нервно-психических нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания гормональной функции яичников и общей возрастной инволюции организма. Наиболее типичные симптомы: приливы жара к лицу, голове, верхней половине туловища, потливость, сердцебиение, головокружение, нарушение сна, утомляемость, эмоциональная лабильность, а также расстройства мочеиспускания. Расстройства мочеиспускания и недержание мочи – одна из самых частых и серьезных проблем (рис. 1).

Под генитоуринарным менопаузальным синдромом подразумевают эстрогензависимые возрастные изменения, затрагивающие уретру, мочевой пузырь, влагалище, обусловленные

дефицитом эстрогенов. Основными его проявлениями являются: сухость, боль и жжение во влагалище, диспареуния, контактные кровянистые выделения, а также неприятные ощущения в уретре и влагалище при мочеиспускании и вторичное инфицирование нижних отделов половых путей.

Урогенитальные инфекции встречаются наиболее часто у женщин старше 65 лет. Клиническая картина может быть стертой, у 10–15% женщин часто наблюдаются рецидивы мочевой инфекции нижних отделов мочевых путей (атрофический вагинит и вульвит, цервицит, уретрит и цистит). Часто ни пациентка, ни врач не связывают это состояние с наличием атрофических процессов. Лишь 4% женщин с расстройствами процессов мочеиспускания обращаются к врачу, как правило, урологу, с жалобами на частые позывы к мочеиспусканию, недержание мочи. При этом атрофическому процессу, связанному с дефицитом эстрогенов, не уделяется должного внимания, и назначается необоснованная и неэффективная антибактериальная терапия.

Генитоуринарный синдром связан с дефицитом эстрогенов. За счет этого блокируется митотическая активность клеток базального и парабазального слоев эпителия, происходят замедление и прекращение процессов пролифера-

Рис. 1. Расстройство мочеиспускания и недержание мочи – одна из самых частых и серьезных проблем.



Рис. 2. Вульвовагинальная атрофия [2].



Рис. 3. Влияние эстриола на микрофлору и созревание эпителия влагалища.



ции, что приводит к истончению слизистой оболочки экзо- и эндоцервикса и влагалища (рис. 2).

Известно, что под влиянием эстрогенов улучшается кровоснабжение влагалищной стенки, восстанавливаются трансудативная функция слизистой оболочки и ее эластические свойства. Эстрогены стимулируют секрецию иммуноглобулинов, что является одним из факторов поддержания локального иммунитета, препятствующего развитию рецидивирующей инфекции нижних отделов генитального тракта, а также восходящей инфекции мочевыводящих путей.

Наиболее часто встречается вульвовагинальная атрофия (ВВА). Как правило, частота этого заболевания и выраженность патологических изменений зависят от длительности постменопаузы. Так, через 7–10 лет после прекращения менструаций атрофические изменения слизистой оболочки влагалища наблюдаются почти у 1/2 женщин, а через 10 лет и более их частота увеличивается до 73–75%. Однако атрофические процессы урогенитального тракта, связанные с гипоестрогенией, по данным статистики, могут встречаться у женщин любого возраста. По данным многоцентрового наблюдательного исследования, в котором приняли участие 3046 женщин с признаками ВВА, было выявлено, что к наиболее частым нарушениям при этой патологии относились: сексуальные нарушения, потеря интереса к жизни, психологические нарушения и проблемы со сном. Большинство женщин не связывают эти жалобы с признаками атрофических процессов. Они обращаются к разным специалистам, получают несколько курсов сильнодействующих антибактериальных препаратов с кратковременным эффектом.

К основным симптомам расстройств мочеиспускания, связанных с наличием атрофического цистоуретрита, относятся поллакиурия, ноктурия, никтурия, цисталгия, недержание мочи. Длительное течение заболевания может привести к сексуальным и эмоциональным расстройствам и значительному снижению качества жизни женщины.

Диагностика атрофического вагинита основывается на проведении гинекологического осмотра, бактериоскопического, бактериологического исследований, определении кислотности влагалищного содержимого, цитологическом исследовании влагалищных мазков (Pap-smear test), при необходимости проводятся исследования на выявление инфекции, передаваемой половым путем. Характерным при визуальном осмотре и кольпоскопическом исследовании является отсутствие типичных признаков воспалительного процесса: нет отека и гиперемии слизистых оболочек, в отличие от аналогичной картины в репродуктивном возрасте. Обращает на себя внимание истончение слизистой оболочки влагалища, которая легко травмируется при осмотре.

Современные методы лечения КС можно разделить на две основные группы: гормональные и негормональные. Гормональные методы лечения являются ведущими и объединены под названием «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ). В последние годы вместо этого термина ис-

Рис. 4. Эстриол как средство для дифференциальной диагностики CIN при атрофической картине цервикального мазка у женщин в постменопаузе.



пользуется термин «менопаузальная гормональная терапия» (МГТ).

Все эстрогены подразделяются на натуральные и синтетические. К синтетическим относятся местранол, который в настоящее время практически не применяется, и этинилэстрадиол, как известно, широко применяемый в гормональных комбинированных контрацептивах. К натуральным эстрогенам относятся наиболее активный из всех эстрогенов эстрадиол, эстрон и эстриол, обладающий наименьшей биологической и пролиферативной активностью, практически не оказывающий пролиферативное действие на эндометрий и молочные железы.

Основными фармакологическими характеристиками эстриола являются его безопасность, эффективность и селективность. Кроме наименьшей биологической активности эстриол обладает самым коротким периодом полувыведения, высокой селективностью именно к рецепторам мочевого пузыря, уретры, влагалища при сравнительно малом сродстве к рецепторам в других тканях. Применение эстриола не приводит к повышению риска развития рака молочных желез и эндометрия. При применении эстриола не зафиксировано случаев тромбоэмболии. Кроме того, не было отмечено неблагоприятных эффектов при взаимодействии с другими лекарственными средствами.

Эстриол обладает положительным влиянием на микрофлору влагалища (рис. 3), так как при дефиците эстрогенов происходят уменьшение или исчезновение гликогена из клеток эпителия, изменение pH влагалищной среды, что предрасполагает к заселению влагалища патогенной микрофлорой и инфицированию слизистых оболочек урогенитального тракта. Это, в свою очередь, способствует развитию инфекционных процессов влагалища и мочевых путей.

Выбор системной или местной ЗГТ является строго индивидуальным и зависит от возраста пациентки, длительности постменопаузы, ведущих жалоб, а также необходимости профилактики и лечения системных изменений: КС, остеопороза, сердечно-сосудистых нарушений.

При возникновении выраженных атрофических проявлений на фоне проводимой системной ЗГТ, назначенной в связи с тяжелым течением КС или по другим показаниям, рекомендуется комбинированная терапия. Дополнительно местные препараты назначаются примерно 20–22% женщин, использующих системную ЗГТ. Пациентки нуждаются в дополнительном применении местных препаратов, как правило, в первые 1–2 мес применения ЗГТ, что позволяет быстро купировать симптомы урогенитальной атрофии.

Овестин имеет три лекарственных формы: крем, свечи и таблетки, причем первые две являются безрецептурными. Важное значение имеют кратковременность его действия (1–4 ч), а также максимальная биодоступность в месте действия благодаря наличию локальных форм. Следует отметить, что эстриол был первым препаратом, который начал применяться для лечения генитоуринарного синдрома.

Генитоуринарный менопаузальный синдром – наиболее частое показание к применению эстриола. При генитоуринарном синдроме назначают 2–4 таблетки Овестина в день *per os* в течение первых 4 нед с последующим постепенным снижением дозы в соответствии с симптоматикой. Далее назначается поддерживающая доза – 1 таблетка в сутки. Следует стремиться использовать наименьшую эффективную дозу препарата. Женщинам, которые ранее не получали препараты ЗГТ, лечение препаратом Овестин можно начинать в любое время.

Другим показанием к применению эстриола являются гипостроения различного генеза. Чрезвычайно важным является возможность использования эстриола как средства для дифференциальной диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) при атрофической картине цервикального мазка у женщин в постменопаузе, позволяющая точно оценить клеточный состав при сомнительных результатах цитологического исследования (рис. 4).

При выраженном атрофическом вульвовагините, уретрите и цистите доза Овестина может быть увеличена в 2 раза (от 0,5 до 1 г на ночь) *per os* с проведением контрольных осмотров через каждые 2 нед с определением кариопикнотического индекса (КПИ) до восстановления слизистой влагалища (КПИ $\geq 30\%$).

Возникает вопрос: когда надо начинать лечение эстриолом? Лечение следует начинать рано, при первых признаках атрофии эпителия влагалища, прежде чем произошли необратимые изменения, и его необходимо продолжать для сохранения полученных преимуществ. Часто требуется длительная терапия, поскольку симптомы могут возвращаться после отмены лечения. Побочные реакции при интравагинальном применении эстрогенов крайне редки, поэтому лечение может продолжаться настолько долго, насколько возможно, чтобы облегчить течение симптомов. Фундаментальные исследования, начиная с 1980-х годов, подтвердили высокую избирательность эстриола без системного влияния, так как эстриол в 100 раз менее активен по сравнению с молекулой эстрадиола и не требует при местном использовании добавления прогестгена. Он действует 1–4 ч, не успевая оказать системного эффекта на эндометрий и другие органы-мишени, является безрецептурным препаратом. Популяционное исследование с участием 6799 женщин показало, что применение эстриола не было связано с повышенным риском развития рака молочной железы. Схемы лечения при атрофических состояниях включают в себя ежедневное применение в течение 2 нед 1 дозы эстриола (свечи или крем 0,5 мг на ночь в сутки), затем еще 2 нед по 1 дозе 2 раза в неделю, а затем поддерживающую терапию 1 раз в неделю по 1 дозе 3 мес и более под конт-

ролем самочувствия пациентки и с определением КПИ (КПИ ≥ 30 свидетельствует о восстановлении функциональной активности тканей).

При выраженном атрофическом цервиците, уретрите, вульвовагините доза эстрогенов может быть увеличена до 1 г на ночь с проведением контрольных осмотров через каждые 2 нед с определением уровня КПИ до восстановления слизистой влагалища.

Важно использование эстриола перед гинекологическими операциями, особенно на органах нижнего отдела генитального тракта, при выпадениях, опущениях половых органов, так как при этом значительно снижается вероятность развития инфекций мочеполовых путей в раннем послеоперационном периоде. Также в постменопаузе эстриол купирует симптомы стрессового недержания мочи и гиперактивного мочевого пузыря без применения каких-либо урологических средств.

Эстриол обладает балансом эффективности и безопасности в связи с его коротким гормональным действием (в ядре клетки он находится не более 4 ч), биологическая активность низкая, вызывает уро- и ваготропный эффект и не вызывает пролиферации эндометрия и ткани молочных желез.

Безусловно, терапию генитоуринарного синдрома по возможности нужно начинать как можно раньше, еще до начала необратимых атрофических проявлений. Она должна продолжаться длительно, поскольку симптомы могут возвращаться после прекращения применения Овестина, с контролем 1 раз в месяц. Побочные реакции при интравагинальном введении эстриола крайне редки. При первом применении предпочтительно использовать Овестин в виде крема, затем можно перейти на свечи. В соответствии с международными рекомендациями по здоровью женщин зрелого возраста и МГТ

от 2016 г. терапия вагинальными эстрогенами снижает pH влагалища и способствует нивелированию микробиологических изменений, отмечающихся во влагалище после наступления менопаузы, профилактике рецидивов инфекций мочевыводящих путей. Урогенитальные симптомы быстро исчезают. Кроме того, показаны изменение образа жизни и тренировка мочевого пузыря как терапия 1-й линии при наличии симптомов гиперактивного мочевого пузыря. Разные формы эстриола весьма эффективны при лечении этих симптомов. Важным моментом является то, что применение эстриола не требует в последующем применения гестагенного компонента.

Таким образом, эстриол (оригинальный препарат Овестин) ввиду его специфических особенностей действия на целевые органы и отсутствия пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы является одним из эффективных, приемлемых и относительно безопасных методов терапии генитоуринарного синдрома, особенно при атрофических процессах гениталий.

Литература/References

1. Тарасов Н.И., Миронов В.Н. Современная догоспитальная диагностика и лечение недержания мочи у женщин. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики, урологов, гинекологов, неврологов. Челябинск, 2003. / Tarasov N.I., Mironov V.N. *Sovremennaya dogospital'naya diagnostika i lechenie nederzhanii mочи u zhenshchin*. Uchebno-metodicheskoe posobie dlia vrachei obshchei praktiki, urologov, ginekologov, neurologov. Cheliabinsk, 2003. [in Russian]
2. Palmaa F, Volpea A, Villa B, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study, Maturitas, 2016.
3. Nyrjesy P. Postmenopausal Vaginitis. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9: 480–4.
4. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J et al. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005; 52 (Suppl. 1): S46.
5. Costantino D, Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 (6): 411–6.
6. Weber MA, Kleijn MH, Langendam M et al. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2015; 10 (9): e0136265.
7. Rahn D, Ward R, Sances T et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines, 2015.
8. Серов В.Н. Современная патогенетическая терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. М., 2008. / Serov V.N. *Sovremennaya patogeneticheskaya terapiia urogenital'nykh rasstroistv v postmenopauze*. М., 2008. [in Russian]
9. Jordan JA, Gaskell R, Singer A. *The cervix*, Wiley; 2006.
10. Априсян С.В., Димитрова В.И., Слюсарева О.А. Профилактика развития эстрогензависимых осложнений в предоперационной подготовке женщин с пролапсом гениталий, стрессовым недержанием мочи. *Мед. совет.* 2016; 2: 96–9. / Apresian S.V., Dimitrova V.I., Sliusareva O.A. *Profilaktika razvitiia estrogenzavisimykh oslozhenii v predoperatsionnoi podgotovke zhenshchin s prolapsom genitalii, stressovym nederzhaniiem mочи*. *Med. sovet.* 2016; 2: 96–9. [in Russian]
11. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Ледина А.В., Назарова Н.М. Клиническое исследование эффективности препарата Овестин в таблетированной форме, 2003–2004 гг. Тезисы научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь». М., 2004. / Prilepskaya V.N., Mezhevitiнова E.A., Ledina A.V., Nazarova N.M. *Klinicheskoe issledovanie effektivnosti preparata Ovestin v tabletirovannoi forme, 2003–2004 gg. Tezisy nauchno-prakticheskoi konferentsii "Ambulatorno-poliklinicheskaya pomoshch"*. М., 2004. [in Russian]
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Под ред. А.Г.Чучалина. М., 2015. / *Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniu lekarstvennykh sredstv*. Pod red. A.G.Chuchalina. М., 2015. [in Russian]
13. Прилепская В.Н., Ледина А.В. Эстриол (локальные и системные формы) в лечении атрофического вульвовагинита. *Гинекология*. 2015; 17 (1): 66–8. / Prilepskaya V.N., Ledina A.V. *Estriol (local and systemic forms) in the treatment of atrophic vulvovaginitis*. *Gynecology*. 2015; 17 (1): 66–8. [in Russian]
14. Töchiev GF, Töktar LR, Semyatov SD. Compliance and importance in pelvic organ prolapsed. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Medicine. Obstet Gynecol* 2013; 5: 191–200.
15. Walters MD. Surgical treatment of vaginal apex prolapse. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (2): 354–74.
16. Зайдиева Я.З. Гормональная терапия в климактерии: рекомендации для клинической практики. *Гинекология*. 2011; 13 (3): 8–12. / Zaidieva Ya.Z. *Gormonal'naya terapiia v klimakterii: rekomendatsii dlia klinicheskoi praktiki*. *Gynecology*. 2011; 13 (3): 8–12. [in Russian]
17. Глазунова А.В., Юренина С.В., Ермакова Е.И. Вагинальная атрофия. *Акушерство и гинекология*. 2014; 2: 21–6. / Glazunova A.V., Iureneva S.V., Ermakova E.I. *Vaginal'naia atrofiia*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 2: 21–6. [in Russian]
18. Сметник В.П. Эстрогены. М.: Практическая медицина, 2012; с. 128–33. / Smetnik V.P. *Estrogeny*. М.: *Prakticheskaya meditsina*, 2012; s. 128–33. [in Russian]
19. Sood R, Fabian SS, Kuble CL et al. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *Int J Womens Health* 2014; 6: 47–57.
20. Novak's Gynecology. J.S.Berek (ed). M.M.S.C., 2002.
21. Руководство по климактерию. Под ред. В.П.Сметник, В.И.Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 14–27. / *Rukovodstvo po klimakterii*. Pod red. V.P.Smetnik, V.I.Kulakova. М.: GEOTAR-Media, 2011; s. 14–27. [in Russian]
22. Al-Safi ZA, Santoso N. MHT and menopausal symptoms. *Fertil Steril* 2014; 101 (4): 905–15.
23. Юренина С.В., Дубровина А.В. Применение ультранизких доз препаратов при проведении менопаузальной гормональной терапии, Проблемы репродукции. 2015; 3: 122–6. / Iureneva S.V., Dubrovina A.V. *Primenenie ul'tranizkikh doz preparatov pri provedenii menopauzal'noi gormonal'noi terapii, Problemy reproduksii*. 2015; 3: 122–6. [in Russian]
24. Santoro N et al. Menopausal symptoms and their management. *Endomet* 2015; 44: 497–515.
25. Марченко Л.А., Табеева Г.И. Ведение женщин со своевременной и преждевременной менопаузой. *Казан. мед. журн.* 2008; 89 (1): 43–6. / Marchenko L.A., Tabeeva G.I. *Vedenie zhenshchin so svoevremennoi i prezhdevremennoi menopauzoi*. *Kazan. med. zhurn.* 2008; 89 (1): 43–6. [in Russian]
26. Овсянникова Т.В., Прилепская В.Н., Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2015. / Ovsiannikova T.V., Prilepskaya V.N., Serov V.N. *Ginekologicheskaya endokrinologiya*. М.: MEDpress-inform, 2015. [in Russian]
27. WHO. World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs. Sustainable development goals. 2016.
28. Балан В.Е. Принципы заместительной гормонотерапии урогенитальных расстройств. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (7): 413–7. / Balan V.E. *Printsipy zamestitel'noi gormonoterapii urogenital'nykh rasstroistv*. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (7): 413–7. [in Russian]
29. Костава М.Н., Прилепская В.Н., Быковская О.В. Шеечно-влагалищная экосистема в постменопаузе и заместительная гормонотерапия. *Гинекология (Экстравып.)*. 2006; с. 6–8. / Kostava M.N., Prilepskaya V.N., Bykovskaya O.V. *Shechno-vlagalishchnaia ekosistema v postmenopauze i zamestitel'naia gormonoterapiia*. *Gynecology (Ekstravyip.)*. 2006; s. 6–8. [in Russian]
30. Lynch C. Vaginal estrogen therapy for the treatment of atrophic vaginitis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18 (10): 1595–606.
31. Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51 (3): 549–55.
32. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14 (3 Pt 1): 355–69.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НИИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: Vprilepskaya@mail.ru

Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения

А.Л.Унаниан^{✉1}, И.С.Сидорова¹, А.Д.Никонцев¹, Ю.В.Костина¹, Н.Н.Кузнецова^{2,3}, А.М.Елисаветская⁴, Д.В.Бабури¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»

Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ «Городская поликлиника №68» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119180, Россия, Москва, ул. Малая Якиманка, д. 22, стр. 1;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

⁴Женская консультация №7 филиала ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы «Родильный дом №25». 115184, Россия, Москва, Озерковская наб., д. 42/2

Настоящая публикация посвящена наиболее часто встречаемой проблеме у женщин репродуктивного возраста – дисменорее. К сожалению, недооценка значимости дисменореи нередко имеет место со стороны как пациенток, так и врачей. Между тем дисменорея обуславливает не только снижение качества жизни, но и целый ряд серьезных нарушений, включая риск развития эндометриоза, аденомиоза и даже опухолевых заболеваний. С указанных позиций применение комбинированных оральных контрацептивов – не только эффективное средство терапии больных с дисменореей, но и патогенетически обоснованный подход к профилактике отдаленных осложнений заболевания.

Ключевые слова: дисменорея, эндометриоз, аденомиоз, комбинированный оральные контрацептив, диеногест, Силует.

✉9603526@mail.ru

Для цитирования: Унаниан А.Л., Сидорова И.С., Никонцев А.Д. и др. Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения. Гинекология. 2018; 20 (1): 9–15. DOI: 10.26442/2079-5696_20.19-15

Dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis: clinical and pathogenetic relationships

A.L.Unanian^{✉1}, I.S.Sidorova¹, A.D.Nikonets¹, Yu.V.Kostina¹, N.N.Kuzenkova^{2,3}, A.M.Elisavetskaia⁴, D.V.Baburin¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²City Clinical Hospital №68 of the Department of Health of Moscow. 119180, Russian Federation, Moscow, ul. Malaia Yakimanka, d. 22, str. 1;

³People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

⁴Women's Consultation №7 of the Maternity Hospital №25, the branch of N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 115184, Russian Federation, Moscow, Ozerkovskaya nab., d. 42/2

This publication is devoted to the most common problem in women of reproductive age – dysmenorrhea. Unfortunately, the underestimation of the importance of dysmenorrhea often occurs on the part of both patients and doctors. Meanwhile, dysmenorrhea causes not only a decrease in the quality of life, but also a number of serious disorders, including the risk of developing endometriosis, adenomyosis and even tumorous diseases. With such articles as prevention and prevention of diseases.

Key words: dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis, combined oral contraceptive, dienogest, Siluet.

✉9603526@mail.ru

For citation: Unanian A.L., Sidorova I.S., Nikonets A.D. et al. Dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis: clinical and pathogenetic relationships. Gynecology. 2018; 20 (1): 9–15. DOI: 10.26442/2079-5696_20.19-15

Дисменорея – наиболее распространенное гинекологическое заболевание женщин репродуктивного возраста. Различают первичную и вторичную дисменорею. Первичная дисменорея – болезненные спазмы маточного происхождения непосредственно перед и/или во время менструации при отсутствии какой-либо выраженной макроскопической тазовой патологии. Вторичная дисменорея возникает вследствие ряда патологических состояний, из которых наиболее частыми являются эндометриоз и аденомиоз [1–5].

Дисменорея оказывает негативное влияние на разные аспекты жизнедеятельности: семейные и личные отношения; дружбу, успеваемость в школе; профессиональную деятельность; социальную адаптацию и др. [6, 7]. Дисменорея является одной из основных причин неудовлетворительного посещения девушками и молодыми женщинами учебных заведений, а также одной из частых причин временной утраты нетрудоспособности, что, несомненно, обуславливает экономические потери, т.е. дисменорея – не только медицинская, но и социальная проблема [8].

По данным литературы, частота встречаемости первичной дисменореи варьирует от 45 до 95%, при этом тяжелая первичная дисменорея встречается у 10–25% женщин репродуктивного возраста. Показатели распространенности первичной дисменореи чаще занижены, что обусловлено интерпретацией женщинами боли во время менструации как варианта нормы, а не расстройства, вследствие чего большинство женщин не обращаются за меди-

цинской помощью. Вариабельность показателей распространенности дисменореи также связана с отсутствием стандартизированных критериев диагностики и использованием разных определений, начиная от случайных менструальных спазмов и до боли, нарушающей повседневную деятельность и/или требующей медикаментозного подавления [9].

Следует отметить, что существует недостаточное количество исследований, посвященных столь распространенной проблеме, как дисменорея. K.Berkley и соавт. отмечают, что поиск в PubMed и ScienceDirect (04.04.2011) с использованием ключевых слов «дисменорея» или «боль» (отдельные запросы) показал, что только в 0,1% публикаций о «боли» определяются статьи, посвященные дисменорее [10].

Важными факторами риска развития первичной дисменореи являются: ранний возраст менархе, большая продолжительность менструального цикла, предшествующая семейная история дисменореи и курение по крайней мере 1 сигареты в день [11]. Проспективное исследование 9688 женщин на протяжении 13 лет позволило прийти к выводу, что как ожирение, так и дефицит массы тела являются факторами риска развития дисменореи [12]. Женщины с дисменореей характеризуются большей чувствительностью к экспериментальной мышечной боли (оценка боли по визуальной аналоговой шкале) по сравнению с женщинами без дисменореи [13].

Ряд исследований свидетельствует, что женщины с дисменореей имеют более низкие пороги болевой чув-

ствительности к стимуляции экспериментальной боли как в области живота и/или поясницы (в пределах отраженной менструальной боли), так и в области конечностей (за пределами отраженной менструальной боли) [13, 14]. Как оказалось, женщины с более выраженной менструальной болью, как правило, испытывают ортодонтическую боль большей интенсивности и продолжительности [15].

На протяжении всего менструального цикла женщины с дисменореей имеют повышенную чувствительность к болезненным стимулам, однако окончательно неизвестно, является ли повышенная чувствительность к боли причиной или следствием повторяющейся менструальной боли [13].

Восьмилетнее проспективное наблюдательное исследование, включающее 3694 женщин с первичной дисменореей, позволило установить, что после первых самопроизвольных родов происходит значительное уменьшение степени выраженности дисменореи, что, согласно мнению авторов, обусловлено более низкой продукцией простагландинов (ПГ) в эндометрии и возможным подавлением адренергической иннервации матки после родов [16]. Использование оральных контрацептивов (отношение шансов – ОШ 0,65, 99% доверительный интервал – ДИ 0,60–0,71) и более высокий паритет (ОШ 0,64, 99% ДИ 0,57–0,72) были связаны со снижением риска развития дисменореи [17].

Существует множество факторов, играющих важную роль в патогенезе дисменореи. Главными из них являются: сверхсинтез ПГ, чрезмерная сократимость матки, нарушение кровоснабжения матки [3]. ПГ характеризуются наличием биологических воздействий на большое число физиологических и патологических активностей, включая боль, воспаление, регуляцию температуры тела и сна [18]. Степень тяжести менструальной боли и ассоциированные симптомы дисменореи прямо пропорциональны количеству продуцируемых ПГ [19]. К тому же введение экзогенных ПГ приводит к маточному сокращению и зачастую создает те же системные симптомы, которые нередко сопровождают дисменорею, например тошноту, рвоту и диарею [20]. Усиленное выделение ПГ, предположительно от разрушающихся клеток во время эндометриальной десквамации, как полагают, вызывает миометриальное гиперсокращение, приводящее к ишемии и гипоксии миометрия и, в конечном счете, к боли. Повышенная продукция не только ПГ, но и лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов является характерной особенностью женщин с первичной дисменореей [21].

В норме во время лютеиновой фазы, по сравнению с фолликулярной, имеет место более высокий уровень ПГ, а у пациенток с дисменореей по сравнению с женщинами без дисменореи зарегистрированы значительно более высокие уровни ПГ_{2α} и ПГЕ₂ во время менструации. Наибольшие значения концентрации ПГ у женщин с дисменореей отмечаются в течение первых 48 ч менструаций [20].

Следует отметить, что ПГЕ₂ может привести как к миометриальному сокращению, так и к расслаблению, в то время как ПГФ_{2α} всегда вызывает сильное сокращение миометрия и сужение кровеносных сосудов миометрия. Также существуют доказательства того, что ПГФ_{2α} снижает порог восприятия боли, способствуя сенситизации нервных окончаний к боли [22].

У женщин с дисменореей значительно выше активное внутриматочное давление (более 120 мм рт. ст.), а также частота маточных сокращений, в том числе и несогласованных [19]. Данные доплерографии показали, что сильные и ненормальные сокращения миометрия у женщин с дисменореей во время менструации связаны с пониженным маточным кровотоком, ишемией, гипоксией и, как следствие, болью [23].

Экспериментально вызванная жгутом ишемическая боль подтверждает роль С-волокон (немиелинизированных С-нервных волокон) в передаче боли, тогда как проводимость А-волокон, как считают L. Logani и соавт., нарушается во время ишемического состояния [24]. Другие исследования продемонстрировали существенные различия между головным мозгом в целом здоровых женщин, которые испытывали умеренно сильную дисменорейную боль,

и мозгом женщин без дисменореи, включая различия в центральной активности, вызванной болевым стимулом кожи [14], метаболизмом мозга [25] и церебральной структурой [26]. В частности, у женщин с первичной дисменореей имеют место более низкий объем серого вещества в областях мозга, вовлеченных в передачу боли, и более высокий уровень сенсорной обработки, а также больший объем серого вещества в областях мозга, вовлеченных в модуляцию боли и эндокринную функциональную регуляцию по сравнению с контрольной группой женщин [26].

У женщин с дисменореей отмечен высокий уровень экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1β, 6, 8, фактора некроза опухоли) и низкий уровень экспрессии трансформирующего фактора роста β (Bmp4, Bmp6, GDF5, GDF11, Lefty2, NODAL и MSTN), в норме характеризующийся противовоспалительной активностью [27].

Возникновение первичной дисменореи обычно происходит в подростковом возрасте, как правило, спустя 6–24 мес после менархе. Боль имеет четкий и предсказуемый временной паттерн, возникая перед или в начале менструации. Боль, как правило, длится в течение 8–72 ч, наиболее выражена в течение 1 или 2-го дня менструации, зачастую имеют место иррадиация боли в область спины и бедер. Болезненные менструальные спазмы, которые испытывают женщины с дисменореей, могут быть весьма инвалидизирующими, будучи схожими с болью при почечной колике [7]. Нередко отмечаются такие системные симптомы, как тошнота, рвота, диарея, повышенная утомляемость и бессонница, головная боль и головокружение. Депрессия и тревога также тесно связаны с менструальной болью [2–5].

Хроническая боль является одной из основных причин снижения качества жизни [28]. В контексте дисменореи болезненные маточные спазмы могут быть причиной порочного круга негативных событий: менструальная боль снижает эффективность и качество сна, а результирующая усталость, испытываемая этими женщинами, способна обострить негативное влияние боли на жизнедеятельность в дневное время и настроение [29]. Интенсивная циклическая боль обуславливает ограничение физической активности [30].

Дисменорея оказывает значительное отрицательное влияние на эмоциональную составляющую, боль усугубляет психологический стресс, а психологический стресс, в свою очередь, может усугубить боль [31].

Повторные болезненные менструации могут привести к развитию центральной сенситизации боли. Центральная сенситизация характеризуется ненормальным увеличением боли при нормальных периферийных раздражителях из-за нарушения механизмов восприятия внутри центральной нервной системы [33].

Первичная дисменорея – диагноз исключения, а исключать приходится целый ряд как гинекологических, так и экстрагенитальных заболеваний, что позволяет считать дисменорею междисциплинарной проблемой, затрагивающей интересы невропатологов, хирургов, урологов, психиатров и многих других специалистов [34]. Существующая большая вариативность эффективности разных фармакологических и нефармакологических стратегий лечения дает основание полагать, что действенность методов терапии сугубо индивидуальна; один способ может обеспечивать относительное облегчение боли для одной больной, но не может гарантировать аналогичное облегчение боли для другой. Было доказано, что бег и разные физические упражнения на растягивание и расслабление мышц являются эффективным способом подавления степени выраженности дисменореи при условии, если они выполняются на регулярной основе [35]. Недостаточно доказательств в отношении эффективности акупунктуры, йоги и массажа в улучшении результатов лечения при дисменорее [2]. С другой стороны, эффективность иглоукалывания при лечении больных с первичной дисменореей может зависеть от точного определения конкретных акупунктурных точек в соответствии с традиционными принципами иглоукалывания [36]. Результаты рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют о положительном эффекте гипноза на качество жизни женщин с дисменореей [37]. Приме-

няемый в течение 2–4 мес витамин Е по сравнению с плацебо приводит к статистически значимому снижению степени выраженности дисменореи [38]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 120 девушек-подростков с первичной дисменореей позволило установить, что пероральный прием препарата цинка способствовал снижению продолжительности и тяжести боли [39].

Распространенным фармакологическим средством для лечения дисменореи являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые классифицируются как ингибиторы ПГ-синтазы [40]. Однако НПВП связаны с более значительными побочными эффектами, чем плацебо (относительный риск 1,37, 95% ДИ 1,12–1,66). Важно отметить, что около 15% женщин с дисменореей не реагируют на НПВП или у них отмечается непереносимость данных препаратов [41]. B.Sherif и соавт. с целью изучения влияния НПВП на овуляцию и уровень прогестерона исследовали 39 женщин репродуктивного возраста, которые в течение 10 дней принимали диклофенак (100 мг 1 раз в день), или напроксен (500 мг 2 раза в день), или эторикоксиб (90 мг 1 раз в день), кроме того, была группа контроля, которая не принимала НПВП. Были выявлены значительное снижение уровня прогестерона и ингибирование овуляции у больных, принимающих диклофенак, напроксен, эторикоксиб, причем наиболее стойкое подавление овуляции отмечалось у женщин, принимающих диклофенак, а у 1/3 пациенток к концу периода лечения были выявлены функциональные кисты [42]. L.Mendonça и соавт. полагают, что имеет место связь между бесплодием и длительным применением НПВП за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который катализирует синтез ПГ и является важным медиатором овуляции, имплантации и плацентации [43].

Внутриматочные гормональные устройства способны уменьшать степень маточного кровотечения и частично подавлять боль, но их использование у нерожавших женщин является относительно низким [44, 45]. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) подавляют овуляцию и, снижая толщину эндометрия, уменьшают объем менструальной десквамации, синтез ПГ и, как следствие, степень выраженности боли [46–48]. Результаты плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного исследования свидетельствуют об эффективности применения низкодозированных КОК для лечения женщин с первичной дисменореей [49]. Выраженный эффект комбинированной гормональной контрацепции на снижение степени выраженности болезненных менструаций был также отмечен в недавнем исследовании B.Ottová и соавт. [50].

С учетом нарушения психоэмоциональной составляющей у женщин с дисменореей заслуживают внимания данные исследования 1105 женщин (возраст 20–39 лет), свидетельствующие, что использование КОК улучшает состояние психического здоровья, обуславливая снижение частоты тревожных расстройств, депрессии, панических расстройств и др. [51]. Результаты другого проспективного исследования подтверждают, что КОК эффективен в лечении дисменореи, хронической тазовой боли, диспареунии, соматических и психологических симптомов у японских женщин с эндометриозом [52].

M.Momoeda и соавт. с целью изучения эффективности КОК провели исследование 410 больных с дисменореей в возрасте 20 лет и старше: 315 – с первичной дисменореей, 28 – с эндометриозом, 37 – с миомой матки, 46 – с аденомиозом (у некоторых пациентов была сочетанная патология). Результаты лечения оценивались после 16-недельного и 52-недельного приема КОК. Было выявлено статистически значимое снижение частоты и выраженности дисменореи как первичной, так и при наличии органического заболевания (эндометриоз, миома матки, аденомиоз). Авторы установили, что положительный эффект КОК был обусловлен подавлением сывороточных уровней эстрадиола и прогестерона и снижением толщины эндометрия. Профиль безопасности КОК был идентичен у всех пациентов независимо от наличия или отсутствия органических заболеваний [53].

Следует особо отметить, что дисменорея не только является заболеванием, характеризующимся болью и снижением качества жизни, но и представляет собой значимый фактор риска целого ряда других болезней.

Эйкозаноиды (ПГ, лейкотриены, тромбоксаны и др.), играющие ключевую роль в патогенезе дисменореи и относящиеся к окисленным производным полиненасыщенных жирных кислот, являются провоспалительными факторами [21]. Вместе с тем ПГ и лейкотриены, являясь мощными медиаторами воспаления, участвуют в этиопатогенезе многих заболеваний опухолевого генеза. Как оказалось, ЦОГ-индуцируемая продукция ПГЕ₂ задействована в ключевых аспектах злокачественного роста, включая пролиферацию, инвазию и ангиогенез. ЦОГ-дефицитная опухоль изменяет воспалительный профиль опухоли, способствуя прогрессированию опухолевого роста. Ингибиторы ЦОГ путем воздействия на противоопухолевые медиаторы способствуют иммуннозависимому подавлению опухоли. В связи с этим сочетанное применение ингибиторов ЦОГ с иммунотерапией представляет собой перспективный подход в подавлении опухолевого роста [54]. Эйкозаноиды могут участвовать в канцерогенезе толстого кишечника. Экспрессия генов ЦОГ-2 и ЦОГ-1 значительно повышена в большинстве видов рака ободочной и прямой кишки по сравнению с уровнями экспрессии в нормальной слизистой оболочке кишечника [55]. Повышение уровней ЦОГ-2-индуцированного ПГЕ₂ было зарегистрировано также в ткани опухоли молочной железы, что позволило авторам сделать вывод о том, что высокие уровни ЦОГ-2-индуцированного ПГЕ₂ могут способствовать иммуносупрессии и непосредственному блокированию противоопухолевого иммунитета, способствуя возникновению и прогрессии опухоли. Исходя из полученных данных, авторы полагают, что основано сочетанное применение ЦОГ-2 ингибиторов и иммунотерапии в лечении опухолевых заболеваний [56]. A.Wallace и соавт. выявили, что в аденокарциноме эндометрия возрастает уровень рецепторов PPF_{2a} [57]. Высокая экспрессия воспалительных ЦОГ-2 и ПГ играет важную роль в возникновении аденокарциномы эндометрия и коррелирует с ростом опухоли и уровнем ангиогенеза [58–60].

Исследование «случай–контроль», включавшее 2028 случаев эпителиального рака яичников и 2091 женщину контрольной группы, позволило выявить, что риск рака яичника повышается у женщин с умеренной (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,05–1,42) и сильной менструальной болью (ОШ 1,34, 95% ДИ 1,09–1,65) по сравнению с женщинами с отсутствием боли или слабой болью при менструации. Выявлена ассоциация степени выраженности боли при менструации с гистотипом опухоли яичника, в частности сильной боли с эндометриоидным (ОШ 1,64, 95% ДИ 1,15–2,34) и светлоклеточным вариантами опухолей (ОШ 1,91, 95% ДИ 1,11–3,28) [61].

С указанных позиций неоспоримым преимуществом в лечении и онкопрофилактике больных с дисменореей обладают КОК. Данные 36 эпидемиологических исследований (27 276 случаев рака эндометрия и 115 743 женщин контрольной группы) свидетельствуют, что риск рака эндометрия снижается на 25% в течение каждых 5 лет приема КОК. Использование КОК в течение 10 лет снижает этот риск с 2,3 до 1,3 случая на 100 пользователей. Мощный онкопротективный эффект КОК в отношении рака эндометрия сохраняется в течение 30 лет после окончания приема, и это означает, что у тех женщин, которые принимали КОК в возрасте 20 лет и моложе, сохраняется польза от этого лечения по достижении ими возраста 50 лет и старше, когда распространенность рака эндометрия наиболее высока [62].

Анализ 45 эпидемиологических исследований, включающих более 23 тыс. случаев рака яичников и более 87 тыс. случаев контроля, показал, что использование КОК снижает риск развития рака яичников на 27% [63]. Прием КОК снижает риск развития рака яичников также и у носителей мутаций BRCA1 (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,45–0,71) и BRCA2 (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,23–0,66) [64]. Прием КОК снижает риск развития рака толстой кишки/прямой кишки (95% ДИ 0,69–0,94) [65].

Известно, что КОК кроме широкого спектра онкопротективных свойств обладают целым рядом положительных не-

контрацептивных преимуществ в отношении многочисленных гинекологических заболеваний. В частности, КОК также могут быть эффективны и при вторичной дисменорее. Наиболее распространенной причиной вторичной дисменореи являются эндометриоз и аденомиоз, при которых имеются убедительные данные, свидетельствующие об эффективности применения диеногестсодержащего КОК.

Ранее неправильно проведенные эпидемиологические исследования на популяционном уровне позволили ошибочно считать, что аденомиоз – заболевание позднего репродуктивного возраста, которое, как правило, верифицировалось гистологически в удаленных матках [66, 67]. Однако более детальные исследования, особенно у категории женщин с бесплодием, позволили определить, что патологические события, определяющие возникновение аденомиоза, начинают проявляться уже в раннем репродуктивном возрасте, даже у подростков [68, 69]. В настоящее время выявляются случаи аденомиоза у подростков, жалующихся на первичную дисменорейную боль, которая не поддается традиционному медицинскому лечению [70]. Медикаментозная терапия, обычно используемая при лечении больных с аденомиозом, идентична той, которая применяется при эндометриозе, и включает применение КОК, НПВП, прогестинов, агонистов гонадотропинов, внутриматочную систему с левоноргестрелом и др. [71].

Применение монофазных низкодозированных оральных контрацептивов характеризуется общей безопасностью, высокой эффективностью, хорошей переносимостью, низкой стоимостью и может быть лучшим выбором медикаментозной терапии боли, ассоциированной с аденомиозом и эндометриозом. Кроме того, риск развития эндометриоза уменьшается во время использования КОК вследствие уменьшения ретроградной менструации, а также процессов децидуализации и последующей атрофии эктопированного эндометрия на фоне приема КОК [72]. КОК являются эффективным медикаментозным средством в уменьшении риска рецидива эндометриоза после хирургического удаления кисты [73]. Положительный эффект КОК при эндометриозе может быть также обусловлен подавлением пролиферации и стимулированием уровня программированной клеточной гибели (апоптоза) в эндометрии [74].

Наиболее эффективным прогестагеном в составе КОК в отношении применения у больных эндометриозом является диеногест. Диеногест подавляет пролиферацию, экспрессию ароматазы, неогенез и индуцирует апоптоз, что отражает его влияние на патогенетические механизмы эндометриоза и терапевтические возможности диеногестсодержащих препаратов. Кроме того, диеногест ингибирует продукцию ПГЕ₂ и экспрессию ароматазы [75].

Результаты сравнительного открытого проспективного исследования приема 30 мкг этинилэстрадиола в комбинации с 2 мг диеногеста в непрерывном режиме и в традиционном варианте приема (21+7) свидетельствуют о значительном положительном эффекте непрерывного приема КОК на качество жизни, сексуальную функцию и на степень подавления боли, ассоциированной с эндометриозом [76].

Одним из КОК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста, является препарат Силует («Гедеон Рихтер»). Силует – низкодозированный комбинированный эстроген-гестагенный монофазный оральный контрацептив, обладающий лечебным эффектом при дисменорее, эндометриозе, аденомиозе.

Следует отметить, что в систематическом обзоре, проведенном S.Ferrero и соавт., не выявлено ни одного рандомизированного клинического исследования сравнения эффективности КОК (этинилэстрадиол + диеногест) и изолированного диеногеста [77].

Заслуживает внимания существующее значительное экономическое бремя, связанное с прямыми и косвенными затратами пациенток в связи с эндометриозом, особенно с учетом того, что терапия эндометриоза долгосрочная [78].

Терапия боли должна проводиться долгосрочно, так как при отмене препарата имеет место возобновление боли. С указанной позиции особенно важно отметить, что КОК – безопасные препараты для длительного применения при

эндометриозе (1-я линия). Кроме того, прием КОК сопряжен с большей комплаентностью ввиду того, что, будучи противозачаточными препаратами, они воспринимаются в качестве средств с благоприятным профилем безопасности [79].

Общие подходы к медикаментозной терапии эндометриоза и аденомиоза, в том числе путем применения КОК, по-видимому, не случайны, а обусловлены общностью патогенеза эндометриозидного процесса. Биоинформационный анализ метаболических и молекулярных нарушений, в частности аномальной экспрессии матричной РНК, показал множество общих черт, присущих аденомиозу и эндометриозу [80]. Кроме того, полиморфизм генов катехол-О-метилтрансферазы (COMT) 158G/A и цитохром P450-1B1 (CYP1B1) 432C/G может способствовать развитию как эндометриоза, так и аденомиоза, особенно в азиатских популяциях [81].

Следует также отметить, что эутопический эндометрий у больных с аденомиозом характеризуется фундаментальными генетическими отклонениями, в частности дисрегуляцией генов апоптоза, ремоделированием внеклеточного матрикса, микроРНК, окислительного фосфорилирования, митохондриальной функции, которые могут обуславливать его способность к выживанию и инвазии за пределами матки [82]. Заслуживают внимания результаты генетического исследования 170 случаев эндометриоза и 150 – аденомиоза (контроль – 240 наблюдений без аденомиоза и эндометриоза), свидетельствующие об общем генетическом аспекте аденомиоза и эндометриоза, в частности проявляемом в виде идентичного полиморфизма в гене ЦОГ-2 [83].

Значимую роль эйкозаноиды играют в патогенезе не только первичной дисменореи, но и эндометриозидной болезни [84]. Активация ЦОГ-2 и повышенная продукция ПГЕ₂ как при первичной, так и при вторичной дисменорее способствуют повышенной маточной перистальтике, обуславливающей и усугубляющей процесс механизма хронической травматизации и репарации тканей, пролиферации и воспаления, в частности в зоне эндометрия (junctional zone).

Наиболее убедительной теорией патогенеза аденомиоза является концепция инвагинации базального эндометрия в миометрий, обусловленная травмой миометрия и эндометриальной зоны с соответствующей реактивной гиперплазией базального эндометрия и ее проникновением в поврежденный миометрий вследствие дисфункции эндометрий-миометриального интерфейса [85].

Процессу инвагинации эндометриальной ткани значительно способствуют нарушения молекулярных механизмов апоптоза, пролиферации, неогенеза и экспрессии матричных металлопротеиназ [86].

Данные трансмиссионной электронной микроскопии, иммуногистохимического окрашивания для Cadherin, иммунофлюоресценции для CD45 и CD68 подтверждают, что ультрамикротравма в области зоны эндометриального перехода (junctional zone) является одним из ключевых звеньев патогенеза аденомиоза [87].

Необходимо отметить, что у женщин с дисменореей внутриматочное давление может достигать 300 мм рт. ст. и не падать ниже 100 мм рт. ст. между одиночными сокращениями, что обуславливает не только травматизацию эндометриальной зоны с соответствующей реактивной гиперплазией базального эндометрия, но и попадание этих клеток в брюшную полость и формирование наружного эндометриоза благодаря так называемому «перистальтическому насосу» [88].

Итак, концепция развития аденомиоза и эндометриоза, в основе которой лежит наличие общего механизма возникновения, реализуемого в том числе путем патологической маточной перистальтики, как правило, обуславливает дисменореей, не только обеспечивает новое понимание патофизиологии аденомиоза и эндометриоза, но и открывает дополнительные возможности для профилактики и лечения [88]. С указанных позиций логично предположить, что своевременная терапия первичной дисменореей может явиться эффективным подходом к профилактике как аденомиоза, так и эндометриоза.

Применение КОК при дисменорее, эндометриозе и аденомиозе целесообразно не только вследствие эффективного подавления степени выраженности симптомов заболевания, но и для онкопрофилактики, ввиду доказанных онкопротективных свойств КОК.

Литература/References

1. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update* 2015; 21 (6): 762–78.
2. Osayande AS, Mebulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 2014; 89 (5): 341–6.
3. Mrugacz G, Grygoruk C, Sieczyński P et al. Etiopathogenesis of dysmenorrhea. *Med Wieku Rozwoj* 2013; 17 (1): 85–9.
4. Ortiz MI. Primary dysmenorrhea among Mexican university students: prevalence, impact and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152 (1): 73–7.
5. Wong LP, Kboo EM. Dysmenorrhea in a multiethnic population of adolescent Asian girls. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108 (2): 139–42.
6. Pitangui AC, Gomes MR, Lima AS et al. Menstruation disturbances: prevalence, characteristics, and effects on the activities of daily living among adolescent girls from Brazil. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26: 148–52.
7. Ayan M, Sogut E, Tas U et al. Pain levels associated with renal colic and primary dysmenorrhea: a prospective controlled study with objective and subjective outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 403–9.
8. Jones AE. Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhea. *Nurs Times* 2004; 100 (10): 40–3.
9. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev* 2014; 36: 104–13.
10. Berkley KJ, McAllister SL. Don't dismiss dysmenorrhea! *Pain* 2011; 152: 1940–1.
11. Pejić A, Janković S. Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students. *Ann Ist Super Sanita* 2016; 52 (1): 98–103.
12. Ju H, Jones M, Mishra G. A U-Shaped Relationship between Body Mass Index and Dysmenorrhea: A Longitudinal Study. *PLoS One* 2015; 10 (7).
13. Iacovides S, Baker FC, Avidon I, Bentley A. Women with dysmenorrhea are hypersensitive to experimental deep muscle pain across the menstrual cycle. *J Pain* 2013; 14 (10): 1066–76.
14. Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ et al. Dysmenorrhea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain* 2011; 152: 1966–75.
15. Ye R, Wang S, Li Y et al. Primary dysmenorrhea is potentially predictive for initial orthodontic pain in female patients. *Angle Orthod* 2014; 84 (3): 424–9.
16. Juang CM, Yen MS, Tiwu NF et al. Impact of pregnancy on primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 92 (3): 221–7.
17. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev* 2014; 36: 104–13.
18. Hayashi O, Matsumura H. Prostaglandins and sleep. *Adv Neuroimmunol* 1995; 5: 211–6.
19. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 428–41.
20. Coco AS. Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 1999; 60: 489–96.
21. Nigam S, Benedetto C, Zonca M et al. Increased concentrations of eicosanoids and platelet-activating factor in menstrual blood from women with primary dysmenorrhea. *Eicosanoids* 1991; 4 (3): 137–41.
22. Harel Z. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors in the treatment of dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17: 75–9.
23. Altunçay S, Gol M, Altunçay S et al. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *J Reprod Med* 2005; 50: 251–5.
24. Loram LC, Mitchell D, Skosana M, Fick LG. Tramadol is more effective than morphine and amitriptyline against ischaemic pain but not thermal pain in rats. *Pharmacol Res* 2007; 56: 80–5.
25. Tu CH, Niddam DM, Chao HT et al. Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea. *Neuroimage* 2009; 47: 28–35.
26. Tu CH, Niddam DM, Chao HT et al. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain* 2010; 150: 462–8.
27. Ma H, Hong M, Duan J et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One* 2013; 8.
28. Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 213–7.

29. Driver HS, Baker FC. Menstrual factors in sleep. *Sleep Med Rev* 1998; 2: 213–29.
30. Chantler I, Mitchell D, Fuller A. Actigraphy quantifies reduced voluntary physical activity in women with primary dysmenorrhea. *J Pain* 2009; 10: 38–46.
31. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433–45.
32. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 339–52.
33. Woolf CJ. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiol* 2007; 106: 864–7.
34. Engeler DS, Baranowski AP, Dimis-Oliveira P et al. The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. *Eur Urol* 2013; 64 (3): 431–9.
35. Ortiz MI, Cortés-Márquez SK, Romero-Quezada LC et al. Effect of a physiotherapy program in women with primary dysmenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 24–9.
36. Yu S, Yang J, Yang M et al. Application of acupoints and meridians for the treatment of primary dysmenorrhea: a data mining-based literature study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 752194.
37. Shab M, Monga A, Patel S et al. The effect of hypnosis on dysmenorrhea. *Int J Clin Exp Hypn* 2014; 62 (2): 164–78.
38. Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG* 2005; 112 (4): 466–9.
39. Zekavat OR, Karimi MY, Amanat A, Alipour F. A randomised controlled trial of oral zinc sulphate for primary dysmenorrhea in adolescent females. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015; 55 (4): 369–73.
40. Zabradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception* 2010; 81: 185–96.
41. Campbell MA, McGrath PJ. Non-pharmacologic strategies used by adolescents for the management of menstrual discomfort. *Clin J Pain* 1999; 15: 313–20.
42. Sherif BQ, Al-Zohyri AM, Shibab SS. Effects of Some Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs on Ovulation in Women with Mild Musculoskeletal Pain (A Clinical Study). *IOSR-JPBS* 2014; 9 (4; Ver. IV): 43–9.
43. Mendonça LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 (8): 880–2.
44. Lindb I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea: a longitudinal population study. *Hum Reprod* 2013; 28: 1953–60.
45. Ekelund M, Melander M, Gemzell-Danielsson K. Intrauterine contraception: attitudes, practice, and knowledge among Swedish health care providers. *Contraception* 2014; 89: 407–12.
46. Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001.
47. Ruoff G, Lema M. Strategies in pain management: new and potential indications for COX-2 specific inhibitors. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: S21–S31.
48. Strowitzki T, Kirsch B, Elliesen J. Efficacy of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen in women with moderate-to-severe primary dysmenorrhoea: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; 38: 94–101.
49. Harada T, Momoda M, Terakawa N et al. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2011; 95 (6): 1928–31.
50. Ottová B, Weiss P. Mental changes in women due to the use of hormonal contraception. [Article in Czech]. *Ceska Gynecol* 2015; 80 (5): 355–9.
51. Cheslack-Postava K, Keyes KM, Lowe SR, Koenen KC. Oral contraceptive use and psychiatric disorders in a nationally representative sample of women. *Arch Womens Ment Health* 2015; 18 (1): 103–11.
52. Tanaka Y, Mori T, Ito F et al. Effects of low-dose combined drospirenone-ethinylestradiol on perimenstrual symptoms experienced by women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2016. pii: S0020-7292(16)30256-9.
53. Momoda M, Hayakawa M, Shimazaki Y et al. Does the presence of co-existing diseases modulate the effectiveness of a low-dose estrogen/progestin, ethinylestradiol/drospirenone combination tablet in dysmenorrhea? Reanalysis of two randomized studies in Japanese women. *Int J Womens Health* 2014; 6: 989–98.
54. Zelenay S, Reis E, Sousa C. Reducing prostaglandin E2 production to raise cancer immunogenicity. *Oncimmunology* 2016; 5 (5): e1123370.
55. Eberhart CE, Coffey RJ, Radbika A et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107 (4): 1183–8.
56. Pockaj BA, Basu GD, Pathangey LB et al. Reduced T-cell and dendritic cell function is related to cyclooxygenase-2 overexpression and prostaglandin E2 secretion in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (3): 328–39.
57. Wallace AE, Sales KJ, Catalano RD et al. Prostaglandin F2alpha-F-prostanoid receptor signaling promotes neutrophil chemotaxis via chemokine (C-X-C motif) ligand 1 in endometrial adenocarcinoma. *Cancer Res* 2009; 69 (14): 5726–33.
58. Tong BJ, Tan J, Tajeda L et al. Heightened expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator-activated receptor-delta in human endometrial adenocarcinoma. *Neoplasia* 2000; 2 (6): 483–90.
59. Jabbour HN, Milne SA, Williams AR et al. Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE(2) in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors. *Br J Cancer* 2001; 85 (7): 1023–31.
60. Wallace AE, Gibson DA, Saunders PT, Jabbour HN. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *J Endocrinol* 2010; 206 (2): 141–57.
61. Babic A, Cramer DW, Titus LJ et al. Menstrual pain and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Causes Control* 2014; 25 (12): 1725–31.
62. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015; 16 (9): 1061–70.
63. Beral V, Doll R, Hermon C et al. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371 (9609): 303–14.
64. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8 (1): 26–34.
65. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15 (5): 489–98.
66. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 583–93.
67. Lee NC, Dicker RC, Rubin GL, Ory HW. Confirmation of the preoperative diagnoses for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 283–7.
68. Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ Jr et al. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril* 2004; 82: 1091–4.
69. Ryan GL, Stolpen A, Van Voorhis BJ. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (4): 1017–22.
70. Dietrich JE. An update on adenomyosis in the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 388–92.
71. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S et al. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol* 2016; p. 1–5.
72. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 10: 261–75.
73. Johnson NP, Hummelsboj L. Consensus on current management of endometriosis. *World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Hum Reprod* 2013; 28 (6): 1552–68.
74. Meresman GF, Augé L, Barañao RI et al. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77 (6): 1141–7.
75. Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids* 2011; 76 (1–2): 60–7.
76. Caruso S, Iraci M, Cianci S et al. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest* 2016; 39 (8): 923–31.
77. Ferrero S, Remorgida V, Venturini PL, Bizzarri N. Endometriosis: the effects of dienogest. *BMJ Clin Evid* 2015; 2015. pii: 0802.
78. Soliman AM, Yang H, Du EX et al. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum Reprod* 2016; 31 (4): 712–22.

79. Berlanda N, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15 (1): 21–30.
80. Zbou C, Zhang T, Liu F et al. The differential expression of mRNAs and long noncoding RNAs between ectopic and eutopic endometria provides new insights into adenomyosis. *Mol Biosyst* 2016; 12 (2): 362–70.
81. Tong X, Li Z, Wu Y et al. COMT 158G/A and CYP1B1 432C/G polymorphisms increase the risk of endometriosis and adenomyosis: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 179: 17–21.
82. Herndon CN, Agbajanova L, Bayalan S et al. Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium From Women With Adenomyosis. *Reprod Sci* 2016.
83. Wang Y, Qu Y, Song W. Genetic variation in COX-2 -1195 and the risk of endometriosis and adenomyosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42 (2): 168–72.
84. Benedetto C. Eicosanoids in primary dysmenorrhea, endometriosis and menstrual migraine. *Gynecol Endocrinol* 1989; 3 (1): 71–94.
85. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4 (4): 312–22.
86. Brosens I, Derwig I, Brosens J et al. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod* 2010; 25 (3): 569–74.
87. Ibrahim MG, Chiantera V, Frangini S et al. Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. *Fertil Steril* 2015; 104 (6): 1475–83.e1–3.
88. Leyendecker G, Bilgicildirim A, Inacker M et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291 (4): 917–32.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Унянян Ара Леонидович – д-р мед. наук, проф., рук. клин. базы каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».

E-mail: 9603526@mail.ru

Сидорова Ираида Степановна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Никонец Анастасия Дмитриевна – студент Центра инновационных образовательных программ «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Костина Юлия Владиславовна – студент Центра инновационных образовательных программ «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Кузенкова Наталья Николаевна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГП №68, доц. каф. семейной медицины с курсом паллиативной медицинской помощи ФГАОУ ВО РУДН

Елисаветская Александра Михайловна – зав. ЖК №7 филиала ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова» РД №25

Бабурин Дмитрий Валерьевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Патофизиологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией

Г.Е.Чернуха[✉], Д.В.Гусев, Г.И.Табеева, В.Ю.Прилуцкая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Энергетический дефицит является результатом недостаточного поступления энергии по сравнению с ее высокими расходами. Развитие дефицита энергии часто связано со стремлением похудеть, строгой диетой, а также с беспокойством женщины о своем весе вместе с изменением пищевого поведения. Результатом расстройств приема пищи в комплексе со снижением массы тела является нервная анорексия, сопровождающаяся энергетическим дефицитом. Физиологические изменения, происходящие на фоне хронического энергетического дефицита, способствуют включению компенсаторных механизмов сохранения энергии для обеспечения жизненно важных физиологических функций. К наиболее частым метаболическим изменениям относят гиполептемию на фоне снижения процентного содержания жировой ткани, снижение трийодтиронина, а также повышение концентраций грелина, пептида YY и нейропептида Y. Эффект энергетических и метаболических изменений приводит к подавлению гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, секреции гонадотропин-рилизинг-гормона с последующим подавлением высвобождения лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси приводит к хроническому дефициту эстрогенов, что сопровождается развитием функциональной гипоталамической аменореи.

Ключевые слова: нервная анорексия, аменорея, расстройства приема пищи, лептин.

[✉]c-galina1@yandex.ru

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Гусев Д.В., Табеева Г.И., Прилуцкая В.Ю. Патофизиологические особенности развития функциональной гипоталамической аменореи у пациенток с нервной анорексией. Гинекология. 2018; 20 (1): 16–22. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.16-22

Pathophysiological features of development of functional hypothalamic amenorrhea in patients with anorexia nervosa

G.E.Chernukha[✉], D.V.Gusev, G.I.Tabeeva, V.Yu.Prilutskaia

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The energy deficit is the result of insufficient energy intake compared to its high costs. The development of energy deficiency is often associated with the desire to lose weight, a strict diet, as well as the woman's concern about her weight along with a change in eating behavior. The result of eating disorders in combination with a decrease in body weight is anorexia nervosa, accompanied by an energy deficit. Physiological changes occurring against a background of chronic energy deficiency contribute to the inclusion of compensatory mechanisms of energy conservation to provide vital physiological functions. The most frequent metabolic changes include hypoleptinemia in the presence of a decrease in the percentage of fat tissue, a decrease in triiodothyronine, and an increase in the concentrations of ghrelin, peptide YY and neuropeptide Y. The effect of energy and metabolic changes leads to suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, gonadotropin releasing hormone secretion, with the subsequent suppression of the release of luteinizing and follicle stimulating hormones. The suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis leads to chronic estrogen deficiency, which is accompanied by the development of functional hypothalamic amenorrhea.

Key words: anorexia nervosa, amenorrhea, eating disorders, leptin.

[✉]c-galina1@yandex.ru

For citation: Chernukha G.E., Gusev D.V., Tabeeva G.I., Prilutskaia V.Yu. Pathophysiological features of development of functional hypothalamic amenorrhea in patients with anorexia nervosa. Gynecology. 2018; 20 (1): 16–22. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.16-22

В настоящее время распространенность аменореи, не связанной с беременностью, лактацией и постменопаузой, составляет 3–5% [1]. Более чем в 35% случаев причиной вторичной аменореи является нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. К наиболее частой форме вторичной аменореи относят функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, что в клинической практике принято называть функциональной гипоталамической аменореей (ФГА). По данным Американского общества репродуктивной медицины, ФГА составляет 20–35% от всех случаев вторичной аменореи и приблизительно 3% от всех случаев первичной аменореи [2].

Принято считать, что наиболее частыми причинами ФГА являются острый или хронический стресс, чрезмерные физические нагрузки и нарушение пищевого поведения. Имеются данные о том, что свыше 1% населения страдают расстройствами пищевого поведения [3]. Эти состояния, часто связанные с аменореей, по данным Руководства по психическим нарушениям IV пересмотра (DSM IV), выражаются в трех основных формах: нервная анорексия (НА), нервная булимия и неклассифицируемые пищевые нарушения [4]. Несмотря на то, что неклассифицируемые пищевые нарушения составляют 60% от всех расстройств пищевого поведения и встречаются у 80% пациенток с ФГА, самой тяжелой формой расстройств приема пищи считается

НА [3]. Распространенность НА в популяции варьирует от 0,5 до 2 на 1 тыс. женщин, а смертность достигает 9% [5]. Танатогенез НА ассоциирован с уменьшением объема сердечной мускулатуры и снижением миокардиальной активности в результате электролитного дисбаланса. Более того, женщины с НА отличаются повышенной склонностью к суицидальным намерениям [6–8].

Возникновение аменореи на фоне НА обусловлено тяжелым нарушением питания, что приводит к недостаточному потреблению калорий. Энергетический дефицит, в свою очередь, стимулирует компенсаторные механизмы, такие как потеря массы тела и энергосбережение. Это приводит к подавлению функции гипоталамуса, снижению функции яичников и аменорее на фоне совокупной эндокринной и метаболической адаптации. Клинические последствия ФГА и связанные с ней эндокринные изменения включают бесплодие, снижение плотности костной ткани, увеличение риска переломов и развития сердечно-сосудистой патологии. Этот обзор направлен на обобщение имеющихся данных о психологических, генетических и патофизиологических особенностях, связанных с развитием аменореи, у женщин с НА.

Изменение психологического профиля

Во всем мире большое внимание уделяется изучению психического статуса пациенток с ФГА на фоне НА. Со-

гласно исследованиям, проведенным S.Berga и соавт., пациентки с ФГА находятся в состоянии нарушенного психического равновесия. Они отличаются перфекционизмом, ждуть поощрения извне, что говорит о страхе несоответствия ожиданиям окружающих. Так как перфекционизм мешает социальному одобрению и принятию, для женщин с ФГА характерен внутриличностный конфликт. Желание быть идеальной и заслуживать всеобщего одобрения – это нереалистичные ожидания от самой себя и от окружающих. Согласно данным S.Berga, пациенткам с ФГА на фоне психогенно-пищевых расстройств, сопровождающихся разной степенью ограничения пищи, потерей массы тела, присущи как перфекционизм, так и высокая доля занятий спортом [9]. Во многом стремление к физической активности рассматривается как следствие внутриличностного конфликта, неудовлетворенности собственным телом и перфекционизма [10]. M.Carolyn и соавт. при изучении психического профиля пациенток с ФГА выявили значительные отличия от женщин с регулярным менструальным циклом (МЦ) [11]. Согласно их данным, пациентки с ФГА и НА отличаются наличием тревожных и депрессивных расстройств, которые сильно коррелируют с сексуальной дисфункцией, а именно с нарушением таких параметров, как сексуальность и удовлетворенность от взаимоотношений с половым партнером. В дополнение к симптомам депрессии у этих женщин могут присутствовать неадекватные когнитивные черты, связанные с легкой психологической дисфункцией [12, 13]. Здесь данные M.Carolyn согласуются с выводами S.Berga о том, что такие личностные черты, как повышенный внутренний самоконтроль, нереалистичные ожидания и неприятие себя и других, служат прообразом психологической уязвимости к стрессу, а это является основой для развития НА и ФГА [14]. В другом исследовании была проведена оценка пищевого поведения по результатам опросника EDI-2. Он включает 11 шкал: желание похудеть, булимия, неудовлетворенность своим телом, неэффективность, перфекционизм, межличностное недоверие, недостаток интерцептивной чувствительности, страх взросления, аскетизм, недостаток в регуляции импульсов и социальная небезопасность [15]. Результаты исследования показали, что у пациенток с ФГА были значительно выше оценки в шкале желания похудеть, чем в контрольной группе. С точки зрения абсолютных значений оценки по шкалам неудовлетворенности собственным телом, межличностным недоверием и социальной небезопасности были выше, чем в группе контроля, однако статистической значимости достигнуто не было. Пациентки с ФГА имели высокие значения в шкалах неэффективности, аскетизма, недостатка в регуляции импульсов, а также общего количества набранных баллов в EDI-2 по сравнению с контрольной группой [13].

В области психосоматической медицины предполагается взаимосвязь между особенностями личности и болезнями. В настоящее время наиболее информативной психометрической методикой в оценке личности является применение опросника многофакторного исследования личности (MMPI). В исследовании N.Pop-Jordanova по результатам опросников у пациенток с НА выявлялось повышение по таким шкалам, как шкала девиантного поведения (шкала 4), измеряющая потребность человека в контроле или антиконформное поведение, и шкала психастении (шкала 7), которая определяет уровень беспокойства и тенденцию к соматизации и обсессивности [16]. Эти данные согласуются с результатами E.Cumella, где у пациенток с НА были определены психопатологические особенности, формирующие ядро личности при НА. Согласно результатам исследования, пациенткам с НА присущ особый тип личности, включающий в себя депрессивный или гипотимический компонент (шкала 2), истерический компонент (лица, склонные к невротическим реакциям конверсионного типа, что указывает на использование симптомов физического заболевания в качестве средства разрешения сложных ситуаций), а также психастенический компонент (определяет сходство обследуемого с больными, страдающими фобиями, навязчивыми действиями и мыслями) [17]. Более ранние исследования также подчеркивают важные

изменения личности пациенток с НА, такие как страх сексуальных отношений, сложности в межличностном взаимодействии, жесткость, подавленное настроение, низкую самооценку и неудовлетворенность внешним видом. Проведенные исследования указывают на необходимость индивидуального подхода в терапии пациенток с НА, учитывая высокую вероятность антисоциального и неконформного поведения, что может снижать приверженность терапии. Так, согласно исследованию T.Nozaiki и соавт., применение логистического регрессионного анализа опросников MMPI пациенток с НА позволило выделить повышение по шкалам шизофрении, гипомании, а также выявило особенности поведения, проявляющиеся в девиантном и антиконформном поведении. Выявление этих особенностей коррелировало с низкой приверженностью терапии или полным отказом от лечения [18].

Генетические факторы в развитии НА

Исследования генов, предрасполагающих к развитию НА, в основном сосредоточены на генах, кодирующих белки, которые участвуют в регуляции питания и массы тела, а также участвующие в нейротрансмиттерных путях, регулирующих пищевое поведение. Учитывая низкую распространенность НА в популяции, проведение масштабных исследований ограничено. Анализ сцепления генов в пределах генома не обнаружил локусы для широкой диагностической категории НА, однако анализ пациенток с НА определил сцепление с хромосомой 1p34 [19]. Большинство молекулярно-генетических исследований по изучению НА сфокусированы на изучении генов, имеющих отношение к специфическим нейробиохимическим факторам пищевого поведения. Одним из таких кандидатов является HTR2A-ген серотонинового рецептора 5-HT_{2A}. Предыдущие исследования предположили, что серотонин может играть важную роль в патофизиологии расстройств пищевого поведения, в частности для НА. Поскольку серотонин участвует в регуляции аппетита и пищевого поведения, проводились исследования по применению ингибиторов обратного захвата серотонина в качестве одного из компонентов лечения с положительным эффектом [20–22]. Эти данные свидетельствуют о том, что серотонинергическая дисфункция может быть биологическим маркером расстройств пищевого поведения.

Имеются данные, описывающие результаты 3 исследований – контроль по оценке гена серотонина у пациенток с НА. Два исследования были сосредоточены на изучении полиморфизмов гена рецептора серотонина 1D, а третье – на исследовании полиморфизма гена рецептора серотонина 2A [23–25]. Согласно результатам только один полиморфизм был выявлен для гена рецептора серотонина 2A, однако, по мнению авторов, предрасположенность к развитию НА в отношении импликации этого генетического варианта маловероятна. Кроме того, есть клинические данные, описывающие возможное влияние нарушений метаболизма серотонина как на развитие НА, так и на развитие коморбидных стрессиндуцированных депрессивных расстройств. Существуют свидетельства о роли серотонинергической системы в регуляции стресса и ингибировании обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси кортизолом. У людей ген транскрипции обратного захвата серотонина (SERT) имеет полиморфизм в регуляторном участке. Короткий вариант сокращает транскрипционную эффективность промотора SERT гена, что ведет к снижению экспрессии этого гена и снижению обратного захвата серотонина. Возникновение полиморфизма коротких вариантов связано с увеличением заболеваемости психозомоциональными расстройствами у людей, что совпадает с активизацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на стресс. У людей полиморфизм гена SERT снижает влияние стрессовых факторов, предотвращая развитие депрессивных расстройств. Было показано, что стресс-восприимчивые обезьяны имеют меньшую экспрессию мРНК гена SERT и моноаминоксидазы А в каудальном участке дорсального ядра [27]. В то же время нет различий в экспрессии мРНК серотониновых 1A-ауто-рецепторов или моноаминоксидазы В у стресс-восприим-

чивых и стресс-резистентных обезьян. Авторы указывают на то, что факторы стрессорности у пациенток с ФГА еще не до конца понятны и требуют большего изучения.

Исследования также показывают, что нарушения функции дофаминергической системы может способствовать развитию симптомов, связанных с НА [27]. Так, например, было показано, что повышенная активность дофаминергической системы в головном мозге связана с ограничением питания, потерей массы тела, гиперактивностью, искажением образа тела, обсессивно-компульсивным поведением и менструальной дисфункцией. Кроме того, снижение дофаминовых метаболитов в спинномозговой жидкости наблюдается у пациенток с НА на фоне дефицита массы тела и, как правило, сохраняется после восстановления массы тела [28]. В частности, изучение генов дофамина D2 и гена рецептора дофамина D4 в исследовании случай–контроль выявило наличие полиморфизмов этих генов и их связь с НА [29, 30].

В последние десятилетия отмечается рост исследований, посвященных роли нейропептидов, регулирующих пищевое поведение и массу тела. Клинические исследования показали отклонения в метаболизме нейропептидов, в том числе опиоидов, нейропептида Y, холецистокинина и грелина [31]. Три гена, участвующие в регуляции метаболизма нейропептидов, были протестированы с использованием ассоциативных исследований: ген препрогрелина, грелина, рецептора гипокретина и опиоидного рецептора дельта-1 [18, 23]. Не было выявлено взаимосвязи между генами рецепторов грелина или гипокретина у пациенток с НА. Таким образом, имеющиеся данные не подтверждают причастность генов препрогрелина, грелина и рецептора гипокретина в этиологии НА. Предполагается, что мозговой нейротрофический фактор (BDNF), который кодируется геном нейротрофина и играет определенную роль в синаптической пластичности, росте и развитии нервной ткани, может быть задействован как ген восприимчивости к НА. Этот белок участвует в регулировании пищевого поведения на уровне гипоталамуса, в том числе и в регулировании уровня серотонина, снижение которого вызывает депрессию. Генетическая уязвимость, вероятно, заключается в предрасположенности к определенному типу личности, к психическому расстройству (аффективное расстройство или тревожное расстройство) или к дисфункции нейромедиаторных систем. Следовательно, генетическая предрасположенность и уязвимость могут проявиться в неблагоприятных условиях, например при неправильной диете или после эмоционального стресса.

Роль генетических нарушений в гипоталамо-гипофизарной дисфункции

Известно, что все функции человеческого организма, в том числе и репродуктивная, генетически детерминированы. В настоящее время есть данные о генах, ответственных за регуляцию репродуктивной системы. Было описано множество генов, мутации которых приводят к развитию гипогонадотропного состояния. В основе классификации лежат функции, за которые эти гены отвечают. Так, гены WDR11, FGFR1/FGFR8, NELLF, HS6ST1 необходимы для правильной эмбриональной дифференциации нейронов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), в то время как гены PROK2/PROKR2, KAL1, CHD7, FGFR1 контролируют миграцию нейронов ГнРГ от места эмбрионального происхождения в гипоталамус.

К генам, регулирующим секрецию ГнРГ, относят KISS, KISSR, LEP, LEPR, TAC3/TAC3R, которые кодируют белки, ответственные за работу ГнРГ-нейронов [32]. Ген KISS1 отвечает за синтез кисспептина, который путем связывания со своим рецептором приводит к активации внутриклеточных механизмов и увеличению синтеза ГнРГ. Известно, что для пациентов с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом, связанным с мутацией гена KISS1R, амплитуда импульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ) резко снижена, а частота секреции остается в пределах нормы. Ген TAC3 ответственен за синтез нейрокина В, который модулирует секрецию кисспептина посредством связывания с рецептором NK3R, синтез которого регулируется

экспрессией гена TAC3R. Функционирование системы генов TAC3/TAC3R необходимо для нормальной эмбриональной секреции гонадотропинов. Механизмы, посредством которых мутации в этих генах влияют на центральную нейроэндокринную регуляцию полового созревания и репродукции у людей, плохо изучены, однако есть данные, что мутации, инактивирующие ген нейрокина В и его рецептора NK3R, сопряжены с крайне низкими уровнями ЛГ (при нормальных уровнях фолликулостимулирующего гормона – ФСГ).

Гены LEP и LEPR ответственны за синтез лептина и его рецептора. В свою очередь, лептин играет ключевую роль в регуляции функции кисспептинергической системы. Известно, что лептин, связываясь со своим рецептором, стимулирует экспрессию гена KISS1, что приводит к активации кисспептинергической системы. К генам, обеспечивающим биологическое действие ГнРГ, относятся GNRH/GNRHR, биологическое действие которых обеспечивается за счет регуляции синтеза и секреции ЛГ и ФСГ. ГнРГ, связываясь с рецептором, активирует фосфолипазу C, что приводит к мобилизации внутриклеточного кальция в гонадотрофах гипофиза и увеличению синтеза ЛГ и ФСГ.

Развитие молекулярной генетики позволило выявить также другие полиморфизмы генов, ассоциированных с развитием первичного гипогонадотропного гипогонадизма, таких как ген KAL1, ген прокинетицина и его рецептора, фактора роста фибробласта и его рецептора (PROK2, PROK2R, FGF, FGFR). J.Pasquier в своих исследованиях обнаружил, что среди пациентов с первичным гипогонадотропным гипогонадизмом полиморфные мутации этих генов встречаются в 30% случаев, однако в 2011 г. L.Caronia и соавт. было проведено исследование 55 пациенток с ФГА, где изучались мутации генов KAL1, FGF1R, FGF1, PROK2, PROKR2, GNRH, GNRHR, KISS1R [33]. Контрольную группу составили 422 женщины с нормальным МЦ. При генетическом анализе ни у одной женщины из контрольной группы не было выявлено мутаций перечисленных генов, в то время как среди пациенток с ФГА у 16% были выявлены гетерозиготные мутации генов FGF1R, PROKR2, GNRHR, KAL1.

Гиперкортизолемиа у пациенток с ФГА

Надо понимать, что в патогенезе развития ФГА есть несколько ключевых составляющих: сильный психологический стресс, метаболические нарушения и отрицательный энергетический баланс вследствие чрезмерных физических нагрузок или расстройств приема пищи. Стресс рассматривается как адаптивная реакция организма на внешние или внутренние раздражители с вовлечением гомеостатических систем и активацией специфических и неспецифических физиологических путей. Таким образом, нейроэндокринные, метаболические и поведенческие реакции на острый стресс – это адаптация, которая способствует выживанию в неблагоприятных условиях. Понятие стресса подразумевает не только психологические аспекты, но и метаболический и физический стресс. Под метаболическим стрессом подразумеваются состояния, сопровождающиеся мобилизацией имеющихся ресурсов организма. К ним относят активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с повышением уровней кортикотропин-рилизинг-гормона, адренокортикотропного гормона и кортизола [34]. В моделях на животных было показано, что активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с последующей гиперкортизолемией является адаптивным ответом на состояние низкого энергетического потребления. Это может ингибировать секрецию ГнРГ гипоталамусом [35]. Впервые явление гиперкортизолемии у пациенток с НА было описано R.Boyar и соавт. в 1977 г. [36]. Дальнейшие исследования стрессовых моделей на животных выявили, что кортизол может вызывать снижение секреции ГнРГ, а также уменьшение чувствительности гонадотропных клеток гипофиза к доступному ГнРГ [37]. Эти изменения, по-видимому, опосредованы влиянием на глюкокортикоидные рецепторы 2-го типа в передней доле гипофиза [38]. Аналогичные изменения в реакции ГнРГ наблюдаются у женщин с ФГА. S.Berga и соавт. продемонстрировали связь между повышением секре-

ции кортизола и уменьшением секреции ГнРГ и ЛГ у пациенток с ФГА [10].

Роль жировой ткани в генезе ФГА

Важность жировой ткани для репродукции была впервые описана R.Frisch в 1970-х годах. Было показано, что минимальное содержание жировой ткани, необходимое для инициации менархе, составляет 17%, для поддержания регулярного ритма менструаций – 22% [39]. Хорошо известна связь между массой тела и нормализацией ритма менструаций у пациенток с НА. Согласно исследованию R.Frisch и соавт. целевое значение массы тела, необходимое для восстановления менструальной функции, составляет 87–92% от средней медианы массы тела в популяции [40]. K.Miller и соавт. и F.Tinahones и соавт. в своих работах указывают, что показатели исходной массы тела и прибавка массы тела являются предикторами восстановления регулярного ритма менструаций у пациенток с НА [41, 42]. N.Golden и соавт. публикуют данные о том, что восстановление ритма менструаций наблюдалось у 86% пациенток с НА после набора массы тела до 90% от среднестатистических значений [43].

Следует отметить, что в последние годы для прогнозирования восстановления ритма менструаций все больше внимания уделяется не столько показателю индекса массы тела (ИМТ), сколько композиционному составу тела и содержанию жировой ткани, которые оценивают по результатам двухфотонной энергетической абсорбциометрии. Результаты исследования L.AI-Dakhiel Winkler и соавт. показали, что общая жировая масса и мышечная масса являются слабыми предикторами восстановления менструаций, в то время как процентное содержание жировой ткани имеет значительно большую значимость. Так, было установлено, что восстановление менструаций можно ожидать у 75% пациенток при повышении ИМТ до 24 кг/м², процентного содержания жировой ткани до 36% и у 50% пациенток при достижении этих показателей до 19 кг/м² и 23% соответственно. Более того, даже если ИМТ составляет 14 кг/м², а содержание жировой ткани – 11%, восстановление менструаций наблюдается у 25% пациенток [44]. В исследовании F.Tinahones и соавт. приведены данные о том, что более чем 50% пациенток восстановили ритм менструаций при содержании жировой ткани менее 20% и почти 25% пациенток – при содержании жира менее 17%. Более того, авторы обращают внимание, что более чем 25% пациенток восстановили менструальную функцию при ИМТ < 18,0 кг/м² [42]. M.El Ghoch и соавт. исследовали антропометрические характеристики и композиционный состав тела пациенток с НА после восстановления менструальной функции. Оказалось, что только процентное содержание общей массы жировой ткани можно рассматривать как предиктор восстановления менструальной функции [45]. Эти данные противоречат исследованию S.Arimura и соавт., где не было выявлено статистической разницы в процентном содержании жировой ткани у пациенток с сохранением аменореи и восстановлением МЦ [46].

Роль лептина при ФГА и НА

Лептин, открытый в 1994 г., является гормоном жировой ткани и играет ключевую роль в энергетическом гомеостазе [47]. Более поздние исследования по изучению физиологии лептина выявили его роль в информации об энергетической доступности при энергодефицитных состояниях. Более того, исследования на животных и людях показали, что низкие концентрации лептина ответственны за патологические изменения в нейроэндокринных осях, включая репродуктивную, при состояниях энергетического дефицита [48, 49]. Было продемонстрировано, что ФГА, обусловленная чрезмерными физическими нагрузками и НА, ассоциирована с низкими концентрациями лептина [50]. Основным патогенетическим механизмом, приводящим к гиполептинемии, считается снижение содержания жировой ткани [51]. Однако сниженный уровень лептина не может быть полностью объяснен низким содержанием жировой ткани. Так, в ряде исследований было показано снижение уровня лептина у пациенток с ФГА в сравнении с женщинами с регулярным МЦ при одинаковых пока-

зателях ИМТ и содержания жировой ткани [52–55]. Имеются данные о том, что концентрации лептина в сыворотке крови женщин с НА ниже, чем у женщин с регулярным циклом, имеющих дефицит массы тела и жировой ткани [56–59]. Кроме того, пациентки с НА имеют более низкие концентрации лептина в спинномозговой жидкости и более высокое соотношение цереброспинальной жидкости к лептину плазмы крови в сравнении со здоровыми [60]. Стоит отметить повышенную экспрессию растворимого рецептора лептина, который является основным связывающим белком для лептина у пациенток с НА. Это приводит к еще более низкому индексу свободного лептина и указывает на роль лептинсвязывающих белков в регуляции энергетического гомеостаза [61].

Был проведен ряд исследований, подтверждающих гипотезу о том, что гиполептинемия может быть ответственной за репродуктивные и нейроэндокринные нарушения у пациенток с ФГА. Показано, что введение рекомбинантного лептина в замещающих дозах женщинам с ФГА на фоне физических нагрузок или НА приводило к нормализации концентрации лептина в сыворотке, восстановлению регулярного МЦ, созреванию фолликулов и овуляции [62]. Более того, были отмечены улучшения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и увеличение маркеров костеобразования. Однако авторы указывают, что несмотря на описанные положительные эффекты от введения рекомбинантного лептина не было отмечено динамики в уровнях кортизола, адренокортикотропного гормона и маркеров костной резорбции [63]. Важно отметить, что при введении низких физиологических доз рекомбинантного лептина не наблюдалось большой потери массы тела в сравнении с плацебо, однако использование более высоких фармакологических доз сопровождалось значительной потерей массы тела (около 2 кг) и аппетита. Поскольку данный подход представляется перспективным в лечении пациенток с ФГА на фоне энергодефицитных состояний, в настоящее время проводятся исследования по разработке оптимальных доз и схем введения рекомбинантного лептина для восстановления репродуктивной функции без нежелательной потери массы тела.

Значимость лептина в генезе ФГА и НА описывается и в ряде других исследований. Лептин рассматривается в качестве даже более чувствительного предиктора развития ФГА, чем ИМТ и содержание жировой ткани. W.Korр и соавт. установили, что значение лептина, равное 1,85 нг/мл, следует рассматривать как критическое для развития ФГА [64]. Согласно данным L.Audi и соавт., повышение лептина более 1,2 нг/мл приводит к увеличению уровня ЛГ [65]. По результатам F.Tinahones и соавт. было зафиксировано, что восстановление менструаций наблюдалось у 20% пациенток при повышении уровня лептина более 1,85 нг/мл [42].

Помимо лептина в регуляции пищевого поведения важная роль принадлежит грелину – пептидному гормону, состоящему из 28 аминокислот, который синтезируется преимущественно в париетальных клетках желудка и в меньшей степени в центральной нервной системе. Грелинпродуцирующие нейроны обнаружены также в аркуатном ядре гипоталамуса и гипофиза [66]. Известно, что эффекты грелина в регуляции пищевого поведения и репродуктивной системы антагонистичны лептину [67]. У женщин с ФГА и НА отмечается значительное повышение уровня грелина [68, 69]. Предполагают, что сохранение высоких концентраций грелина способствует аменорее даже после восстановления массы тела до нормативных значений. В исследовании L.Schneider и соавт. проводилось сравнение содержания лептина в сыворотке крови и пищевого поведения у женщин при ФГА с регулярным МЦ [70]. Показано, что уровень грелина значительно повышен, а лептин снижен у пациенток с ФГА. Более высокой была и общая сумма баллов по нарушению пищевого поведения. Авторы делают вывод, что высокое содержание грелина может быть связано с аномальным пищевым поведением. Грелин может выступать в качестве сигнала, сдерживающего восстановление метаболического профиля, необходимого для возврата к регулярному МЦ. Изучение метаболического профиля па-

циенток с НА показало, что, несмотря на восстановление массы тела и нормализацию уровней грелина и лептина до нормативных значений, аменорея может сохраняться. Авторы предполагают, что уровень грелина зависит не только от содержания жировой ткани в организме, но и от пищевого поведения. Из этого следует вывод, что помимо восстановления исходной массы тела необходима коррекция пищевого поведения у пациенток с ФГА [71].

Дисрегуляция аппетита

В течение последних лет все большее внимание уделяется изучению регуляции аппетита у пациенток с НА. Для НА характерны повышение сывороточных уровней анорексигенных и подавление орексигенных гормонов. Однако не у всех пациенток с НА прослеживается подобная связь. Согласно данным S.Grinspoon и соавт., J.Hebebrand и соавт., у пациенток с НА сывороточные уровни лептина ввиду низкой жировой массы действительно снижены, однако одновременно наблюдается повышение анорексигенного пептида YY (PYY), который секретируется клетками кишечника в ответ на прием пищи [72, 73]. Другим медиатором действия лептина является нейропептид Y (NPY). Посредством влияния на центр питания гипоталамуса NPY стимулирует пищевое поведение. Чувство голода сигнализирует об отрицательном энергетическом балансе в организме, в ответ увеличивается уровень нейропептида Y [74]. В.Мецекальски и соавт. обнаружили низкие уровни NPY в сыворотке крови пациенток с ФГА на фоне снижения массы тела по сравнению с такой у женщин, имеющих нормальный ритм менструаций и нормальный ИМТ. Авторы указывают также на возможность спонтанных эпизодических выбросов NPY при ФГА [75]. Количество пиков NPY и ЛГ было выше у пациенток с ФГА в сравнении с группой контроля, что указывает на влияние NPY на секрецию ГнРГ гипоталамусом. Подобная особенность может указывать, что дисрегуляция NPY-PYY-аппетит-системы может играть важную роль в развитии НА у некоторых пациенток [76]. Уровни PYY связаны с расстройствами пищевого поведения независимо от массы тела. Это предполагает возможную связь между психологическими особенностями НА и PYY [77].

Заключение

Возникновение аменореи на фоне НА может быть следствием глубокого энергетического дефицита, обусловленного расстройствами пищевого поведения, в частности преднамеренным ограничением приема пищи. Предполагают, что в генезе НА играют роль как эпигенетические, так и генетические факторы. Исследования последних лет демонстрируют тесную взаимосвязь между энергетическим дефицитом и нейроэндокринными нарушениями в виде подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, возникающими в результате метаболической адаптации. Нормализацию пищевого поведения с последующим восстановлением положительного энергетического баланса можно рассматривать в качестве необходимого условия для коррекции эндокринно-метаболического статуса и возобновления ритма менструаций у пациенток с ФГА на фоне НА.

Литература/References

1. Pettersson F, Fries H, Nilius SJ. Epidemiology of secondary amenorrhea. I. Incidence and prevalence rates. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117 (1): 80–6.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2006; 86: S148.
3. Hoek HW, van Hoeken D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord* 2003; 34 (4): 383–96.
4. Wakeling A. Epidemiology of anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996; 62 (1): 3–9.
5. Stoving RK, Hangaard J, Hansen-Nord M, Hagen C. A review of endocrine changes in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 139–52.
6. Franko DL, Keshaviah A, Eddy KT et al. A longitudinal investigation of mortality in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 917–25.

7. Roux H, Blanchet C, Sibener C et al. Somatic outcome among patients hospitalised for anorexia nervosa in adolescence: disorders reported and links with global outcome. *Eat Weight Disord* 2013; 18: 175–82.
8. Roux H, Chapelon E, Godart N. Epidemiology of anorexia nervosa: a review. *Encephale* 2013; 39: 85–93.
9. Giles DE, Berga SL. Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: a controlled comparison. *Fertil Steril* 1993; 60: 486–92.
10. Berga SL, Gorton LG. The psychoneuroendocrinology of functional hypothalamic amenorrhea. *Psychiatr Clin North Am* 1989; 12: 105–16.
11. Dundon CM, Rellini AH, Tonani S et al. Mood disorders and sexual functioning in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 2010; 94 (6): 2239–43.
12. Berga S, Loucks T. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1092: 114–29.
13. Bomba M, Gambera A, Bonini L et al. Endocrine profiles and neuropsychologic correlates of functional hypothalamic amenorrhea in adolescents. *Fertil Steril* 2007; 87: 876–85.
14. Nappi R, Facchinetti F. Psychoneuroendocrine correlates of secondary amenorrhea. *Arch Womens Ment Health* 2003; 6: 83–9.
15. Garner DM, Olmsted MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eat Disord* 1983; 2: 15–34.
16. Pop-Jordanova N. MMPI for personality characteristics of patients with different diseases. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2015; 36 (1): 153–64.
17. Cumella EJ, Wall AD, Kerr-Almeida N. MMPI-2 in the inpatient assessment of women with eating disorders. *J Pers Assess* 2000; 75 (3): 387–403.
18. Nozaki T, Motoyama S, Arimura T et al. Psychopathological features of anorectic patients who dropped out of inpatient treatment as assessed by the Minnesota multiphasic personality inventory: *Biopsychosoc Med* 2007; 1: 15.
19. Grice DE, Halmi KA, Fichter MM et al. Evidence for a susceptibility gene for anorexia nervosa on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 2002; 70 (3): 787–92.
20. Kaye WH, Weltzin TE, Hsu LK, Bulik CM. An open trial of fluoxetine in patients with anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (11): 464–71.
21. Kaye WH, Nagata T, Weltzin TE et al. Double-blind placebo-controlled administration of fluoxetine in restricting- and restricting-purging-type anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2001; 49 (7): 644–52.
22. Walsh BT, Kaplan AS, Attia E et al. Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295 (22): 2605.
23. Bergen AW, van den Bree MB, Yeager M et al. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33–36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2003; 8 (4): 397–406.
24. Brown KM, Bujac SR, Mann ET. Further evidence of association of OPRD1 & HTR1D polymorphisms with susceptibility to anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 2007; 61 (3): 367–73.
25. Gorwood P, Ades J, Bellodi L et al. The 5-HT(2A) -1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analysis of 316 trios from six European centres. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (1): 90–4.
26. Gutiérrez B, Bellón JA, Rivera M et al. The risk for major depression conferred by childhood maltreatment is multiplied by BDNF and SERT genetic vulnerability: a replication study. *J Psy Neurosci* 2015; 40 (3): 187–96.
27. Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav* 2007.
28. Kaye WH, Frank GK, McConaha C. Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (4): 503–6.
29. Bergen AW, Yeager M, Welch RA et al. Association of multiple DRD2 polymorphisms with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30 (9): 1703–10.
30. Bachner-Melman R, Lerer E, Zohar AH et al. Anorexia nervosa, perfectionism, and dopamine D4 receptor (DRD4). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007.
31. Ando T, Komaki G, Naruo T et al. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141 (8): 929–34.
32. Чернуха ГЕ, Табеева ГИ, Гусев ДВ. Киспептин и репродуктивная система. Гинекология и эндокринология. 2017; 3 (132): 72–7. / Chermukha GE, Tabeeva GI, Gusev DV. Kisspeptin i reproduktivnaya sistema. Ginekologiya i endokrinologiya. 2017; 3 (132): 72–7.

- sistema. *Ginekologiya i endokrinologiya*. 2017; 3 (132): 72–7. [in Russian]
33. Caronia L et al. A Genetic Basis for Functional Hypothalamic Amenorrhea. *N Engl J Med* 2011; 364: 215–25.
34. Gunnar M, Quevedo K. The neurobiology of stress and development. *Annu Rev Psychol* 2007; 58: 145–73.
35. Luo E, Stephens SB, Chaing S et al. Corticosterone blocks ovarian cyclicity and the LH surge via decreased kisspeptin neuron activation in female mice. *Endocrinology* 2016; 157 (3): 1187–99.
36. Boyar RM, Hellman LD, Roffwarg H et al. Cortisol secretion and metabolism in anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1977; 296 (4): 190–3.
37. Breen KM, Davis TL, Doro LC et al. Insight into the neuroendocrine site and cellular mechanism by which cortisol suppresses pituitary responsiveness to gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 2008; 149: 767–73.
38. Oakley AE, Breen KM, Clarke IJ et al. Cortisol reduces gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in follicular phase ewes: influence of ovarian steroids. *Endocrinology* 2009; 150: 341–9.
39. Frisch RE. Fatness, menarche, and female fertility. *Perspect Biol Med* 1985; 28: 611–33.
40. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974; 185: 949–51.
41. Miller KK, Grinspoon S, Gleysteen S et al. Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4434–8.
42. Tinabones FJ, Martínez-Alfaro B, Gonzalo-Marin M et al. Recovery of menstrual cycle after therapy for anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2005; 10: e52–e55.
43. Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J et al. Resumption of menses in anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 16–21.
44. Al-Dakheel Winkler L, Stampe Frølich J, Schulpen M, Klinkby Støvring R. Body Composition and Menstrual Status in Adults With a History of Anorexia Nervosa – At What Fat Percentage is the Menstrual Cycle Restored? *Int J Eat Disord* 2016.
45. El Ghoch M, Calugi S, Chignola E et al. Body fat and menstrual resumption in adult females with anorexia nervosa: a 1-year longitudinal study. 2016 *J Hum Nutr*.
46. Arimura C, Nozaki T, Takakura S et al. Predictors of menstrual resumption by patients with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2010; 15: e226–e233.
47. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–32.
48. Jin L, Zhang S, Burguera BG et al. Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells. *Endocrinology* 2000; 141: 333–9.
49. Chan JL, Heist K, DePaoli AM et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003; 111: 1409–21.
50. Thong FS, McLean C, Graham TE. Plasma leptin in female athletes: relationship with body fat, reproductive, nutritional, and endocrine factors. *J Appl Physiol* 2000; 88: 2037–44.
51. Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Picbard C. Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition* 2003; 19: 597–604.
52. Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 318–21.
53. Couzinet B, Young J, Brailly S et al. Functional hypothalamic amenorrhoea: a partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 229–35.
54. Warren MP, Voussoughian F, Geer EB et al. Functional hypothalamic amenorrhea: hypoleptinemia and disordered eating. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 873–7.
55. Miller KK, Parulekar MS, Schoenfeld E et al. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effects of body composition and nutritional intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2309–12.
56. Hebebrand J, van der Heyden J, Devos R et al. Plasma concentrations of obese protein in anorexia nervosa. *Lancet* 1995; 346: 1624–5.
57. Stoving RK, Vinten J, Handberg A et al. Diurnal variation of the serum leptin concentration in patients with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 761–8.
58. Balligand JL, Brichard SM, Brichard V et al. Hypoleptinemia in patients with anorexia nervosa: loss of circadian rhythm and unresponsiveness to short-term refeeding. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 415–20.
59. Calandra C, Musso F, Musso R. The role of leptin in the etiopathogenesis of anorexia nervosa and bulimia. *Eat Weight Disord* 2003; 8: 130–37.
60. Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD et al. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1845–51.
61. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A et al. Opposite modifications in circulating leptin

- and soluble leptin receptor across the eating disorder spectrum. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 641–46.
62. Welt CK, Chan JL, Bullen J et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 351: 987–97.
 63. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V: Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1065–70.
 64. Kopp W, Blum WF, Von Prittwitz S et al. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 335–40.
 65. Audi L, Mantzoros CS, Vidal-Puig A et al. Leptin in relation to resumption of menses in women with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 544–7.
 66. Tena-Sempere M. Ghrelin as a pleiotropic modulator of gonadal function and reproduction. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 666–74.
 67. Messini CI, Dafopoulos K, Chalvatzas N et al. Effect of ghrelin on gonadotropin secretion in women during the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2009; 24: 976–81.
 68. Schneider LF, Warren MP. Functional hypothalamic amenorrhea is associated with elevated ghrelin and disordered eating. *Fertil Steril* 2006; 86: 1744–9.
 69. De Souza MJ, Leidy HJ, O'Donnell E, Lasley B. Fasting ghrelin levels in physically active women: relationship with menstrual disturbances and metabolic hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (7): 3536–42.
 70. Schneider LF, Monaco SE, Warren MP. Elevated ghrelin level in women of normal weight with amenorrhea is related to disordered eating. *Fertil Steril* 2008; 90: 121–8.
 71. Tölle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 109–16.
 72. Grinspoon S, Gulick T, Askari H et al. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (11): 3861–3.
 73. Hebebrand J, Blum WF, Barth N et al. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Mol Psychiatry* 1997; 2 (4): 330–4.
 74. Pedrazzini T, Pralong F, Grouzmann E. Neuropeptide Y: the universal soldier. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 350–77.
 75. Meczekalski B et al. Clinical evaluation of patients with weight loss-related amenorrhea: Neuropeptide Y and luteinizing hormone pulsatility. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22 (5): 239–43.
 76. Pfluger PT, Kampe J, Castaneda TR et al. Effect of human body weight changes on circulating levels of peptide YY and peptide YY3–36. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (2): 583–8.
 77. Lawson EA, Eddy KT, Donoho D et al. Appetite-regulating hormones cortisol and peptide YY are associated with disordered eating psychopathology, independent of body mass index. *Eur J Endocrinol* 2011; 164 (2): 253–61.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: c-galina1@yandex.ru

Гусев Дмитрий Вадимович – аспирант, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: doctor.dgusev@gmail.com

Табеева Гюзель Искандеровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: doctor.gtab@gmail.com

Прилуцкая Виктория Юрьевна – ординатор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: anturiumvika@mail.ru

Витамин D и эстрогензависимые опухоли

О.А.Громова^{1,2}, И.Ю.Торшин¹, Д.Е.Фролова², Н.П.Лапочкина², А.Н.Громов¹

¹ФГБУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление"» РАН. 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 40;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия». 153462, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8

Витамин D характеризуется неоспоримыми противоопухолевыми свойствами, которые важны как для профилактики, так и для терапии опухолевых заболеваний. В работе представлены результаты систематического анализа молекулярных механизмов противоопухолевых эффектов витамина D (ингибирование каскада Wnt/β-катенина, фактора транскрипции WSTF) и результаты клинических исследований пациентов с эстрогензависимыми опухолями, указывающие на перспективность сочетанного применения препаратов эстрогенов и витамина D.

Ключевые слова: эстрогены, витамин D, рак молочной железы, рак толстого кишечника, менопаузальная гормональная терапия, Аквадетрим.

✉ unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е. и др. Витамин D и эстрогензависимые опухоли. Гинекология. 2018; 20 (1): 23–30. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.23-30

Vitamin D and estrogen-dependent tumors

O.A.Gromova^{1,2}, I.Yu.Torshin¹, D.E.Frolova², N.P.Lapochkina², A.N.Gromov¹

¹Federal Research Center "Information and Management" of the Russian Academy of Sciences. 119333, Russian Federation, Moscow, ul. Vavilova, d. 40;

²Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153462, Russian Federation, Ivanovo, pr. Sheremetevskii, d. 8

Vitamin D is characterized by undeniable antitumor properties that are important for both prevention and treatment of tumor diseases. The results of a systematic analysis of the molecular mechanisms of antitumor effects of vitamin D (inhibition of the Wnt/β-catenin cascade, the transcription factor WSTF) and the results of clinical studies of patients with estrogen-dependent tumors are presented, indicating the promise of combined use of estrogen and vitamin D.

Key words: estrogens, vitamin D, breast cancer, colon cancer, menopausal hormone therapy, Aquadetrim.

✉ unesco.gromova@gmail.com

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Frolova D.E. et al. Vitamin D and estrogen-dependent tumors. Gynecology. 2018; 20 (1): 23–30. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.23-30

Введение

Эстрогенсодержащие препараты используются в гинекологии для проведения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), контрацепции, регуляции менструального цикла. Как показали результаты фундаментальных исследований и сверхбольших доказательных исследований (более 1 млн участников в каждом), эстрогены, особенно при приеме per os, обладают выраженной пролиферативной активностью [1]. В зоне риска гиперпролиферации находятся ткани, в которых плотность рецепторов к эстрогенам повышена (молочные железы, матка, яичники, толстый кишечник). Предикторами возникновения рака молочной железы (РМЖ) считают нарушения гормонального фона у женщин в виде гиперэстрогении в сочетании с гиперпролактинемией на фоне прогестероновой недостаточности. Также выявлена сильная прямая корреляционная связь ($r=+0,914$) РМЖ с гинекологическими заболеваниями (эндометриозом, миомой матки), доброкачественными заболеваниями молочной железы ($r=+0,986$) и пролиферативной мастопатией ($r=+0,83$) [2].

Витамин D увеличивает адгезию клеток эпителия молочных желез, увеличивая синтез вещества Е-кадгерина. Если уровень витамина D понижается, клетки эпителия молочной железы не склерозируются, давая возможность стволовым клеткам для быстрого митоза. Быстро делящиеся стволовые клетки рано или поздно превращаются в раковый клон, способный повреждать базальную мембрану, и при продолжающемся дефиците витамина D эти клетки проникают в лимфатические сосуды, метастазируя в головной мозг, кости и легкие, и убивают пациента.

Например, метаанализ 35 клинических исследований ($n=3\,898\,376$, в том числе 87 845 случаев РМЖ) показал, что прием эстроген-гестагенных препаратов соответствует повышению риска РМЖ на 76% (относительный риск – ОР 1,76, 95% доверительный интервал – ДИ 1,56–1,96), причем с каждым последующим годом приема эстрогенов риск повышается на 8% (ОР 1,08, 95% ДИ 1,08–1,08). Даже наличие приема эстрогенов в анамнезе, без приема эстрогенов в настоящее время, соответствовало повышению риска РМЖ на 14% (ОР 1,14, 95% ДИ 1,05–1,22) [3].

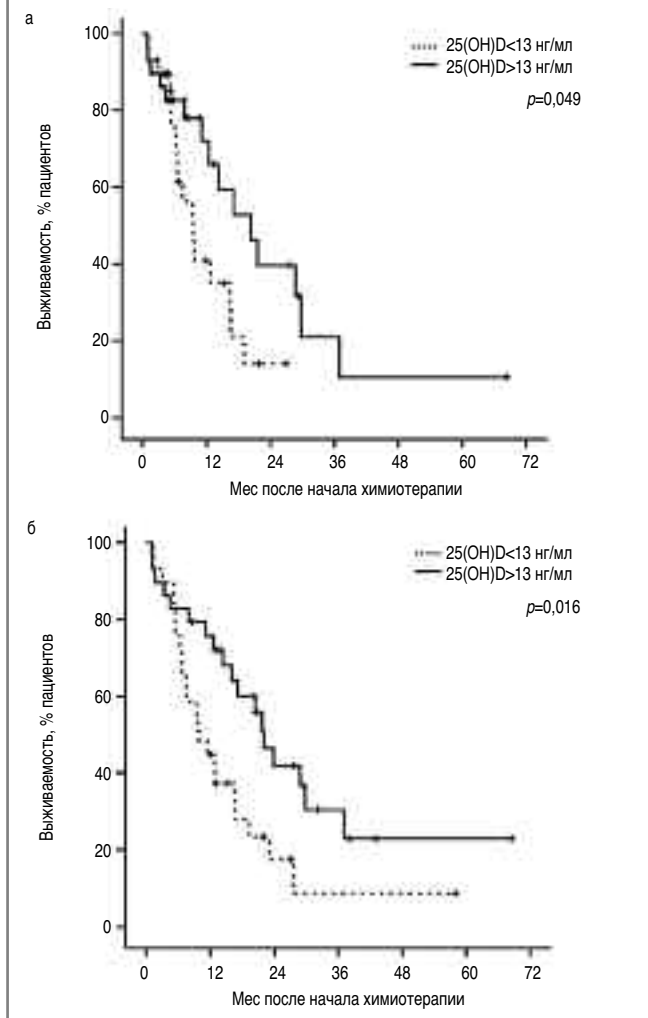
Крупномасштабные исследования серии WHI («Инициатива: женское здоровье», США) указали на серьезные

осложнения пероральной терапии эстрогенами [4] еще в начале 2000-х годов. Публикация результатов исследования серии WHI привела к резкому снижению использования пероральной МГТ в США и в ряде других западных стран. В контексте результатов исследования WHI и других крупномасштабных исследований стало очевидно, что препараты для пероральной МГТ не просто являются устаревшей (можно сказать, архаичной) формой МГТ, но и представляют существенную опасность для здоровья пациентов. Эстрогенсодержащие средства повышают риск не только опухолевых заболеваний, но также системного воспаления, атеросклероза, тромбоэмболий, тромбоза глубоких вен, инсулинорезистентности, желчнокаменной болезни. Поэтому в США уже к концу 2002 г. общее число назначений эстрогеновой МГТ снизилось примерно на 30% по сравнению с весной 2002 г. Эта тенденция сохранилась и в течение следующих 7 лет. Так, к 2009 г. общее число назначений МГТ снизилось более чем на 70% по сравнению с 2002 г. [5].

Использование определенных витаминов и других микронутриентов – важное направление предупреждения нежелательных эффектов при приеме эстрогенов. Витамины характеризуются выраженными противоопухолевыми свойствами. Результаты доказательных исследований, систематизированные в работе О.А.Громовой и соавт. [6], показывают, что витамины целесообразно использовать, во-первых, для долговременной профилактики опухолевых заболеваний, во-вторых, для компенсации низкой обеспеченности витаминами пациентов с опухолевыми заболеваниями, в-третьих, для повышения эффективности стандартной противоопухолевой терапии и, в-четвертых, для адъювантной терапии опухолевых заболеваний с целью ослабления побочных эффектов химиотерапии.

Адекватная обеспеченность витамином D занимает особое место в структуре противоопухолевой защиты организма. Витамин D является доказанным стимулятором противоопухолевого иммунитета, который компенсирует иммунодефицитные состояния [7], способствующие метастазированию. Противоопухолевый эффект витамина D основан на прямом влиянии активированного рецептора вита-

Рис. 1. Выживаемость пациентов с миелоидной лейкемией после терапии азацитидином при очень низких уровнях витамина до начала лечения [25(ОН)D<13 нг/мл, n=29] по сравнению с более высокими уровнями до начала лечения [25(ОН)D>13 нг/мл, n=29]: а – результаты анализа при исключении данных о пациентах, перенесших аллогенную трансплантацию стволовых клеток после применения азацитидина; б – результаты анализа без исключения пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию стволовых клеток.



мина D на транскрипцию более 3 тыс. генов, вовлеченных в регуляцию деления и апоптоза клеток. Поддержка витамином D процессов апоптоза чрезвычайно важна для элиминации опухолевых клеток из организма [8].

В литературе представлены очевидные доказательства противоопухолевых свойств витамина D [9]. Например, в эксперименте было показано, что водный раствор мицелл с витамином D₃ (Аквдетрим) снижает рост и метастазирование перевиваемой эпидермоидной карциномы легких Льюис. Воздействие витамина D₃ до 13 сут развития карциномы легких Льюис сопровождалось нарастающей тенденцией торможения роста опухоли на 25–30% ($p=0,016$); наблюдались отчетливые признаки подавления процессов метастазирования – число малых метастазов статистически значимо снижалось на 35–40% ($p<0,05$) [10].

Приведен другой пример, указывающий на важность адекватной обеспеченности витамином D пациентов, проходящих химиотерапию. Низкий уровень витамина D в сыворотке крови ассоциирован с меньшей продолжительностью жизни пациентов с миелодиспластическим синдромом и вторичной олигобластной острой миелоидной лейкемией после лечения азацитидином (n=58). Еще до начала применения азацитидина средние уровни 25(ОН)D у пациентов были крайне низки (13 нг/мл, 95% ДИ 4–25 нг/мл). Оценочная вероятность выживания пациента в течение 2 лет составила 14% в подгруппе пациентов с тяжелым дефицитом витамина D (<13 нг/мл, n=29) и 40% в подгруппе

пациентов со средним дефицитом витамина D (>13 нг/мл; n=29, $p<0,05$); рис. 1. Добавление наномолярных концентраций 25(ОН)D к азацитидину приводило к потенцированию активности противоопухолевого препарата. Таким образом, терапия миелоидной лейкемии обязательно должна сопровождаться дотациями витамина D, особенно при лечении азацитидином [11].

Систематический обзор проспективных исследований взаимодействий между витамином D и риском эстрогензависимого рака толстой кишки (РТК) включил 18 исследований и более 1 млн участников из европейских стран. Самый высокий квартиль потребления витамина D соответствовал снижению риска на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,80–0,96); самый высокий квартиль уровней 25(ОН)D – снижению риска на 33% (ОР 0,67, 95% ДИ 0,54–0,80) [12, 13].

Таким образом, витамин D характеризуется неоспоримыми противоопухолевыми свойствами, которые важны и для профилактики, и для терапии опухолевых заболеваний, особенно на фоне применения эстрогенов [1]. В настоящей статье представлены результаты систематического анализа молекулярных механизмов противоопухолевых эффектов витамина D и клинических исследований эстрогензависимых опухолей, указывающие на перспективность сочетанного применения препаратов эстрогенов и витамина D.

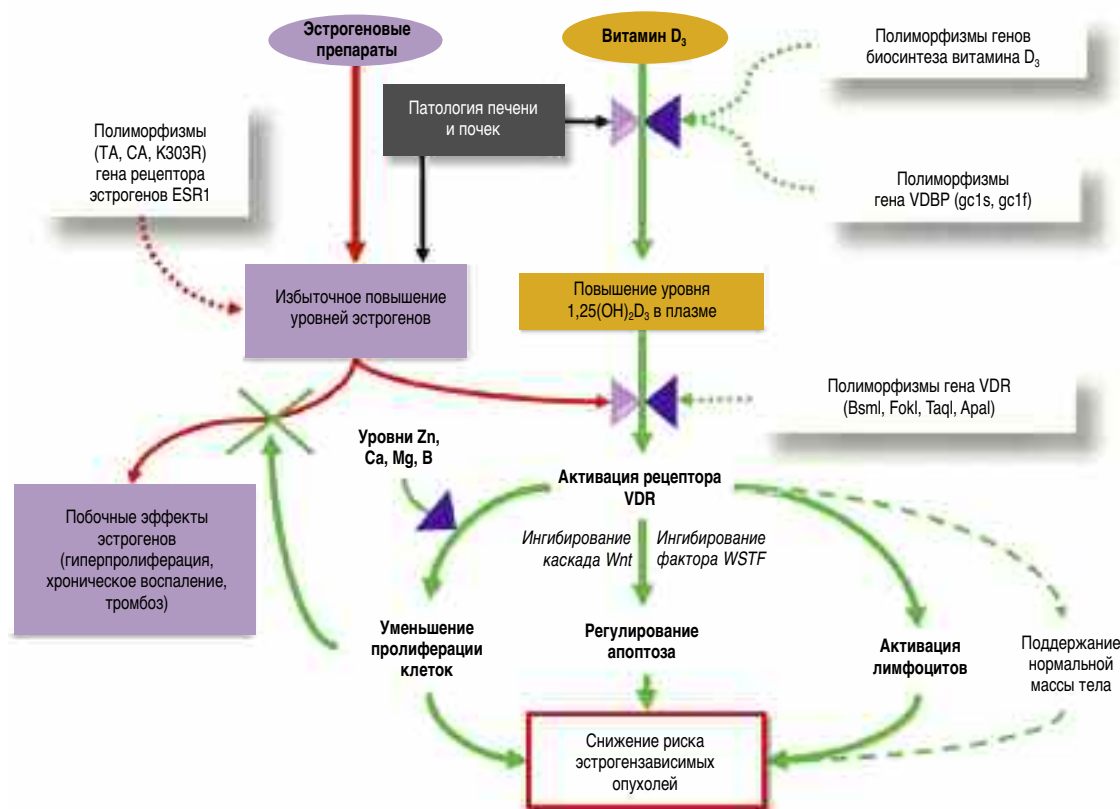
Молекулярные механизмы противоопухолевых эффектов витамина D в случае эстрогензависимых опухолей

Противоопухолевые эффекты витамина D и его гормонально активной формы, 1,25(ОН)₂D, подробно описаны в многочисленных доклинических и клинических исследованиях. Молекулярные механизмы, лежащие в основе этих эффектов, весьма разносторонни и интенсивно изучаются в настоящее время. В целом противоопухолевый эффект витамина D₃ обусловлен активностью активированного рецептора витамина D₃ (VDR), который экспрессируется во многих клетках иммунной системы: моноцитах, макрофагах, Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах. Активация транскрипции посредством рецепторов VDR в этих и других типах клеток имеет антипролиферативный и иммуномодулирующий эффект [14].

Активированная витамином молекула рецептора VDR взаимодействует с ДНК более 3 тыс. генов, оказывая комплексное воздействие на процессы транскрипции генома. В результате моделирования изменений транскрипции методами функционального связывания с использованием функциональных категорий стандартной аннотации генома человека (Gene Ontology) [8] было установлено, что витамин D может приводить к изменениям в экспрессии более 700 генов, активность которых чрезвычайно важна для онкопротекции. Данные гены подразделяются на три большие группы: деление и пролиферация клеток (GO 0008270 – связывание ионов цинка, GO 0003700 – белок – фактор транскрипции, GO 0007049 – цикл деления клетки, более 300 генов), регулирование апоптоза (GO 0008283 – регулировка цикла деления и размножения клеток, GO 0006512 – убиквитинзависимая деградация белков, GO 0005739 – функционирование митохондрий, 120 генов), активация лимфоцитов (GO 0008270 – связывание ионов цинка, GO 0006355 – регуляция транскрипции, GO 0007165 – внутриклеточная передача сигнала, 290 генов). Была сформулирована общая модель взаимосвязи между риском эстрогензависимых опухолей и обеспеченностью витамином D (рис. 2).

Так как рецепторы витамина D представлены практически во всех тканях тела, общий механизм противоопухолевого воздействия витамина одинаков для всех тканей. Взаимодействие между уровнями эстрогенов (которые повышены при регулярном приеме эстрогенсодержащих препаратов) и витамином D осуществляется, по всей видимости, на уровне внутриклеточных сигнальных путей [15]. В частности, эффекты витамина D на деление и пролиферацию клеток, регулирование апоптоза, активацию лимфоцитарного звена противоопухолевого иммунитета осуществляются посредством воздействия на каскад

Рис. 2. Противоопухолевый эффект витамина D.



Примечание. VDBP – витамин D-связывающий транспортный белок; VDR – витамин D-рецептор. Символ ►◄ » отображает зависимость эффекта от дополнительных условий.

Wnt/β-катенина и фактор транскрипции синдрома Уильямса (белок WSTF).

Так, кальцитриол [1,25-дигидроксивитамин D, 1,25(OH)₂D] оказывает таргетное цитотоксическое действие на клетки, инициирующие развитие эстрогензависимых опухолей (также известны как опухолевые стволовые клетки), уменьшая их проопухолевую активность. Эксперименты на клетках линии MMTV-Wnt1 (опухоль молочной железы) в культуре показали, что эти клетки экспрессируют функциональные рецепторы витамина D и эстрогеновые рецепторы (ER). 1,25-дигидроксивитамин D индуцировал подавление экспрессии генов рецептора эстрогена. После перевивания (имплантации) опухолевых клеток MMTV-Wnt1 мышам инъекции 1,25(OH)₂D, равно как и диета с повышенным содержанием витамина D, приводили к выраженной задержке появления и к снижению интенсивности роста опухоли, тогда как диета с дефицитом витамина D ускоряла появление и рост опухолей (рис. 3) [16].

Эксперименты на линии опухолевых клеток MMTV-Wnt1 в культуре также показали, что витамин D ингибирует образование так называемых «сфероидов» – сферических колоний раковых клеток с диаметром более 50 мкм. Присутствие сфероидов in vitro указывает на активную агрегацию клеток, вызывающих рак. Применение 1,25(OH)₂D дозозависимо снижало образование сфероидов (рис. 4). Комбинация 1,25(OH)₂D и ионизирующего излучения тормозила образование сфероидов в большей степени, чем каждое из этих воздействий по отдельности [16].

Важно отметить, что ингибирование 1,25(OH)₂D клеток, инициирующих опухоль, преодолевается при резком повышении экспрессии β-катенина. Данный факт указывает на то, что противоопухолевые эффекты витамина D осуществляются, в частности, посредством ингибирования сигнального пути Wnt/β-катенина. Таким образом, сочетанное применение соединений витамина D и стандартных разновидностей лечения опухолей может повышать эффективность противоопухолевой терапии [16].

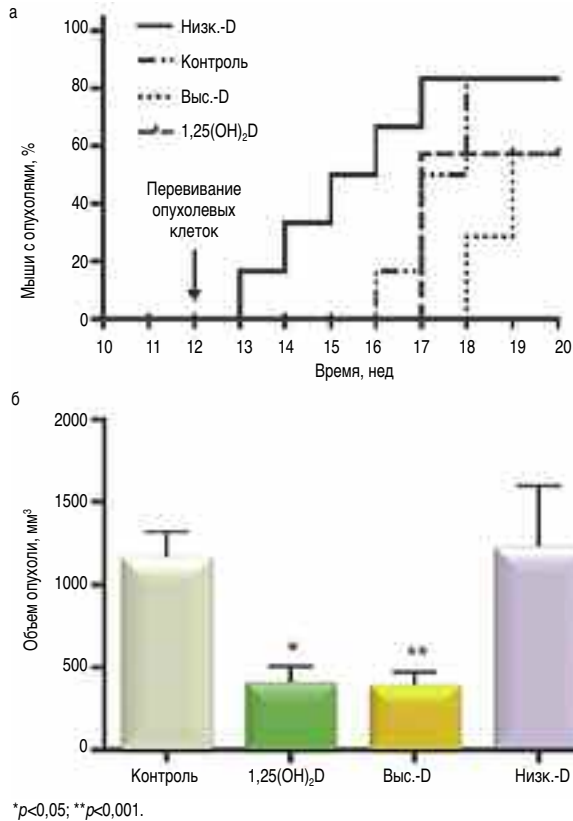
Фактор транскрипции синдрома Уильямса (белок WSTF) опосредует внутриклеточную передачу сигналов от рецептора эстрогена в клетках РМЖ. Эффекты белка WSTF ингибируются активной формой витамина D – 1,25(OH)₂D. Белок WSTF экспрессируется в опухолевой ткани молочной железы в большем количестве, чем в нормальной ткани (рис. 5, 6), а 1,25(OH)₂D снижает экспрессию гена CYP19A1 (который кодирует ароматазу, синтезирующую эстрадиол) и экспрессию гена эстроген-рецептора ERα (основного медиатора фармакологических эффектов эстрогенов). Белок WSTF играет ключевую роль в этом процессе и, связываясь с промоторами генов CYP19A1 и ERα, активирует экспрессию этих генов. Активная форма витамина D, 1,25(OH)₂D, вызывает отделение транскрипционного фактора WSTF от промоторов генов CYP19A1 и ERα, что снижает экспрессию этих генов [17].

Заметим, что витамин D не является единственным микронутриентом, который демонстрирует противоопухолевые свойства на молекулярном уровне. Противоопухолевые эффекты витамина D усиливаются другими микронутриентами. Например, бор:

- 1) способствует физиологическому усвоению организмом и витамина D, и эстрогенов;
- 2) усиливает всасывание магния, также проявляющего противоопухолевые свойства;
- 3) снижает уровень воспалительных биомаркеров (таких, как С-реактивный белок и фактор некроза опухоли α);
- 4) повышает уровень антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы;
- 5) защищает от окислительного стресса, вызванного пестицидами, и от токсичности, вызываемой тяжелыми металлами (ртуть, кадмий, свинец и др.).

Все эти эффекты бора приводят к онкопревентивному и терапевтическому воздействию этого микроэлемента и помогают смягчить неблагоприятные эффекты эстрогенов и традиционных химиотерапевтических агентов. Противоопухолевые эффекты бора появляются при приеме в дозах более 3 мг/сут [18].

Рис. 3. Влияние 1,25(OH)₂D и диетарного потребления витамина D₃ на рост опухолей линии MMTV-Wnt1. Мыши получали стандартную диету, диету с дефицитом витамина D (Низк.-D) или диету с высоким содержанием витамина D (Выс.-D) в течение 12 нед. Параллельная экспериментальная группа состояла из мышей на стандартной диете, получавших инъекции 1,25(OH)₂D в течение последних 7 нед 12-недельного периода. На экспериментальной неделе 12 мышам были перевиты опухолевые клетки MMTV-Wnt1. Прием витамина D или лечение 1,25(OH)₂D продолжали в течение следующих 7 нед: а – анализ возникновения опухолей у мышей в различных экспериментальных группах; б – объемы опухолей в экспериментальных группах в конце исследования.

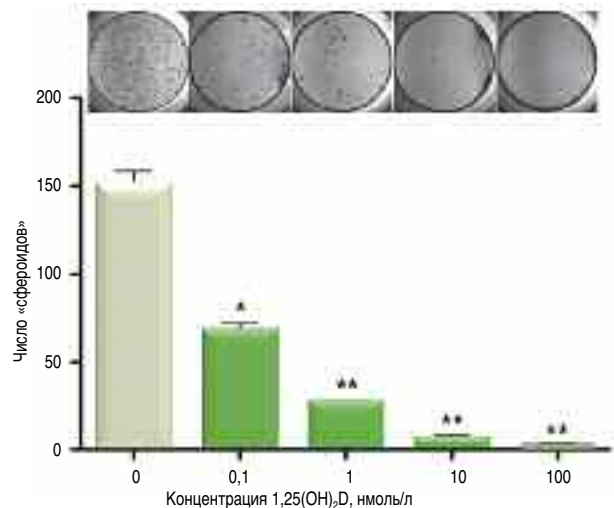


Клинические исследования взаимосвязи недостаточности витамина D и риска эстрогензависимых опухолей: РМЖ

Дефицит витамина D ассоциирован с более тяжелым течением РМЖ у женщин в постменопаузе (n=192, 45–75 лет). В данной группе пациенток достаточные уровни витамина D (>30 нг/мл) были обнаружены у 65 (33,9%) пациенток, недостаточный уровень (20–30 нг/мл) – 92 (47,9%), а дефицит (<20 нг/мл) – 35 (18,2%). У обследованных женщин с недостаточными или с дефицитными уровнями 25(OH)D отмечена повышенная частота встречаемости опухолей с более тяжелой гистологической картиной (p<0,05). Недостаточность витамина D была также ассоциирована с метастазами в лимфатических узлах (отношение шансов – ОШ 1,58, 95% ДИ 1,02–2,92) и также с более высокими значениями балла по иммуногистохимической шкале Ki-67, которая оценивает скорость пролиферации опухоли (ОШ 2,62, 95% ДИ 1,40–4,98). Таким образом, сниженные уровни витамина D (<30 нг/мл) ассоциированы с наличием быстро пролиферирующих опухолей молочной железы с метастазированием [19].

Сниженные уровни 25(OH)D коррелируют с более агрессивным течением РМЖ. Анализ данных группы женщин в постменопаузе с ранним РМЖ (n=220) показал, что недостаточность витамина D была достоверно ассоциирована с опухолями III стадии (p=0,015), с узловой формой РМЖ (p=0,043) на фоне более высокого индекса массы тела – ИМТ (p=0,017). Недостаточность витамина D также была ассоциирована с повышенной экспрессией эстрогенового рецептора в опухолевой ткани (p=0,033) [20].

Рис. 4. 1,25(OH)₂D ингибирует пролиферацию и агрегацию в «сфероиды» клеток, иницирующих РМЖ.

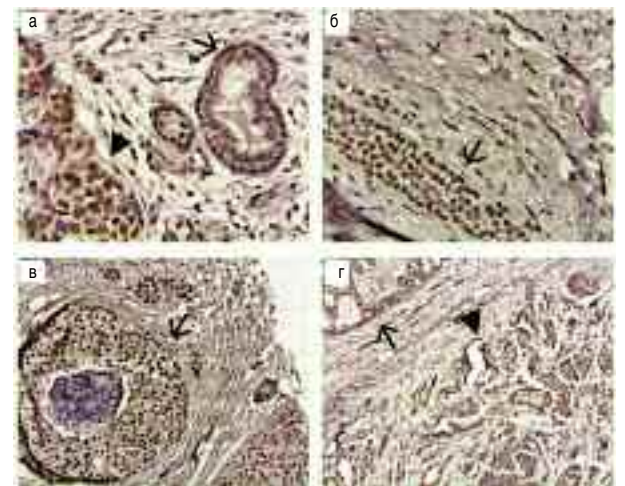


Примечание. Приведены представительные изображения и количественные оценки, подтверждающие то, что обработка клеток 1,25(OH)₂D (0,1, 1, 10, 100 нмоль/л) дозозависимо снижала склонность опухолеобразующих клеток к образованию сфероидных колоний. *p<0,01; **p<0,001 по сравнению с контролем.

Рис. 5. Экспрессия витамин D-регулируемого фактора транскрипции синдрома Уильямса (белок WSTF) в клетках РМЖ. Иммуногистохимическое окрашивание опухолей молочной железы со слабой (а), умеренной (б) и сильной (в) экспрессией WSTF. Ув. 400.



Рис. 6. Иммуногистохимическое окрашивание WSTF: а – в ядрах нормальных эпителиальных клеток молочной железы (→), инвазивных опухолевых клетках (►), ув. 250; б – в дольковой карциноме (→), ув. 250; в – в протоковой карциноме (→), ув. 100; г – в протоковой карциноме (→) с инвазивными опухолевыми клетками (►), ув. 100.



Анализ когорты женщин в постменопаузе (n=57 403, из них 2482 случаев РМЖ) показал, что риск РМЖ в постменопаузе снижается, когда пациентки регулярно и длительно принимают витамин D (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,69–0,97, p=0,02). Противоопухолевое действие витамина D было более выражено у пациенток, которые использовали гормональную терапию эстрогенами (ОШ 0,74, 95% ДИ 0,60–0,90, p=0,02) [21].

Рис. 7. Метаанализ самого высокого квартиля уровней 25(OH)D сыворотки по сравнению с самым низким квартилем. «Вес исследования» вычислялся как обратная дисперсия.

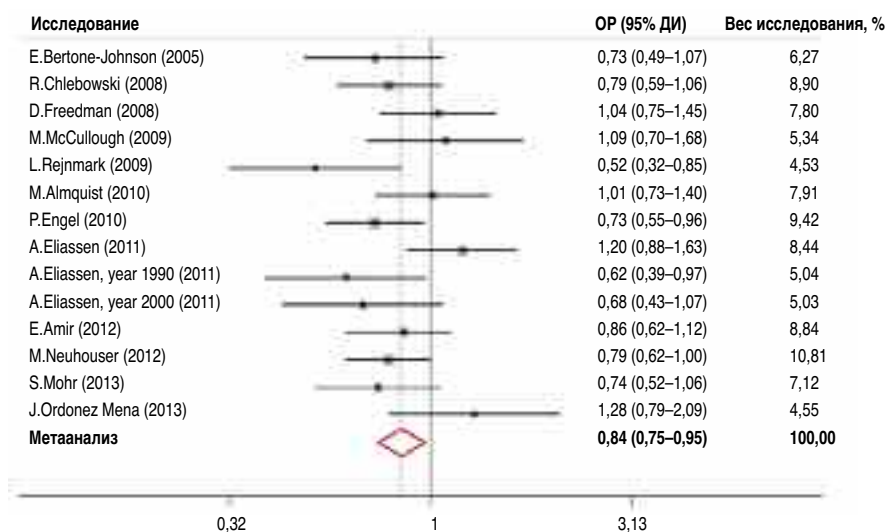


Рис. 8. Дозозависимый эффект воздействия потребления витамина D на риск РМЖ. Короткими штрихами отмечена линейная аппроксимация дозозависимого эффекта снижения риска.

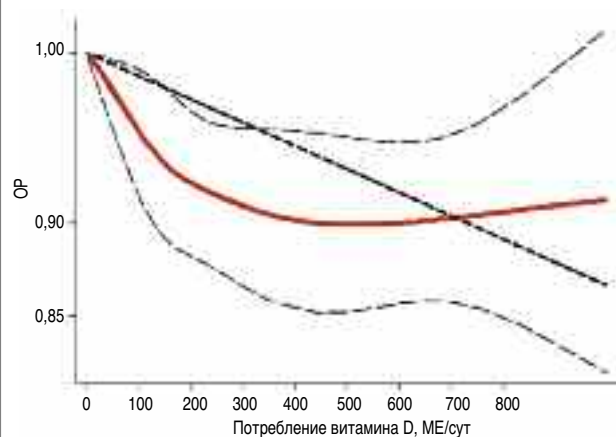
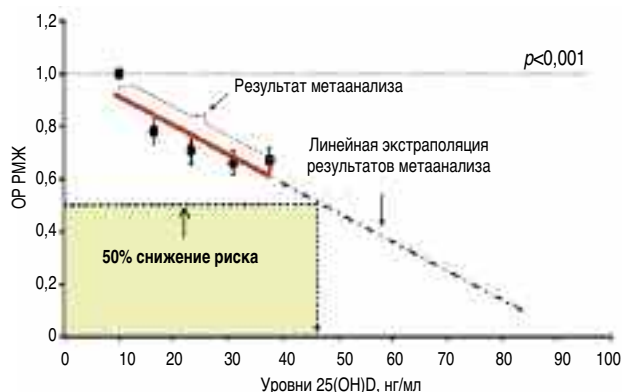


Рис. 9. Метаанализ концентраций 25(OH)D сыворотки и риска РМЖ. Риск РМЖ в зависимости от уровней 25(OH)D сыворотки, исследования 1966–2010 гг. только с участием популяций, проживающих выше 37-й параллели северной широты.



Примечание. Москва находится на 53-й параллели северной широты, Севастополь – 44-й, Сочи – 43-й.

Метаанализ проспективных исследований взаимосвязи уровней 25(OH)D в сыворотке крови и риска РМЖ (рис. 7) включил 14 исследований (9110 случаев РМЖ и 16 244 контрольных). Более высокие уровни 25(OH)D были достоверно ассоциированы со снижением риска РМЖ (ОР 0,85, 95% ДИ 0,75–0,95) [22].

Метаанализ 9 исследований 5206 пациенток и 6450 контрольных случаев включил влияние моделирования доза-ответ у женщин в постменопаузе на риск РМЖ. Оказалось, что риск снижался на 12% при повышении уровней 25(OH)D в плазме на каждые 5 нг/мл (ОР 0,88, 95% ДИ 0,79–0,97); см. рис. 7. Дальнейшего снижения риска не наблюдалось при уровнях 25(OH)D > 35 нг/мл [23]. Метаанализ эффектов витамина D показал, что в квартиле с самым высоким уровнем 25(OH)D отмечено достоверное снижение риска РМЖ на 48% (ОР 0,52, 95% ДИ 0,40–0,68, $p < 0,00001$) [24].

Метаанализ эффектов потребления витамина D включил данные 10 клинических исследований ($n = 14\,450$). Анализ дозозависимых эффектов позволил установить, что потребления витамина D не менее 400 МЕ/сут, кальция более 600 мг/сут и уровни 25(OH)D в сыворотке более 30 нг/мл соответствовали наименьшему риску заболевания (рис. 8) [25].

Метаанализ 11 исследований влияния уровней 25-гидроксивитамина D сыворотки на профилактику РМЖ показал, что уровни 25(OH)D в самом высоком квартиле соответствовали снижению риска патологии на 39% (ОР 0,61, 95%

ДИ 0,47–0,80). Уровни 25(OH)D ≥ 47 нг/мл соответствовали снижению риска РМЖ на 50% (рис. 9) [26].

Метаанализ эффектов высокого потребления витамина D (более 800 МЕ/сут) на профилактику РМЖ включил 11 исследований диетарного потребления витамина D, 7 исследований взаимосвязи уровней 25(OH)D и риска РМЖ. Самый высокий квартиль значений уровней 25(OH)D в крови был ассоциирован с 45% снижением риска РМЖ (ОР 0,55, 95% ДИ 0,38–0,80); рис. 10 [13].

Метаанализ 30 проспективных исследований заболеваемости (24 исследования, $n = 31\,867$) и смертности вследствие РМЖ (6 исследований, 870 смертей) показал, что уровни активной формы витамина 25(OH)D в самом высоком квартиле достоверно снижали смертность от РМЖ на 42% в среднем (ОР 0,58, 95% ДИ 0,40–0,85) и также снижали смертность от всех причин (ОР 0,61, 95% ДИ 0,48–0,79) [27].

Клинические исследования взаимосвязи недостаточности витамина D и риска эстрогензависимых опухолей: РТК

Результаты исследований показали, что у пациенток, находящихся на гормональной терапии эстрогенами, применение витамина D приводит к увеличению риска РТК. В то же время у пациенток, не употребляющих эстрогены, наоборот, наблюдается уменьшение риска РТК при регулярном приеме даже таких небольших доз витамина D₃, как 400 МЕ/сут (ОР 0,7, 95% ДИ 0,5–1,1) [28].

Рис. 10. Диетарное потребление витамина D и риск РМЖ (эффекты квантиля с самым высоким потреблением витамина D).

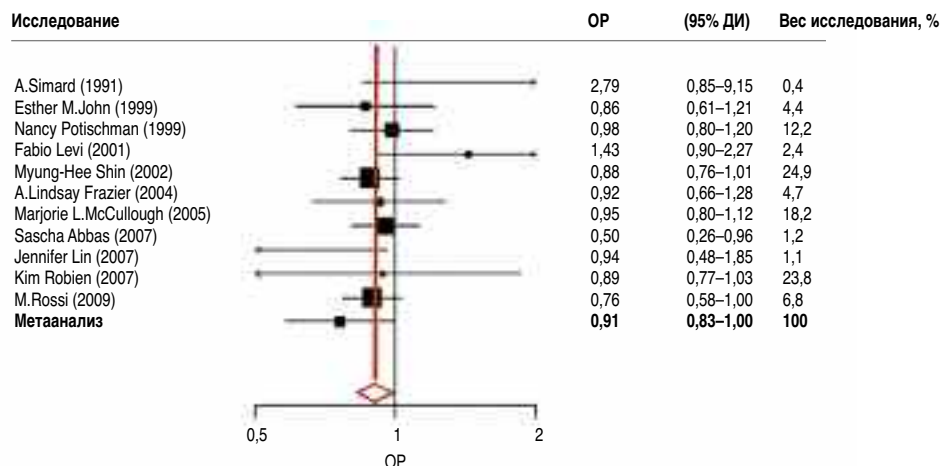


Рис. 11. Дозозависимый эффект снижения риска развития РТК в зависимости от уровня 25(OH)D в крови.

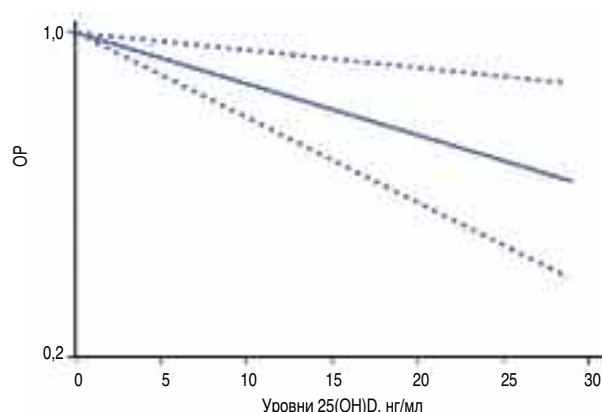


Рис. 13. Дозозависимый эффект уровней 25(OH)D на риск РТК.

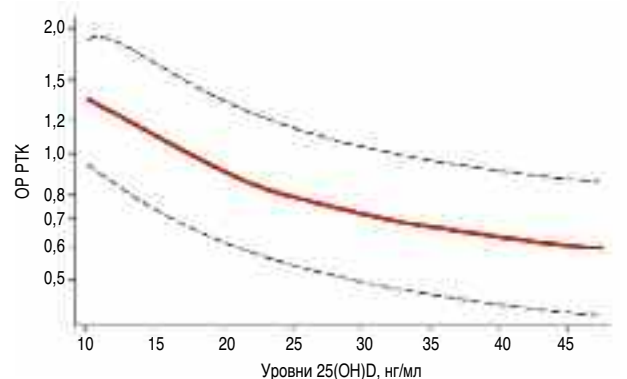
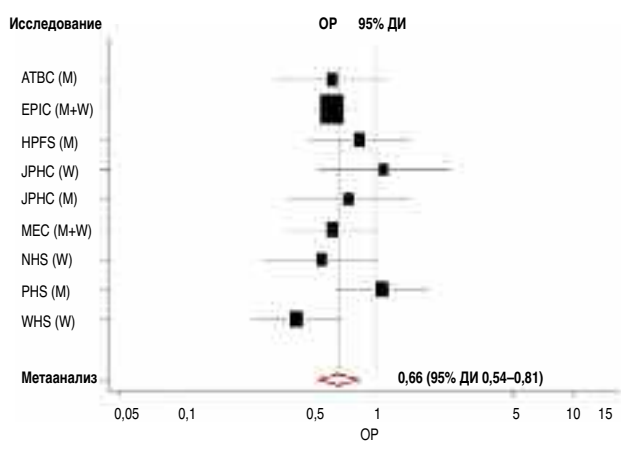


Рис. 12. ОР РТК в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови в самом высоком квантиле.



Метаанализ 28 наблюдательных исследований показал, что увеличение уровней 25(OH)D в крови на каждые 10 нмоль/л связано с 6% (95% ДИ 3–9%) снижением риска РТК [29]. Систематический анализ проспективных исследований взаимодействий между обеспеченностью витамином D и риском РТК включил суммарно 18 исследований и более 1 млн участников (рис. 11). Самый высокий квантиль потребления витамина D соответствовал снижению риска на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,80–0,96), а самый высокий квар-

тиль уровней 25(OH)D в сыворотке крови – снижению риска на 33% (ОР 0,67, 95% ДИ 0,54–0,80).

Метаанализ 8 проспективных исследований по уровням витамина D в крови и риска РТК включил 2690 пациенток с патологией и контрольную группу пациентов соответствующих возрастных групп. По сравнению с квантилем самых низких значений 25(OH)D уровни активной формы витамина в самом высоком квантиле соответствовали 34% снижению риска (ОР 0,66, 95% ДИ 0,54–0,81) [30]; рис. 12.

Метаанализ взаимосвязей диетарного потребления витамина D₃, уровней 25(OH)D в сыворотке крови, полиморфизмов гена рецептора витамина D (ген VDR) и риска РТК позволил установить достоверное снижение риска на 5% при увеличении потребления витамина D₃ на каждые 100 МЕ/сут (ОР 0,95, 95% ДИ 0,93–0,98, 10 исследований). Наибольшее снижение риска было отмечено при повышении дозы витамина D более 700 МЕ/сут. Более высокие уровни 25(OH)D в сыворотке (диапазон значений 10–50 нг/мл) также были достоверно ассоциированы со снижением риска: повышение уровней на каждые 2,5 нг/мл соответствовало снижению риска на 4% (ОР 0,96, 95% ДИ 0,94–0,97, 6 исследований). Вариант ВВ полиморфизма BSM1 гена VDR также был ассоциирован со сниженным риском РТК (ОР 0,57, 95% ДИ 0,36–0,89) [31]; рис. 13.

Одним из механизмов воздействия недостаточной обеспеченности витамином D является избыточная масса тела, возникающая при низких уровнях активной формы витамина в крови. Метаанализ, включивший данные по 13 различным онкологическим заболеваниям, показал, что низкие уровни 25(OH)D соответствуют, по меньшей мере, 20% случаев рака при высоком ИМТ. При высоком ИМТ низкие уровни 25(OH)D ассоциированы с 40% повышением риска РМЖ, 26% повышением риска РТК у мужчин и 75% повышением риска РТК у женщин. Увеличение уровней 25(OH)D в

сыворотке на каждые 10 нг/мл соответствует снижению риска развития рака ободочной и прямой кишки на 18%. В подгруппе пациентов с уровнями 25(OH)D>38 нг/мл риск заболевания снижался в 2 раза по сравнению с подгруппой пациентов с уровнями 25(OH)D<16 нг/мл [32].

Заключение

Эстрогенсодержащие препараты – одно из самых частых назначений в практике акушера-гинеколога и эндокринолога. Эти препараты используются в широком возрастном диапазоне, от 18 лет вплоть до 60–70 лет, и подразумевают достаточно длительные курсы лечения (месяцы, годы). Гормональная природа этих препаратов предполагает чрезвычайную осторожность в их использовании, направленную на минимизацию побочных эффектов. Адекватная терапия с использованием витамина D представляет важное направление для повышения безопасности применения эстрогенов.

В работе систематизированы молекулярные механизмы осуществления противоопухолевых эффектов витамина D, приведены данные доказательной медицины, указывающие на необходимость сочетанного применения препаратов эстрогенов и витамина D. В то время как прием эстрогенов (особенно per os) достоверно повышает риск системного воспаления, атеросклероза, тромбоэмболий, тромбоза глубоких вен, инсулинорезистентности, желчнокаменной болезни, дотации витамина D, наоборот, способствуют снижению риска этих состояний [14].

Для проведения адекватной терапии с целью профилактики опухолей женщинам необходимо принимать витамин D в дозах 500–1000 МЕ/сут в течение достаточно длительных интервалов времени (не менее 3 лет); женщинам с повышенным ИМТ, инсулинорезистентностью или диабетом, желчнокаменной болезнью, стеатогепатозом – в дозах 2000–4000 МЕ/сут.

Удачным вариантом врачебного назначения витамина D для адекватной терапии является использование лекарственного препарата Аквадетрим, представляющего собой мицеллированную форму витамина в водном растворе. Мицеллы, содержащие витамин D, обеспечивают усвоение витамина D даже при нарушенном желчеобразовании, у пациентов с болезнью Крона, муковисцидозом, заболеваниями тонкого кишечника, дисфункцией печени и др. Это делает перспективным совместное применение эстрогенов и препарата Аквадетрим для профилактики онкологических заболеваний в любом возрасте и при различном состоянии желудочно-кишечного тракта. Данный препарат характеризуется безупречной фармакологической историей применения у пациентов в разные возрастные периоды. Нами было показано, что Аквадетрим снижает рост перевиваемой эпидермоидной карциномы легких Льюиса на 25–30% и значительно подавляет метастазирование на 35–40% [9].

Литература/References

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА и др. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды. *Пробл. репродукции*. 2013; 6: 86–96. / Gromova OA, Torsbin IYu, Limanova OA i dr. *Sravnitel'noe issledovanie dokazatel'noi bazy effektivnosti i bezopasnosti primeneniia peroral'noi i transdermal'noi form zamestitel'noi gormonal'noi terapii estrogenami u zhenshchin v razlichnye vozrastnye periody*. *Probl. reproduktii*. 2013; 6: 86–96. [in Russian]
2. Лапочкина Н.П. Гормональный статус женщин с заболеваниями молочных желез. *Вестн. РНЦ рентгенодиагностики Минздрава России (электронная версия)*. 2006; 6. / Lapochkina NP. *Gormonal'nyi status zhenshchin s zabolevaniiami molochnykh zhelez*. *Vestn. RNTs rentgenoradiologii Minzdrava Rossii (elektronnaia versia)*. 2006; 6. [in Russian]
3. Wang K, Li F, Chen L et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget* 2017; 8 (46): 81109–24. DOI: 10.18632/oncotarget.20154
4. Heiss G, Wallace R, Anderson GL et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299 (9): 1036–45.
5. Ettinger B, Wang SM, Leslie RS et al. Evolution of postmenopausal hormone therapy between 2002 and 2009. *Menopause* 2012; 19 (6): 610–5.
6. Громова ОА, Торшин ИЮ, Филимонова МВ. Роль витаминов в профилактике рака и эффективности противоопухолевой терапии: систематический анализ доказательных исследований. *Терапия*. 2018; 2: 65–74. / Gromova OA, Torsbin IYu, Filimonova MV. *Rol' vitaminov v profilaktike raka i effektivnosti protivopukholevoi terapii: sistematiceskii analiz dokazatel'nykh issledovani*. *Terapiia*. 2018; 2: 65–74. [in Russian]
7. Громова ОА, Торшин ИЮ, Учайкин ВФ, Лиманова ОА. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противомикробного иммунитета. *Инфекционные болезни*. 2014; 4: 65–74. / Gromova OA, Torsbin IYu, Uchaikin VF, Limanova OA. *Rol' vitamina D v podderzhanii protivotuberkuleznogo, antivirushnogo i obshchego protivomikrobnogo immuniteta*. *Infektsionnye bolezni*. 2014; 4: 65–74. [in Russian]
8. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D. Смена парадигмы. Под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Gromova OA, Torsbin IYu. *Vitamin D. Smena paradigm*. Pod red. EI.Guseva, IN.Zakharovoi. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]
9. Dou R, Ng K, Giovannucci EL et al. Vitamin D and colorectal cancer: molecular, epidemiological and clinical evidence. *Br J Nutr* 2016; 115 (9): 1643–60.
10. Громова ОА, Пронин АВ, Гришина Т.Р. и др. Противоопухолевые эффекты аквадетрима водного раствора мицелл с витамином D. *Фарматека*. 2015; 20: 63–8. / Gromova OA, Pronin AV, Grishina T.R. i dr. *Protivopukholevyie efekty akvadetrima vodnogo rastvora mitsell s vitaminom D*. *Farmateka*. 2015; 20: 63–8. [in Russian]
11. Radujkovic A, Schnitzler P, Ho AD et al. Low serum vitamin D levels are associated with shorter survival after first-line azacitidine treatment in patients with myelodysplastic syndrome and secondary oligoblastic acute myeloid leukemia. *Clin Nutr* 2017; 36 (2): 542–51.
12. Chung M, Lee J, Terasawa T et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155 (12): 827–38.
13. Ma Y, Zhang P, Wang F et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011; 29 (28): 3775–82.
14. Chen P, Hu P, Xie D et al. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121 (2): 469–77.
15. Gilad LA, Schwartz B. Association of estrogen receptor beta with plasma-membrane caveola components: implication in control of vitamin D receptor. *J Mol Endocrinol* 2007; 38 (6): 603.
16. Jeong Y, Swami S, Krishnan AV et al. Inhibition of Mouse Breast Tumor-Initiating Cells by Calcitriol and Dietary Vitamin D. *Mol Cancer Ther* 2015; 14 (8): 1951–61.
17. Lundqvist J, Kirkegaard T, Laenkholm AV et al. Williams syndrome transcription factor (WSTF) acts as an activator of estrogen receptor signaling in breast cancer cells and the effect can be abrogated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D $_3$. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017.
18. Pizzorno L. Nothing Boring About Boron. *Integr Med (Encinitas)* 2015; 14 (4): 35–48.
19. De Sousa Almeida-Filho B, De Luca Vespoli H, Pessoa EC et al. Vitamin D deficiency is associated with poor breast cancer prognostic features in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 174: 284–9.
20. Buono G, Giuliano M, De Angelis C et al. Pretreatment Serum Concentration of Vitamin D and Breast Cancer Characteristics: A Prospective Observational Mediterranean Study. *Clin Breast Cancer* 2017; 17 (7): 559–563.
21. Cadeau C, Fournier A, Mesrine S et al. Interaction between current vitamin D supplementation and menopausal hormone therapy use on breast cancer risk: evidence from the E3N cohort. *Am J Clin Nutr* 2015; 102 (4): 966–73.
22. Wang D, Velez de-la-Paz OI, Zhai JX, Liu DW. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Tumour Biol* 2013; 34 (6): 3509–17.
23. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL. Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-

- analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92 (3): 123–31.
24. Chen P, Li M, Gu X et al. Higher blood 25(OH)D level may reduce the breast cancer risk: evidence from a Chinese population based case-control study and meta-analysis of the observational studies. *PLoS One* 2013; 8 (1): e49312.
 25. Hong Z, Tian C, Zhang X. Dietary calcium intake, vitamin D levels, and breast cancer risk: a dose-response analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136 (1): 309–12.
 26. Mohr SB, Gorham ED, Alcaraz JE et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *Anticancer Res* 2011; 31 (9): 2939–48.
 27. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014; 110 (11): 2772–84.
 28. Ding EL, Mehta S, Fawzi WW, Giovannucci EL. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *Int J Cancer* 2008; 122 (8): 1690–4.
 29. Chung M, Lee J, Terasawa T et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155 (12): 827–38.
 30. Lee JE, Li H, Chan AT et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4 (5): 735–43.
 31. Touvier M, Chan DS, Lau R, Aune D. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20 (5): 1003–16.
 32. Lagunova Z, Porojnicu AC. Obesity and increased risk of cancer: does decrease of serum 25-hydroxyvitamin D level with increasing body mass index explain some of the association? *Mol Nutr Food Res* 2010; 54 (8): 1127–33.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ ФИЦ ИУ, зав. лаб. фармакоинформатики, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. лаб. фармакоинформатики ФГБУ ФИЦ ИУ. E-mail: tyu@gmail.com

Фролова Дарья Евгеньевна – ассистент каф. онкологии ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: dascha-miss-lait@ya.ru

Лапочкина Нина Павловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: lapochkina_n@mail.ru

Громов Андрей Николаевич – инженер-исследователь ФГБУ ФИЦ ИУ. E-mail: agromov@forecsys.ru

Первичная дисменорея: стратегия и тактика лечения

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова[✉], С.А.Залеская

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»

Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье обобщены результаты многочисленных рандомизированных исследований и структурирован подход к тактике ведения пациенток с первичной дисменореей. Стартовой терапией является назначение нестероидных противовоспалительных средств и/или эстроген-гестагенных препаратов. При отсутствии эффекта от терапии в течение 3 мес целесообразно перейти на препарат другой группы или комбинацию лекарств. Недостижение желаемого терапевтического результата в течение 6 мес является основанием для уточнения диагноза. Статья проиллюстрирована клиническим случаем ведения пациентки с первичной дисменореей.

Ключевые слова: дисменорея, нестероидные противовоспалительные препараты, комбинированные оральные контрацептивы, левоноргестрел, циклооксигеназа, простагландины, арахидоновая кислота.

[✉]katyanikitina@mail.ru

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. Первичная дисменорея: стратегия и тактика лечения. Гинекология. 2018; 20 (1): 31–34.

DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.31-34

Primary dysmenorrhea: strategy and tactics of treatment

Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova[✉], S.A.Zallesskaia

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow,

ul. Ostrovitianova, d. 1

The article summarizes the results of numerous randomized studies and structured the approach to the tactics of managing patients with primary dysmenorrhea. The starting therapy is the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs and/or estrogen-progestational drugs. In the absence of the effect of therapy for 3 months, it is advisable to switch to a drug of another group or a combination of drugs. Failure to achieve the desired therapeutic result within 6 months is the basis for clarifying the diagnosis. The article is illustrated by the clinical case of a patient with primary dysmenorrhea.

Key words: dysmenorrhea, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, combined oral contraceptives, levonorgestrel, cyclooxygenase, prostaglandins, arachidonic acid.

[✉]katyanikitina@mail.ru

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zallesskaia S.A. Primary dysmenorrhea: strategy and tactics of treatment. Gynecology. 2018; 20 (1): 31–34.

DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.31-34

Термин «дисменорея» в переводе с греческого означает «затрудненное менструальное истечение», а в клинической практике подразумевает болезненные менструации. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделяют первичную, вторичную и неуточненную дисменорею. Первичная дисменорея диагностируется при отсутствии структурной патологии органов малого таза и обычно манифестирует спустя 1–2 года после менархе. Она характеризуется циклическими схваткообразными болями внизу живота, развивающимися накануне или в первые дни менструации [1].

К факторам риска развития первичной дисменореи относят возраст до 30 лет, ожирение, дефицит массы тела, раннее менархе (до 12 лет) и курение [1].

В основе развития болевого синдрома лежит нарушение каскада арахидоновой кислоты и продукции простагландинов (ПГ). В норме уровень ПГ в эндометрии постепенно увеличивается, достигая максимума в первые 36–48 ч от начала менструации. Повышение концентрации ПГF_{2α}, тромбоксана A₂ и соотношения F_{2α}/E₂ способствует развитию спастических сокращений миометрия, ишемии ткани и схваткообразных болей. Предшественником ПГ является арахидоновая кислота – эссенциальная жирная кислота, первично накапливающаяся в плазматических мембранах клеток. Арахидоновая кислота метаболизируется в организме посредством двух различных ферментативных путей: циклооксигеназного, который заканчивается образованием ПГ, и липоксигеназного, в результате которого синтезируются монооксикислоты и лейкотриены. Для синтеза ПГ необходимо присутствие ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2. ЦОГ-1 присутствует в норме во многих тканях, участвует в реализации аутокринных и паракринных реакций, а также способствует поддержанию нормальной функции почек, слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и гемостаза. ЦОГ-2 в физиологических условиях почти не образуется, однако на фоне воспаления ее экспрессия увеличивается в 50 раз [2, 3].

Боль при первичной дисменорее появляется за несколько часов или сразу после начала менструации. Длительность болевого синдрома варьирует от нескольких часов до 1–3 сут. Чаще всего боль судорожная, схваткообразная, спазмирующая, но может быть и тупая ноющая, ограниченная нижними отделами брюшной полости и надлобковой областью, возможна иррадиация в прямую кишку, поясницу, бедро. В зависимости от выраженности клинической симптоматики выделяют легкую, умеренную и тяжелую дисменорею (табл. 1) [4].

Постановка диагноза первичной дисменореи требует проведения дифференциально-диагностического поиска и исключения не только вторичной ее причины, но и ряда других заболеваний (табл. 2) [1, 3].

Лечение дисменореи

Целью лечебных мероприятий при дисменорее являются адекватное облегчение болевого синдрома и сохранение нормального качества жизни. Лечение начинается эмпирически, а выбор терапии во многом определяется желанием пациентки. Назначение даже поливитаминов может оказать эффект плацебо, действие которого прогрессивно снижается с 1 по 4-й месяцы с 84, 29, 16 и до 10% соответственно [5].

Препаратами 1-й линии в терапии первичной дисменореи являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или эстроген-прогестеронсодержащие контрацептивы. Если применение одной группы препаратов неэффективно в течение первых 2–3 мес, можно перейти на препараты другой группы или на комбинацию лекарственных средств. Отсутствие желаемого эффекта в течение 6 мес терапии в 80% случаев ассоциировано с эндометриозом [6].

Существует 2 схемы лечения с помощью НПВП: терапевтическая (с момента появления симптомов) и профилактическая (за несколько дней до предполагаемой менструации). Применение НПВП чаще всего начинают с 1-го дня

Таблица 1. Система оценки степени выраженности дисменореи			
Степень	Трудоспособность	Системные симптомы	Анальгетики
0 – менструации безболезненные	Не нарушена	Отсутствуют	Не требуются
1-я – менструальные боли слабо выражены, очень редко нарушают повседневную активность, иногда требуя приема анальгетиков	Нарушается редко	Отсутствуют	Требуются редко
2-я – менструации умеренно болезненные, повседневная активность нарушена, но анальгетики эффективно купируют боль	Умеренно снижена	Единичные	Требуются постоянно
3-я – сильная боль, резкое нарушение повседневной активности, вегетативные симптомы: головная боль, слабость, тошнота, рвота, диарея. Низкий эффект от анальгетиков	Утрачена	Возникают часто	Требуются, но малозффективны

Таблица 2. Дифференциальная диагностика при дисменорее	
Гинекологические причины	Негинекологические причины
• Эндометриоз • Воспалительные заболевания органов малого таза • Ретенционные образования яичников • Миома матки • Варикозное расширение вен малого таза • Врожденные пороки развития • Синдром Аллена-Мастерса • Внутриматочная контрацепция • Спаечный процесс в малом тазу • Стриктура или стеноз цервикального канала	• Мальабсорбция • Болезнь Крона • Синдром раздраженной толстой кишки • Хронический запор • Дивертикул Меккеля • Геморрагический васкулит Шенлейна-Геноха • Скелетно-мышечные боли • Острая интермиттирующая порфирия • Мальротация кишечника • Психогенные расстройства

менструации и продолжают в течение 2–3 дней до момента стихания болевого синдрома. При выраженной боли возможно начать терапию за 1–2 дня до менструации. НПВП противопоказаны женщинам с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе, коагулопатией, ишемической болезнью сердца, инсультом, пороком сердца, заболеванием печени и аспирииндуцированной астмой. С осторожностью следует применять препараты у пациенток, получающих антикоагулянтную и системную глюкокортикоидную терапию, препараты лития и петлевые диуретики [3].

Эффективность НПВП в терапии первичной дисменореи доказана по результатам 73 рандомизированных исследований, показавших их преимущество по сравнению с плацебо (отношение шансов 4,50, 95% доверительный интер-

вал 3,85–5,27) и ацетаминофеном (отношение шансов 1,90, 95% доверительный интервал 1,05–3,44) [7].

В настоящее время в арсенале врача имеются неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и селективные ингибиторы ЦОГ-2. Из препаратов, относящихся к первому классу, широкое применение получили ибупрофен (400 мг), напроксен (500 мг), диклофенак (10 мг). Все они оказывают приблизительно равный лечебный эффект, устраняя не только менструальную боль, но и сопутствующие симптомы. Второй класс препаратов подавляет экспрессию ЦОГ-2 и незначительно ингибирует ЦОГ-1. Именно этим объясняются значительно меньшее число побочных реакций и большая их эффективность в купировании болевого синдрома. В настоящее время наиболее широко применяются нимесулид (100 мг), мелоксикам (15 мг) и целекоксиб (200 мг); табл. 3 [1].

С точки зрения безопасности большинство авторов рекомендуют использовать именно селективные блокаторы ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам) [8]. Они также являются препаратами выбора в случае тяжелого течения дисменореи и наличия у пациенток заболеваний органов желудочно-кишечного тракта.

Для женщин, нуждающихся в контрацепции, назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) при первичной дисменорее является методом выбора. Эффективность гормональных контрацептивов достигает 90% и обусловлена подавлением пролиферации эндометрия, значительным снижением в нем концентрации арахидоновой кислоты и, следовательно, образования ПГ [9]. Купирование болевого синдрома достигается при применении низко-

Таблица 3. Эффективные дозы НПВП при первичной дисменорее (мг)			
Препарат	Стартовая доза	Кратность применения	Максимальная доза в сутки
<i>Производные пропионовой кислоты</i>			
Ибупрофен	400–600	400–600 каждые 4–6 ч	2400
Напроксен	500	250 каждые 6–8 ч	1250
Напроксен-натриевая соль	550	275 каждые 6–8 ч	1375
Фенопрофен	200	200 каждые 4–6 ч	3200
Кетопрофен	50	25–50 каждые 6–8 ч	300
<i>Производные сульфамидов</i>			
Нимесулид	100	100 2 раза в сутки	200
<i>Фенаматы</i>			
Мефенаминовая кислота	500	250 каждые 6 ч	1000
Меклофеномат	100	50 каждые 4–6 ч	400
<i>Производные ацетиловой кислоты</i>			
Индометацин	50	50 3 раза в сутки	150
Толметин	400	300 3 раза в сутки	1800
Диклофенак	75–100	50 3 раза в сутки	150 (по 100 со 2-го дня)
Этодолак	400	200–400 каждые 6–8 ч	1000
<i>Производные салициловой кислоты</i>			
Дифлунизал	1000	500 2 раза в сутки	1500
<i>Оксиамы</i>			
Мелоксикам	7,5	7,5 1 раз в сутки	15
Пироксикам	20	10–20 1 раз в сутки	20

дозированных (≤ 35 мкг), среднедозированных (> 35 мкг) и даже микродозированных КОК (20 мкг) [10, 11]. Цикличность приема определяется желанием пациентки, но в случае тяжелого течения дисменореи рекомендован непрерывный курс или сокращение промежутка использования пустых таблеток до 4 дней [12].

Лечебный эффект достигается вне зависимости от способа введения лекарственного средства. При сравнении влагиаличного кольца и таблетированных форм частота тяжелой дисменореи снизилась до 5,9% и 6,4% соответственно, при использовании пластыря – до 13% [13].

При наличии противопоказаний к использованию эстрогенсодержащих препаратов может быть рекомендована монотерапия гестагенами (импланты с этоноргестрелом, гестагенсодержащие оральные контрацептивы, внутриматочная спираль с левоноргестрелом) [14, 15].

Первичная дисменорея связана с развитием выраженного сокращения маточной мускулатуры. Поэтому использование средств, расслабляющих мышцу, может быть эффективным. Оксид азота, нитроглицерин и блокаторы кальциевых каналов оказывают токолитическое действие, но практически не используются с этой целью в связи с частотой развития побочных эффектов [16].

Однократное применение 20–40 мг нифедипина значительно ослабляет маточное сокращение и уменьшает боль при первичной дисменорее, но зачастую сопровождается развитием приливов жара, тахикардии и головной боли. Имеется сообщение, что инфузия сернокислой магнезии оказывает положительный эффект при дисменорее, однако проведение ее требует нахождения пациентки в стационаре и в настоящее время четко не разработаны дозы и кратность терапии [17].

Немедикаментозная терапия

В случае отказа пациентки от применения каких-либо лекарственных препаратов могут помочь рекомендации по изменению образа жизни и питания. Положительное воздействие оказывают регулярные занятия физкультурой, сбалансированное питание с низким содержанием кофеина и шоколада, ограничением алкоголя, увеличением в рационе доли продуктов, богатых витаминами, микроэлементами и ненасыщенными жирными кислотами (рыба, яйца, фрукты) [18]. Соблюдение низкожировой вегетарианской диеты в течение 2 мес и молочной диеты с потреблением 3–4 молочных продуктов в сутки в течение 3–5 мес позволило добиться клинического улучшения по сравнению с группами на плацебо [19, 20].

Симптоматическое лечение с прикладыванием теплой грелки на низ живота, расслабляющие упражнения и йога в ряде случаев бывают эффективными. По данным нескольких рандомизированных исследований, суммарно включивших 628 женщин, использование теплой грелки (температура 40°C 8 ч) было так же эффективно, как и применение ибупрофена 400 мг, и более эффективно по сравнению с ацетаминофеном (по 1000 мг каждые 5 ч) [21]. Совместное применение НПВП и локальной гипертермии дало наилучшие результаты в купировании болевого синдрома [22].

Физическая активность в большинстве случаев приводит к усилению болевого синдрома [23]. Только в одном рандомизированном исследовании авторы показали облегчение боли на фоне упражнений и йоги, но качество представленных работ не было очень высоким [24, 25].

Анекдотическим является сообщение о том, что боль во время менструации купируется половой жизнью при достижении оргазма [26].

Дополнительное назначение витаминов Е (500 МЕ в день или 200 МЕ 2 раза в сутки, за 2 дня до начала менструации и в течение первых 3 дней кровотечения) [27], В₁ (100 мг в день), В₆ (200 мг в день), омега-3 жирных кислот (1080 мг эйкозопентаеновой кислоты, 720 мг докозагексаеновой кислоты, 15 мг витамина Е) [17] и имбиря (750–2000 мг в день с 1 по 3-й дни менструации) [28] ассоциировались со значительным снижением выраженности болевого синдрома по сравнению с плацебо.

В 2016 г. был опубликован метаанализ 42 исследований, посвященных эффективности акупунктуры в купировании

Таблица 4. Результаты клинико-лабораторного обследования	
Клинический анализ крови: • гемоглобин 132 г/л • гематокрит 35% • эритроциты $3,9 \times 10^{12}/л$ • лейкоциты $5,5 \times 10^9/л$ • тромбоциты $219 \times 10^9/л$	Коагулограмма: • активированное частичное тромбопластиновое время 24 с • протромбиновое время 10,2 с • фибриноген 3,7 г/л • международное нормализованное отношение 0,91
Биохимический анализ крови: • белок общий 66 г/л • глюкоза 4,2 ммоль/л • креатинин 65 ммоль/л • билирубин общий 6,1 мкмоль/л • аспартатаминотрансфераза 19 ед/л • аланинаминотрансфераза 16 ед/л	Гормональный профиль: • фолликулостимулирующий гормон 5,8 мЕД/мл • лютеинизирующий гормон 3,6 мЕД/мл • пролактин 330 мкг/мл • тиреотропный гормон 3,6 мкМЕ/мл • тестостерон 2,4 нмоль/л • дегидроэпандростерон-сульфат 268 мкг/дл
Ультразвуковое исследование органов малого таза	
Вид исследования: трансвагинальный. Исследование проведено на ультразвуковом аппарате Voluson E8 Expert. Тело матки размерами: длина 46 мм, переднезадний 37 мм, ширина 44 мм расположено в anteflexio, по средней линии. Структура миометрия без особенностей. М-эхо: 6 мм. Структура соответствует I фазе. Контуры эндометрия на границе с внутренним мышечным слоем четкие, не деформированы. Шейка матки: длина 30 мм, структура мышечного слоя однородная, цервикальный канал сомкнут, линия смыкания четкая, ровная. Эндоцервикс однородной структуры. Область правых придатков: яичник определяется в типичном месте. Размеры: 30x21x18 мм, объем 6,4 см ³ . Строма однородной структуры. По периферии в одном срезе не более 10 фолликулов с максимальным диаметром до 10 мм. Область левых придатков: яичник определяется в типичном месте. Размеры: 26x21x16 мм, объем 5,3 см ³ . Строма однородной структуры. По периферии в одном срезе не более 10 фолликулов с максимальным диаметром до 10 мм. Жидкость в позадииматочном пространстве: не определяется. Объемные образования в области малого таза: не определяются. При цветовом доплеровском картировании васкуляризация матки и яичников соответствует физиологической и возрастной норме. Заключение: ультразвуковая картина соответствует пролиферативной фазе менструального цикла	

дисменореи [29]. Также опубликован ряд статей в Японии и Китае, посвященных возможности применения травяных сборов для облегчения боли [17, 30].

Клинический случай

В клинику обратилась пациентка М. 19 лет с жалобами на крайне болезненные менструальные кровотечения.

Anamnesis vitae. Соматический статус: хронические заболевания отрицает. Рост 165 см, масса тела 54 кг, индекс массы тела 19,8. Аллергических реакций на лекарственные препараты нет. Операций в анамнезе не было.

Гинекологический анамнез: менархе с 11 лет, менструации по 5–6 дней через 28 дней, умеренные (смена в сутки до 4 прокладок), болезненные. Беременностей в анамнезе не было. Половая жизнь с 16 лет, предохранение – презерватив. Гинекологические заболевания: эктопия шейки матки, канцерозный вульвовагинит.

Anavnesis morbi. Болезненные менструальные кровотечения отмечает с менархе, но усиление болевого синдрома произошло в течение последнего года. По визуальной аналоговой шкале (ВАШ) выраженность боли 7–8 баллов, боль появляется в 1-й день менструации, сопровождается тошнотой, рвотой, потерей сознания. Выполнение обычной деятельности невозможно. Пациентка с целью купирования боли принимала ацетаминофен 500 мг (максимально до 6 таблеток в сутки), на фоне чего появлялся дискомфорт в эпигастральной области. Боль постепенно проходила к 3-му дню менструации. Было проведено полное клинико-лабораторное обследование (табл. 4).

В результате проведенного обследования у пациентки не было выявлено структурной патологии органов малого таза, а также изменений в лабораторных показателях. Был сформулирован диагноз «первичная дисменорея 2–3-й степени».

В связи с тем, что ранее больная не получала стандартной терапии, предложено начать лечение с НПВП. С учетом данных о дискомфорте после применения ацетаминофена и низкой его эффективности с целью минимизации влияния лекарства на слизистую желудочно-кишечного тракта и достижения максимального эффекта был назначен препарат Нимесил (нимесулид), преимущественно ингибирует ЦОГ-2. Рекомендовано применение Нимесила по

100 мг 2 раза в сутки, начало терапии за 1 день до менструации, длительность терапии 3–4 дня или до купирования болевого синдрома, но не более 15 дней. Пациентке выдан дневник для фиксации степени выраженности боли по ВАШ с обязательной оценкой не только самих болевых ощущений, но и вегетативных проявлений дисменореи и времени, проходящего от приема Нимесила до облегчения симптоматики.

Через 3 мес были осуществлены повторный осмотр и анализ эффективности назначенной терапии. Пациентка отмечает значительное улучшение самочувствия и практически полное купирование дисменореи. По результатам анализа записей дневника выявлено, что в первый месяц пациентка начала принимать Нимесил по 100 мг 2 раза в сутки с 1-го дня менструации с момента появления болевого синдрома. До начала терапии боль по ВАШ была 6 баллов, через 40 мин после использования препарата боль уменьшилась до 4 баллов по ВАШ. В течение последующих 3 дней терапии отмечались болевые ощущения в пределах 2–3 баллов по ВАШ, не нарушающие обычного ритма жизни. Тошноты, рвоты, поноса и потери сознания выявлено не было. Со 2-го месяца терапии пациентка начала использовать Нимесил за 1 день до ожидаемого менструального кровотечения, что привело к уменьшению продолжительности боли до 2 дней и общей длительности использования препарата – до 3 дней. По ВАШ выраженность боли в 1-й день менструации составила 3 балла, во 2 и 3-й дни – 1–2 балла. Субъективная оценка пациенткой эффективности терапии была высокой.

Заключение

Целью терапии первичной дисменореи является купирование болевого синдрома. При классическом течении заболевания терапия может быть назначена эмпирически и начинается с НПВП и/или КОК.

Для пациенток, не нуждающихся в контрацепции или имеющих противопоказания к использованию эстроген-гестаген-содержащих средств, препаратами первого выбора является НПВП или ацетаминофен (Grade 2B). Из НПВП предпочтение отдается наиболее эффективным и безопасным препаратам из группы препаратов, преимущественно ингибирующих ЦОГ-2 (нимесулид, мелоксикам).

Для пациенток, нуждающихся в контрацепции, стартовой терапией является применение любых эстроген-гестагенных препаратов или монотерапии гестагенами.

При отсутствии эффекта от монотерапии в течение 3 мес необходимо перейти на комбинированное лечение с одновременным назначением НПВП и КОК. Недостижение желаемого результата через 6 мес является показанием для проведения лечебно-диагностической лапароскопии.

Литература/References

1. Majoribanks J, Proctor M, Farquhar C et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea (review). *Cochrane Database Systematic Rev* 2010; 20: 1.
2. Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet* 2001; 358: 1287.
3. Norman RJ, Wu R. The potential danger of COX-2 inhibitors. *Fertil Steril* 2004; 81: 493.
4. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhoea. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 655.
5. Fedele L, Marchini M, Acaia B et al. Dynamics and significance of placebo response in primary dysmenorrhoea. *Pain* 1989; 36: 43.
6. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 784.

7. Majoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001751.
8. Zabravnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhoea: a review. *Contraception* 2010; 81: 185.
9. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD002120.
10. Petraglia F, Parke S, Serrani M et al. Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhoea. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125: 270.
11. Davis AR, Westhoff C, O'Connell K, Gallagher N. Oral contraceptives for dysmenorrhoea in adolescent girls: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 97.
12. Machado RB, de Melo NR, Maia H Jr. Bleeding patterns and menstrual-related symptoms with the continuous use of a contraceptive combination of ethinylestradiol and drospirenone: a randomized study. *Contraception* 2010; 81: 215.
13. Roumen FJ. The contraceptive vaginal ring compared with the combined oral contraceptive pill: a comprehensive review of randomized controlled trials. *Contraception* 2007; 75: 420.
14. Lindb I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhoea: a longitudinal population study. *Hum Reprod* 2013; 28: 1953.
15. Walch K, Unfried G, Huber J et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception* 2009; 79: 29.
16. Morgan PJ, Kung R, Tarsbis J. Nitroglycerin as a uterine relaxant: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 403.
17. Proctor ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002124.
18. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD002124.
19. Barnard ND, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhoea, and premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 245.
20. Abdul-Razzak KK, Ayoub NM, Abu-Taleb AA, Obeidat BA. Influence of dietary intake of dairy products on dysmenorrhoea. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 377.
21. Akin M, Price W, Rodriguez G Jr et al. Continuous, low-level, topical heat wrap therapy as compared to acetaminophen for primary dysmenorrhoea. *J Reprod Med* 2004; 49: 739.
22. Lee B, Hong SH, Kim K, et al. Efficacy of the device combining high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation and thermotherapy for relieving primary dysmenorrhoea: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 58.
23. Golomb LM, Solidum AA, Warren MP. Primary dysmenorrhoea and physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 906.
24. Brown J, Brown S. Exercise for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD004142.
25. Yang NY, Kim SD. Effects of a Yoga Program on Menstrual Cramps and Menstrual Distress in Undergraduate Students with Primary Dysmenorrhoea: A Single-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med* 2016; 22: 732.
26. Hatcher RA. Counseling couples about coitus during menstrual flow. *Contracept Technol Update* 1981; 2: 167.
27. Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad AA. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG* 2005; 112: 466.
28. Daily JW, Zhang X, Kim DS, Park S. Efficacy of Ginger for Alleviating the Symptoms of Primary Dysmenorrhoea: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Pain Med* 2015; 16: 2243.
29. Smith CA, Armour M, Zhu X, et al. Acupuncture for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD007854.
30. Zhu X, Proctor M, Bensoussan A et al. Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005288.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

E-mail: katyankitina@mail.ru

Залеская Софья Алексеевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции

И.С.Захаров^{✉1}, Е.Л.Букреева²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А;

²ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая больница №1 им. М.Н.Горбуновой». 650025, Россия, Кемерово, ул. Дарвина, д. 2

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенной многофакторной эндокринной патологией, которая включает как нарушения со стороны репродуктивной системы, так и внепродуктивные расстройства. Среди звеньев патогенеза метаболических нарушений при СПКЯ важное место занимает так называемая «митохондриальная дисфункция», которая имеет тесную связь с формированием оксидативного (окислительного) стресса. В связи с этим маркеры оксидативного стресса целесообразно использовать в комплексной диагностике СПКЯ и связанных с ним осложнений. Заслуживает отдельного внимания вопрос использования антиоксидантов в комплексной коррекции и профилактике нарушений, сопровождающих данный синдром.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, оксидативный стресс.

✉ isza@mail.ru

Для цитирования: Захаров И.С., Букреева Е.Л. Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции. Гинекология. 2018; 20 (1): 35–38. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.35-38

Oxidative stress in the syndrome of polycystic ovaries: prognostic value, correction possibilities

I.S.Zakharov^{✉1}, E.L.Bukreeva²

¹Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a;

²M.N.Gorbunova Kemerovo City Clinical Hospital №1. 650025, Russian Federation, Kemerovo, ul. Darvina, d. 2

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a widespread multifactorial endocrine pathology, which includes both reproductive system disorders and non-reproductive disorders. Among the links in the pathogenesis of metabolic disorders in PCOS, the so-called mitochondrial dysfunction plays an important role, which has a close connection with the formation of oxidative stress. In this regard, the markers of the oxidative stress should be used in the complex diagnosis of PCOS and associated complications. The use of antioxidants in complex correction and prevention of disorders accompanying this syndrome deserves special attention.

Key words: polycystic ovary syndrome, oxidative stress.

✉ isza@mail.ru

For citation: Zakharov I.S., Bukreeva E.L. Oxidative stress in the syndrome of polycystic ovaries: prognostic value, correction possibilities. Gynecology. 2018; 20 (1): 35–38. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.35-38

В настоящее время представителями разных медицинских специальностей уделяется значительное внимание синдрому поликистозных яичников (СПКЯ), распространенность которого составляет от 6 до 20% [1, 2]. СПКЯ является многофакторной эндокринной патологией, включающей как нарушения со стороны репродуктивной системы, так и внепродуктивные расстройства. Согласно рекомендациям Национального института здоровья США (US National Institute of Health, NIH), основными диагностическими критериями СПКЯ считаются гиперандрогения (подтвержденная клинически или/и лабораторно), олиго- или ановуляция и ультразвуковые признаки поликистозной трансформации яичников [3], что согласуется с консенсусом, принятым в 2003 г. на совместном заседании Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) в Роттердаме [4].

В настоящее время выделяется несколько клинических вариантов СПКЯ: гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая) и хроническая ановуляция; гиперандрогения и поликистозная трансформация яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ), при этом овуляторный цикл сохранен; хроническая ановуляция и поликистозные изменения яичников без гиперандрогении; гиперандрогения, хроническая ановуляция и поликистозная трансформация яичников по данным УЗИ. Последний вариант является так называемым классическим фенотипом данного синдрома.

Наряду с описанными характеристиками одну из важных ролей в клинико-диагностическом сегменте у пациенток с

СПКЯ играют метаболические нарушения, в патогенезе которых важное место занимает так называемая «митохондриальная дисфункция», имеющая тесную связь с оксидативным (окислительным) стрессом (ОС). ОС развивается при чрезмерном накоплении в организме активных форм кислорода (АФК).

В физиологических условиях АФК принимают участие в деятельности фагоцитов, в борьбе с бактериями, иммунологически несовместимыми, злокачественными клетками, играют значимую роль в течении воспалительного процесса. В то же время на фоне воздействия различных эндо- и экзогенных факторов происходит чрезмерное образование АФК. К проявлениям ОС относятся активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), инактивирование ферментов, а также окислительная модификация белков и ДНК. Продуктами ПОЛ являются диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид (МДА), гидроперекиси, основания Шиффа [5], избыточность которых способствует формированию разных патологических процессов [6–9]. К ключевым маркерам проокислительной системы относятся МДА. Ряд исследований показал важное значение МДА в диагностике и прогнозировании некоторых заболеваний и патологических процессов [10–12].

В литературе встречаются работы, демонстрирующие важное место ОС в патогенетической концепции СПКЯ. При проведении метаанализа 68 исследований (n=8604, где n – общее число обследованных женщин) у лиц с СПКЯ наблюдались более высокие концентрации МДА (в среднем на 47%), повышение активности супероксиддисмутазы – СОД (среднее увеличение на 34%) и снижение уровня глутатиона (на 50%) и параоксоназы 1 (на 32%) по сравнению с женщинами, не имеющими СПКЯ [13].

Е.П.Хашченко (2017 г.) выявила увеличение концентрации МДА и активности глутатионредуктазы у подростков с СПКЯ, имеющих избыточную массу тела [14]. Интересен тот факт, что у пациенток с СПКЯ с нормальными показателями индекса массы тела отмечались более низкие показатели МДА, что объяснялось усилением антиоксидантного компонента. А само наличие избыточной массы тела в подростковом периоде на фоне СПКЯ является наиболее значимым фактором в формировании ОС.

Ключевую роль в патогенезе СПКЯ играет инсулинорезистентность, которая имеет значимую корреляцию с формированием ОС [15]. К. Park и соавт. (2009 г.) продемонстрировали, что ОС способствует развитию резистентности к инсулину независимо от того, имеется или нет ожирение [16]. Y. Enli и соавт. (2013 г.) отметили высокий уровень МДА плазмы крови у женщин с СПКЯ, а также выявили связь между многофункциональным плазменным агентом Fetuin-A и процессами, ведущими к инсулинорезистентности и гиперандрогении [17].

A. Ezer и соавт. (2016 г.) определили у женщин с СПКЯ более низкую концентрацию каталазы, более высокие уровни МДА и глутатиона, чем у представительниц контрольной группы. При этом пациентки с СПКЯ, имеющие инсулинорезистентность, имели значительно более высокий уровень МДА и более низкую активность каталазы, чем у женщин с СПКЯ без инсулинорезистентности. Также представляет интерес тот факт, что у лиц с бесплодием на фоне СПКЯ определялся статистически значимо более высокий уровень МДА и более низкая активность каталазы, чем у фертильных женщин с СПКЯ [18].

A. Ouyango (2017 г.) расценивает повышенное синглетное кислород-опосредованное ПОЛ как прогностический фактор инсулинорезистентности [19].

V. Fenkci и соавт. (2003 г.) отметил, что ОС и снижение антиоксидантной активности у женщин с СПКЯ способствуют не только инсулинорезистентности, но также могут приводить к увеличению риска кардиоваскулярной патологии [20].

T. Sabuncu и соавт. (2001 г.) отметили повышение концентрации проокислителей у женщин с СПКЯ. Была выявлена связь ОС с ожирением, возрастом, артериальным давлением, уровнем глюкозы в сыворотке, уровнем триглицеридов и резистентностью к инсулину, что способствует повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с СПКЯ [21].

Существуют публикации, свидетельствующие о значимой роли ОС при СПКЯ в формировании онкопатологии, в частности рака эндометрия и рака яичников [22–24].

Ряд исследователей выявил высокий уровень ОС у женщин с СПКЯ, фенотип которых включал признаки повышенного уровня андрогенов, по сравнению с лицами, не имеющими гиперандрогении [25, 26].

Проявления ОС у пациенток с СПКЯ были ассоциированы с нарушением овуляции, что приводило к уменьшению вероятности оплодотворения [27–29].

Заслуживает внимания исследование A. de Melo и соавт. (2017 г.). Снижение фертильности у женщин с СПКЯ связывают с наличием ОС, который усиливается при выполнении вспомогательных репродуктивных технологий в связи с повышенной метаболической активностью яичников и возникающей транзиторной гипоестрогенией на фоне использования агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. В указанном исследовании были определены более высокие показатели прооксидантов у женщин с СПКЯ, имеющих бесплодие и подвергнутых индукции овуляции [30].

Роль антиоксидантов

Как уже отмечалось, СПКЯ сопутствует не только увеличению уровня проокислителей, но также изменение активности антиоксидантной системы. Антиоксиданты условно делятся на ферментные (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза – ГлП, глутатионредуктаза) и низкомолекулярные (аскорбиновая кислота, токоферолы, ретинолы, флавоноиды). Ряд авторов к группе антиоксидантной причисляют стероидные гормоны, в том числе и эстрогены [5, 31], которые модулируют экспрессию антиоксидантных

ферментов. Антиоксиданты снижают избыточное формирование реактивных форм кислорода и продуктов ПОЛ.

Одним из важных представителей антиоксидантной системы является СОД, которая способствует преобразованию супероксидных радикалов в менее активную гидроперекись. Среди представителей СОД ключевыми считаются медь- и цинксодержащие ферменты.

N. Kusc и соавт. (2009 г.) выявили, что концентрация МДА и активности СОД были значимо выше у лиц, имеющих СПКЯ [32].

A. Selem и соавт. (2014 г.) отметили изменение у женщин с СПКЯ активности СОД как в сыворотке крови, так и в фолликулярной жидкости. Но авторы не отметили связи уровня активности СОД в фолликулярной жидкости с эффективностью оплодотворения и качеством эмбрионов после проведения интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов [33].

J. Bausenwein и соавт. (2010 г.) определили, что у женщин с ожирением (независимо от наличия или отсутствия у них СПКЯ) в связи с выраженными проявлениями ОС определялась более высокая активность каталазы (catalase) в фолликулярной жидкости по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела [34].

В процессах преобразования гидроперекиси важную роль играет ГлП. Существует несколько типов данного фермента: селенсодержащая ГлП-1 и не содержащая селен ГлП-2. Таким образом, эффективность антиоксидантной активности ГлП во многом обусловлена поступлением селена в организм [35].

В проведенных исследованиях была отмечена отрицательная корреляция между активностью ГлП, каталазы и прооксидантами (гидроперекисью, диеновыми конъюгатами) [36].

Среди низкомолекулярных неферментных антиоксидантов важное значение в коррекции ОС имеют токоферолы, ретинолы, аскорбиновая кислота.

И. Данусевич (2000 г.) выявила, что формированию СПКЯ может способствовать снижение защитного действия α-токоферола [37]. Ряд авторов продемонстрировал важную роль в процессах оплодотворения антиоксидантной системы [38].

T. Zuo и соавт. (2016 г.) в обзорной статье резюмировали, что при СПКЯ отмечается снижение общего антиоксидантного статуса (total antioxidant status), активности глутатиона, параоксоназы 1, а также витаминов С и Е, но увеличение активности СОД как в плазме крови, так и в фолликулярной жидкости [22].

Использование антиоксидантов способствует нивелированию ОС. В исследовании M. Hernandez-Valencia (2013 г.) женщины, находящиеся в возрастном интервале от 18 до 40 лет, в течение 6 мес принимали антиоксидантные препараты. В результате не только были выявлены изменения со стороны показателей ОС, но и отмечено положительное влияние в отношении чувствительности к инсулину [39].

Проведенный метаанализ 11 исследований продемонстрировал, что антиоксиданты оказывают положительное влияние на коррекцию осложнений, сопутствующих СПКЯ [40].

Существует большое количество работ, показывающих важную роль витамина D в обменных процессах, происходящих в организме. Активация рецепторов витамина D способствует экспрессии различных генов. В свою очередь, недостаточность или дефицит данного витамина ассоциируется с нарушениями в организме, увеличивая риск метаболических, сердечно-сосудистых, инфекционных, аутоиммунных, онкологических заболеваний, депрессивных расстройств, остеопоротических изменений [41–43].

В работе S. Tao (2017 г.) получены данные о предикторной роли дефицита витамина D в формировании резистентности к инсулину, что было связано с формированием ОС в гепатоцитах на фоне низких показателей уровня данного витамина в организме [44].

В эксперименте с мышами при создании состояния дефицита витамина D отмечалось увеличение реактивных форм кислорода. В то же время использование n-ацетилцистеина, обладающего антиоксидантными свойствами, спо-

собствовало ингибированию ОС и устранению инсулинорезистентности [45].

Однако существуют работы, в которых не было выявлено значимых различий в уровнях сывороточного 25(ОН) витамина D между пациентами с СПКЯ и лицами, находящимися в контрольной группе. Также не было обнаружено связи между уровнями 25(ОН) витамина D в сыворотке и маркерами ОС в обеих группах [46]. Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости дальнейших исследований, направленных на оценку связи уровня витамина D, показателей ОС и особенностей течения СПКЯ.

В литературе представлены данные о важной роли мелатонина в патогенезе инсулинорезистентности и СПКЯ, в том числе опосредовано через влияние на баланс между окислительной и антиокислительной системами [47].

V.Tagliaferri (2017 г.) и соавт. показали, что, используя мелатонин у лиц с СПКЯ в течение 6 мес, возможно стабилизировать менструальный цикл и снизить уровень андрогенов. В исследовании F.Nikmard (2017 г.) было продемонстрировано, что мелатонин способен индуцировать созревание ооцитов и повысить потенциал оплодотворения [48].

При проведении коррекции ОС в клинической практике нашел широкое применение антиоксидантный витаминно-минеральный комплекс Селцинк® Плюс. В его состав входят как неферментные низкомолекулярные антиоксиданты: α-токоферол (47 мг), β-каротин (4,8 мг), аскорбиновая кислота (180 мг), так и микроэлементы – цинк (7,2 мг) и селен (50 мкг), влияющие на активность СОД и ГлП. Указанное сочетание позволяет осуществлять антиоксидантное воздействие в комплексной терапии осложнений, связанных с СПКЯ. Согласно инструкции, Селцинк® Плюс рекомендуется принимать по 1 таблетке в день, что полностью обеспечивает среднесуточную потребность в содержащихся в указанном препарате микроэлементах и витаминах.

Селцинк® Плюс прошел широкую апробацию, продемонстрировав эффективность в качестве антиоксидантного комплекса при различных патологических состояниях [49, 50].

Заключение

Таким образом, представленный в литературе широкий спектр публикаций демонстрирует важную роль дисбаланса между прооксидантами и активностью антиоксидантов в формировании ряда нарушений, сопутствующих СПКЯ. В связи с этим маркеры ОС целесообразно использовать в комплексной диагностике СПКЯ и прогнозировании связанных с ним осложнений. Заслуживает отдельного внимания вопрос использования антиоксидантов в комплексной коррекции и профилактике нарушений, сопровождающих СПКЯ.

Литература/References

1. Ebrmann D. Polycystic ovary syndrome. *New Eng J Med* 2005; 352 (12): 1223–36.
2. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014; 71 (4): 1–29.
3. Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. December 3–5, 2012. Program Book. URL: <https://prevention.nib.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19 (1): 41–7.
5. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М: Медицина, 1989. / Bilenko M.V. Ischemic and reperfusion injury of organs. M: Meditsina, 1989. [in Russian]
6. Цветикова Л.Н., Будневский А.В., Провоторов В.М., Филатова Ю.И. Особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне ингибирования оксидативного стресса. *Лечащий врач*. 2017; 2: 79. / Tsvetikova L.N., Budnevsky A.V., Provotorov V.M., Filatova Yu.I. Features of the clinical course of bronchial asthma on the background of inhibition of oxidative stress. *Lecbaschby vrach*. 2017; 2: 79. [in Russian]
7. Пасько В.Г., Ардашев В.Н., Титарова Ю.Ю., Тихонравов А.В. Оксидативный стресс при реперфузионном синдроме и методы его коррекции. *Кремлевская медицина. Клин. вестн*. 2017; 1: 150–3. / Pasko V.G., Ardashev V.N., Titarova Yu.Yu., Tikhonravov A.V. The oxidative stress at the reperfusion syndrome and ways for its correction. *Kremlevskaya meditsina. Klin. vestn*. 2017; 1: 150–3. [in Russian]
8. Цой И.В. Оксидативный стресс и состояние сосудистого эндотелия при атеросклеротических стенозах внутренних сонных артерий. *Мед. алфавит*. 2017; 1 (4): 52–3. / Tsoy I.V. Oxidative stress and state of vascular endothelium in atherosclerotic internal carotid artery stenosis. *Med. alfavit*. 2017; 1 (4): 52–3. [in Russian]
9. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Роль оксидативного стресса в формировании постменопаузального остеопороза. *Гинекология*. 2014; 16 (1): 41–3. / Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova G.A., Wavin G.V. The role of oxidative stress in the formation of postmenopausal osteoporosis. *Gynecology*. 2014; 16 (1): 41–3. [in Russian]
10. Eleuterio NM, Palei AC, Machado JS et al. Role of adiponectin on antioxidant profile: evaluation during healthy and hypertensive disorders of pregnancy. *Blood Press* 2016; 2: 1–3.
11. Smriti K, Pai KM, Ravindranath V, Pentapati KC. Role of salivary malondialdehyde in assessment of oxidative stress among diabetics. *J Oral Biol Craniofac Res* 2016; 6 (1): 41–4.
12. Babaee N, Hosseinkazemi H, Pouramir M et al. Salivary oxidant/antioxidant status and hematological parameters in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Caspian J Intern Med* 2016; 7 (1): 13–8.

13. Murri M, Luque-Ramirez M, Insenser M. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19 (3): 268–88.
14. Хащенко Е.П. Клинико-диагностические особенности синдрома поликистозных яичников у подростков с учетом провоспалительных факторов и оксидативного стресса. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. / Khaschenko E.P. Clinical and diagnostic features of the syndrome of polycystic ovaries in adolescents, taking into account proinflammatory factors and oxidative stress: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. M., 2017. [in Russian]
15. Chen L, Xu WM, Zhang D. Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014; 102 (4): 1167–74.
16. Park K, Gross M, Lee D-H et al. Oxidative stress and insulin resistance. *Diabetes Care* 2009; 32 (7): 1302–7.
17. Enli Y, Fenkci SM, Fenkci V, Oztekin O. Serum Fetuin-A levels, insulin resistance and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (12): 1036–9.
18. Özer A, Bakacak M, Koyun H et al. Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. *Ginekologia Polska* 2016; 87 (11): 733–8.
19. Onyango AN. The Contribution of Singlet Oxygen to Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 8765972. DOI: 10.1155/2017/8765972. URL: <http://doi.org/10.1155/2017/8765972>
20. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2003; 80 (1): 123–7.
21. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2001; 34 (5): 407–13.
22. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 1–14.
23. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013; 78 (8): 782–5.
24. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos EA et al. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88 (4–1): 554–9.
25. Zhang R, Liu H, Bai H et al. Oxidative stress status in Chinese women with different clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86 (1): 88–96.
26. Suresh S, Vijayakumar T. Correlations of insulin resistance and serum testosterone levels with LH: FSH ratio and oxidative stress in women with functional ovarian hyperandrogenism. *Indian J Clin Biochem* 2015; 30 (3): 345–50.
27. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN et al. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci* 2016; 23 (36): 1–12.
28. Rojas J, Chavez M, Olivar L. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiological labyrinth. *Int J Reprod Med* 2014; 1–17.
29. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 49–135.
30. De Melo AS, Rodrigues JK, Jordao Junior AA. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: an evaluation during ovarian stimulation for intracytoplasmic sperm injection. *Reproduction* 2017; 153: 97–105.
31. Lean JM, Davies JT, Fuller K et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *J Clin Invest* 2003; 112 (6): 915–23.
32. Kucsu NK, Var A. Oxidative stress but not endothelial dysfunction exists in non-obese, young group of patients with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88 (5): 612–17.
33. Seleem AK, Refaey AA, Shaalan D. Superoxide dismutase in polycystic ovary syndrome patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 2014; 31 (4): 499–504.
34. Bausenwein J, Serke H, Eberle K. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and of catalase activity in follicular fluid of obese women. *Mol Hum Reprod* 2010; 16 (2): 117–24.
35. Тутельян ВА, Княжев ВА, Хотимченко СА и др. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. М.: Изд-во РАМН, 2002. / Tutelyan VA, Knyazhev VA, Khotimchenko SA et al. Selenium in the human body: metabolism, antioxidant properties, a role in carcinogenesis. M.: Izdatel'stvo RAMN, 2002. [in Russian]
36. Казан ВЕ, Савов ВМ, Диденко ВВ и др. Соотношение активности антиоксидантных систем и эндогенного перекисного окисления липидов в миокарде левого и правого желудочков сердца. Бюл. эксперим. биологии. 1984; 6: 664–6. / Kagan VE, Savov VM, Didenko VV et al. The ratio of the activity of antioxidant systems and endogenous lipid peroxidation in the myocardium of the left and right ventricles of the heart. *Byul. eksperim. biologii*. 1984; 6: 664–6. [in Russian]
37. Данусевич И.Н. Нарушение овариальной функции у девушек с гипоталамическим синдромом (вопросы патогенеза и диагностики). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2000. / Danusevich IN. Violation of ovarian function in women with hypothalamic syndrome (problems of pathogenesis and diagnosis). Abstract of thesis ... candidate of med. sciences. Irkutsk, 2000. [in Russian]
38. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility – a clinician's perspective – review. *Reprod Bio Med Online* 2005; 11 (5): 641–50.
39. Hernández-Valencia M, Hernández-Quintero T, Vargas-Girón A et al. Decreased insulin resistance with amino acids, extracts and antioxidants in patients with polycystic ovary syndrome. *Ginecol Obstet Mex* 2013; 81 (10): 573–77.
40. Amini L, Tebranian N, Movabedin M. Antioxidants and management of polycystic ovary syndrome in Iran: A systematic review of clinical trials. *Iran J Reprod Med* 2015; 13 (1): 1–8.
41. Климова О.Ю., Бердникова Н.Г., Казаков Р.Е. Клинико-фармакологические аспекты применения витамина D: от известных фактов к поиску новых мишеней. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 109–16. / Klimova O.Yu., Berdnikova N.G., Kazakov R.E. Clinical and pharmacological aspects of the use of vitamin D: from the known facts to look for new targets. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 109–16. [in Russian]
42. Плещева АВ, Пузарова ЕА, Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. Ожирение и метаболизм. 2012; 2: 33–42. / Plescheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism: facts, myths and misconceptions. *Ozbireniye i metabolism*. 2012; 2: 33–42. [in Russian]
43. Колпинский Г.И., Захаров И.С. Диагностика и прогнозирование постменопаузального остеопороза. Кемерово, 2015. / Kolpinskiy G.I., Zakharov I.S. Diagnostika i prognozirovanie postmenopauzal'nogo osteoporoza. Kemerovo, 2015. [in Russian]
44. Tao S, Yuan Q, Mao L et al. Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. *Oncotarget* 2017; 40 (8): 67605–13.
45. Cui ZH, Yuan Q, Mao L. Insulin resistance in vitamin D-deficient mice is alleviated by n-acetylcysteine. *Oncotarget* 2017; 38 (8): 63281–9.
46. Rahsepar M, Mahjoub S, Esmailzadeh S. Evaluation of vitamin D status and its correlation with oxidative stress markers in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Reprod Biomed* 2017; 15 (6): 345–50.
47. Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н. Роль витамина D и мелатонина в патогенезе синдрома поликистозных яичников. Ожирение и метаболизм. 2014; 1: 20–3. / Absatarova Yu.S., Andreeva E.N. Rol' vitamina D i melatonina v patogeneze sindroma polikistoznykh yaichnikov. *Ozbireniye i metabolism*. 2014; 1: 20–3. [in Russian]
48. Nikmard F, Hosseini E, Bakhtiyari M. Effects of melatonin on oocyte maturation in PCOS mouse model. *Anim Sci J* 2017; 88 (4): 586–92.
49. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Комплексный подход к диагностике и коррекции остеопоротических изменений у женщин в постменопаузе. Гинекология. 2015; 17 (3): 26–9. / Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ushakova GA, Vavin G.V. An integrated approach to the diagnosis and correction of osteoporotic changes in postmenopausal women. *Gynecology*. 2015; 17 (3): 26–9. [in Russian]
50. Борисов В.В. Причины расстройств и перспективы улучшения репродуктивного здоровья населения России. Клиническая лекция. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (7): 70–5. / Borisov V.V. Causes of disorders and prospects for improving reproductive health in Russia. Clinical lecture. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (7): 70–5. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаров Игорь Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КеМГМУ. E-mail: isza@mail.ru
Букреева Елена Леонидовна – зав. женской консультацией ГАУЗ КО «Кемеровская ГКБ №1 им. М.Н. Горбуновой»

Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов препаратов на основе экстрактов *Cimicifuga racemosa*

О.А.Громова^{1,2}, И.Ю.Торшин¹, Н.К.Тетруашвили³, Л.Э.Федотова², Н.П.Лапочкина²

¹ФГБУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН. 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. 153462, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Считается, что основным механизмом действия экстрактов цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) является эстрогеноподобная активность. В то же время результаты современных исследований молекулярного состава наряду с современными фундаментальными данными указывают на такие крайне важные механизмы действия, как активация серотонинергических и ГАМКергических путей нейротрансмиссии, противовоспалительных и противодиабетических эффектов. Наличие у стандартизированных экстрактов *C. racemosa* противоопухолевого и остеопротекторного эффектов делает перспективным использование препаратов на основе экстрактов *C. racemosa* для сопровождения заместительной гормональной терапии эстрогенами.

Ключевые слова: перименопауза, цимицифуга, сепия, сангвинария, Климактоплан Н.

✉ unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. и др. Молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов препаратов на основе экстрактов *Cimicifuga racemosa*. Гинекология. 2018; 20 (1): 39–46. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.39-46

Molecular mechanisms for pharmacological effects of drugs based on *Cimicifuga racemosa* extracts

O.A.Gromova^{1,2}, I.Yu.Torshin¹, N.K.Tetruashvili³, L.E.Fedotova², N.P.Lapochkina²

¹Federal Research Centre "Information and Management" of the Russian Academy of Sciences. 119333, Russian Federation, Moscow, ul. Vavilova, d. 44, corp. 2;

²Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153462, Russian Federation, Ivanovo, pr. Sheremetevskii, d. 8;

³V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

An estrogen-like activity is considered to be the main mechanism of action for *Cimicifuga* extract. At the same time, results of modern studies of molecular composition together with modern fundamental data indicate such critical mechanisms of action as activation of serotonergic and GABA-ergic ways of neurotransmission, as well as anti-inflammatory and antidiabetic effects. The use of drugs based on *C. racemosa* extracts is perspective for accompanying replacement hormonal therapy with estrogens due to antineoplastic and osteoprotective effects of standardized *C. racemosa* extracts.

Key words: climacterium, cimicifuga, sepi, sanguinaria, Klimaktoplan N.

✉ unesco.gromova@gmail.com

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. et al. Molecular mechanisms for pharmacological effects of drugs based on *Cimicifuga racemosa* extracts. Gynecology. 2018; 20 (1): 39–46. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.39-46

Введение

Анализ всех публикаций по экстрактам цимицифуги (более 800 статей) показал, что молекулярные компоненты стандартизированных экстрактов *Cimicifuga racemosa* обуславливают их противовоспалительный, противодиабетический, вазодилаторный, гепатопротекторный, спазмолитический, антиатеросклеротический, противоопухолевый фармакологические эффекты. Эти фармакологические свойства экстрактов *C. racemosa* дополняются, в частности, антиоксидантным, радиопротекторным и адаптогенным, геропротекторным эффектами меланина в составе экстракта сепии, что с успехом используется в создании комбинированных синергидных препаратов (например, Климактоплан Н) [1]. Имеющиеся данные анализа химического состава и фундаментальных исследований позволяют утверждать, что эффективность стандартизированных экстрактов цимицифуги при лечении приливов в период менопаузы обусловлена сложной модуляцией нейротрансмиссии и метаболизма посредством молекул в составе стандартизированных экстрактов *C. racemosa*.

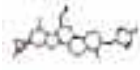
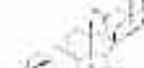
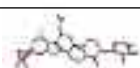
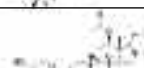
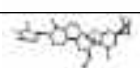
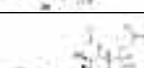
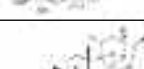
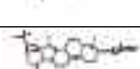
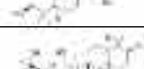
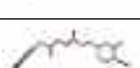
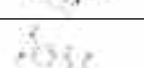
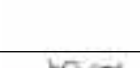
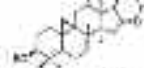
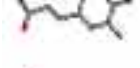
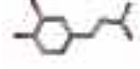
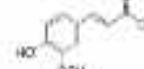
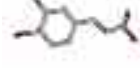
Результаты анализов химического состава экстрактов цимицифуги и фармакологические эффекты отдельных компонентов экстрактов

Основные химические компоненты экстрактов цимицифуги включают тритерпеноидные гликозиды (сапонины),

гидроксикоричные кислоты наряду с небольшими количествами хромонов, флавоноидов, 4α-метилстероидов и других соединений [2, 3]. Результаты исследований показывают, что основные биологически активные компоненты экстрактов цимицифуги представлены во фракции тритерпенов [4, 5]. Большинство найденных в составе экстрактов цимицифуги биологически активных соединений являются тритерпеновыми гликозидами. Основные молекулярные компоненты экстрактов *C. racemosa* суммированы в таблице.

Растения рода *Cimicifuga* являются богатым источником тритерпеноидных гликозидов (сапонинов) типа цимигенола, шенгманола, цимирацерогенина, цимифугенина и актеина, фетидинола и др. (см. таблицу). Данные молекулы отличаются не только общей структурой молекулы, но и моносахаридными заместителями (ксилоза, арабиноза, глюкоза, галактоза), которые могут присоединяться практически к каждой ОН-группе в структурах соответствующих молекул.

Наиболее известны тритерпеновые гликозиды актеин и 23-эпи-26-деоксиактеин (см. таблицу), которые растворяются в воде при слегка щелочном pH (7,5) и активно всасываются в кишечнике. Максимальное всасывание актеина и 23-эпи-26-деоксиактеина из водных растворов наблюдалось в двенадцатиперстной кишке, тощей, подвздошной и толстой кишке [6].

Основные молекулярные компоненты экстрактов <i>C. racemosa</i> , являющиеся действующими началами препарата Климатоплан Н			
Соединение	Номер PubChem	Пространственная структура	Химическая формула
Деоксиактеин	10974362		
Ацеринол	71448948		
Актеин	24764419		
Цимицифугозид	441913		
Цимигенол	16020000		
Цимигенозид	16088242		
Цимирацетат А	5315874		
Цимирацетозид А	21606551		
Кофеиновая кислота	689043		
Феруловая кислота	445858		
Изоферуловая кислота	736186		
Но-метилсеротонин	150885		

Второй группой соединений, наиболее широко представленных в составе экстрактов цимицифуги, являются гидроксикоричные кислоты, включая кофеиновую, феруловую и изоферуловую. Кроме того, в составе экстрактов представлены детектируемые количества фенольных кислот: производные фукиновой кислоты, включая цимицифуговые кислоты А-Д, цимиметикаты А-Д, которые подобно терпеновым гликозидам являются характерными химическими составляющими экстрактов цимицифуги.

Все остальные соединения (такие, как лигнаны акталактон, изолярицирезинол-3-О-β-D-глюкопиранозид; изофлавоны формонетин, 4α-метилстероид цимистерол А) представлены в составе известных экстрактов цимицифуги в следовых количествах. Основой химического состава препарата Климатоплан Н являются экстракт цимицифуги (а именно тритерпеноидные гликозиды и гидроксикоричные кислоты), а также экстракты сепии, сангвинарии и игнати. Молекулярно-фармакологические свойства молекулярных компонентов экстрактов цимицифуги рассмотрены далее.

Потенциальные молекулярные механизмы действия компонентов экстрактов *C. racemosa*

Эффективность действия экстрактов *C. racemosa* связана с особенностями их химического состава. Исследование 7 видов растений цимицифуги привело к идентификации более 450 соединений. Фармакологические исследования продемонстрировали антиоксидантный, адаптогенный, антиостеопоротический, противовирусный, противоопухолевый и другие эффекты экстрактов *C. racemosa*. Было показано, что для достижения максимальных эффективности и безопасности необходимо использовать стандартизированные экстракты цимицифуги [7].

Предлагается несколько механизмов действия экстрактов *C. racemosa*, среди которых следует выделить следующие [8]:

- 1) избирательная модуляция рецепторов эстрогена;
- 2) активация серотонинергических путей нейротрансмиссии;
- 3) активация ГАМКергических путей;
- 4) активация противовоспалительных путей;
- 5) нормализация обмена сахаров и противодиабетические эффекты.

Рецепторы эстрогенов и молекулярные компоненты экстрактов *C. racemosa*

При отсутствии современной информации о составе экстрактов цимицифуги считалось, что эффективность экстрактов *C. racemosa* обусловлена содержанием некоторых фитоэстрогенов. Известно, что применение эстрогеноподобных веществ, выделенных из различных растений, действительно эффективно в коррекции перименопаузальных расстройств [9, 10] и для лечения гипострогенных состояний [11, 12]. Однако современные исследования показали, что фитоэстрогены (например, изофлавоны формонетин) содержатся в экстрактах цимицифуги если не в следовых, то все-таки в весьма малых количествах [7]. Поэтому в настоящее время активно изучаются возможные эстрогенмодулирующие свойства тритерпеноидных гликозидов, которые составляют основную массу химических компонентов экстрактов цимицифуги.

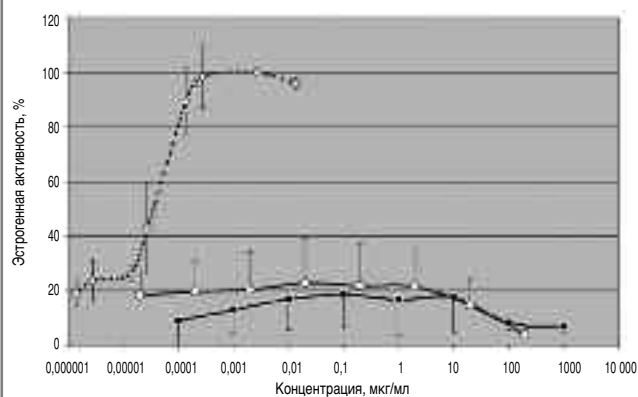
Биофизическое моделирование взаимодействия 11 молекулярных компонентов экстрактов цимицифуги (цимицифуговые кислоты типа А, В, G, F; цименифенол, цимирамат, цимирацетат А, В, С, D и фуколиновая кислота) с эстрогеновыми рецепторами человека ERα и ERβ показали, что самое сильное сродство к обоим типам рецепторов эстрогенов проявляли цимицифуговая кислота F, цимирамат В и цимирацетат D [13].

Тем не менее прямых и экспериментально верифицированных данных о воздействии экстрактов цимицифуги на рецепторы эстрогенов не имеется. Например, экспериментальное исследование спиртовых экстрактов цимицифуги показало, что они не активировали или не ингибировали рецепторы эстрогенов типа ERα в достаточно широком диапазоне концентраций – 0,005–0,5 мг/мл [14].

Более того, имеющиеся данные указывают даже на возможность существования антиэстрогенной активности экстрактов *C. racemosa*. Несмотря на широкое использование и неоспоримую эффективность стандартизированных экстрактов *C. racemosa* для лечения менопаузального синдрома, практически нет информации, указывающей на прямую активацию рецепторов эстрогена компонентами экстрактов *C. racemosa*.

Например, эстрогенные и антиэстрогенные эффекты этанольных и изопропанольных экстрактов *C. racemosa* тестировались по отношению к пролиферации клеток опухолей молочной железы MCF-7. Эстрогенные свойства экстрактов *C. racemosa* не смогли быть подтверждены при анализе воздействия на пролиферацию эстрогензависимой линии клеток MCF-7 или при анализе экспрессии эстрогензависимых генов. Напротив, экстракты *C. racemosa* проявляли антиэстрогенные эффекты: индуцированная эстрадиолом пролиферация клеток MCF-7 ингибировалась при достаточно низких концентрациях экстрактов *C. racemosa* (1 мг/мл), а экспрессия эстрогензависимых генов подавлялась экстрактами *C. racemosa* в дозах 100–1000 мкг/мл [15].

Рис. 1. Эстрогениндуцированная транскрипция. Испытаны эстрогенность этанольных (белые круги) и изопропанольных (черные круги) экстрактов корневища *C. racemosa*. Белые ромбы и пунктирная линия представляют кривую активации транскрипции, вызываемой действием эстрадиола.



В частности, ни этанольный экстракт, ни изопропанольный экстракт цимицифуги не индуцировали активность транскрипции, связанной с активацией рецепторов эстрогенов, тогда как обработка клеток эстрадиолом действительно индуцировала активность транскрипции (рис. 1). Напротив, если клетки одновременно обрабатывались и эстрадиолом, и экстрактами *C. racemosa*, активность транскрипции, индуцированной эстрадиолом, дозозависимо ингибировалась.

Установленная к настоящему времени неадекватность гипотезы о эстрогеноподобном действии экстрактов цимицифуги и неоднозначность результатов экспериментов, в которых исследовалась активация рецепторов эстрогена компонентами экстрактов *C. racemosa*, вполне понятны. Действительно, имеются существенные различия в структуре тритерпеновых гликозидов экстрактов *C. racemosa* и эстрогенов. Так, эстрогены содержат так называемое эстрогеновое «ядро», состоящее из четырех сопряженных колец, причем одно из них бензольное кольцо, обозначаемое тремя двойными связями (рис. 2), оно придает жесткость всей структуре эстрогенового «ядра». Молекулярные компоненты экстрактов *C. racemosa* (см. таблицу, рис. 2) содержат подобный фрагмент, но без бензольного кольца. Кроме того, актеин и другие компоненты экстрактов *C. racemosa* существенно больше по размеру, чем стероидное ядро, что и в самом деле будет существенно затруднять взаимодействие молекул в составе экстрактов *C. racemosa* с рецепторами эстрогена.

Таким образом, опираясь на современные данные, снижение приливов у женщин, принимающих стандартизированные экстракты *C. racemosa*, связано не столько с эстрогеноподобным действием, сколько с серотонинергической и ГАМКергической активностью экстрактов.

Серотониновые рецепторы и молекулярные компоненты экстрактов *C. racemosa*

5-Метилсеротонин из экстрактов *C. racemosa* является агонистом рецепторов серотонина 5-HT_{1A} и 5-HT₇. Основной путь метаболизма этого соединения в организме состоит в биотрансформации в ацетальдегид-5-гидроксиндол посредством моноаминоксидазы А [16]. Показано, что экстракты *C. racemosa* действуют как частичные агонисты серотонинового рецептора. Например, 40% пропаноловый экстракт *C. racemosa* тестировали на 10 подтипах серотонинового рецептора. В составе экстрактов были установлены соединения, характеризующиеся сильным связыванием с рецепторами подтипов 5-HT_{1A} (противотревожное действие, регуляция аппетита, артериальное давление, терморегуляция, улучшение памяти и сна), 5-HT_{1D} (противотревожное действие, регуляция артериального давления, терморегуляция) и 5-HT₇ (противотревожное действие, терморегуляция, улучшение памяти и сна). Модель взаимодействия 5-метилсеротонина с серотониновыми рецепторами показана на рис. 3.

Рис. 2. Химические структуры эстрогенового «ядра» и основных компонентов экстрактов *C. racemosa*.

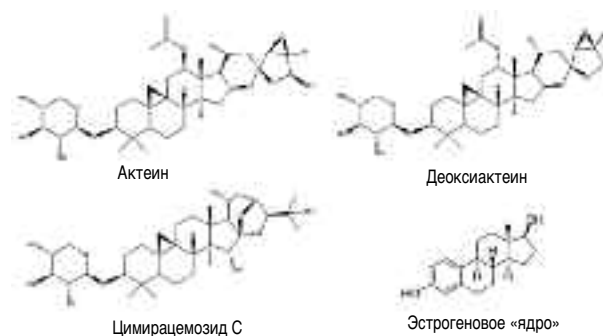
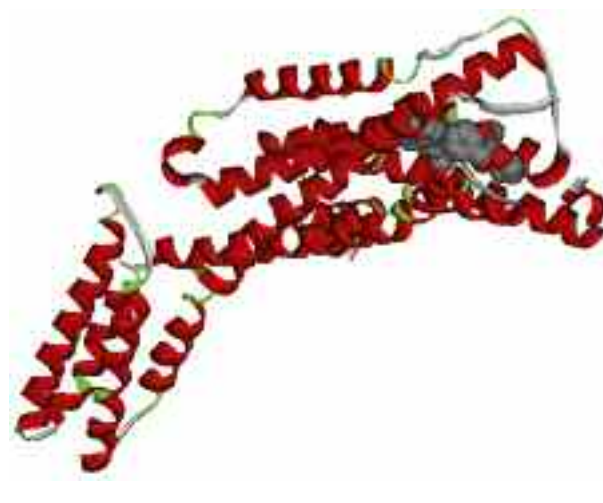


Рис. 3. Пространственная структура серотонинового рецептора типа 5-HT_{1A} (модель на основе PDB 4iaq), взаимодействующего с 5-метилсеротонином экстрактов цимицифуги (сферическая модель).



Компоненты экстракта *C. racemosa* функционируют как конкурентные лиганды серотониновых рецепторов, которые также повышают уровни циклического аденозинмонофосфата (т.е. являются частичными агонистами серотониновых рецепторов) [17]. Поскольку все перечисленные типы серотониновых рецепторов вовлечены в процессы терморегуляции, активация этих рецепторов молекулами экстрактов *C. racemosa* будет существенно увеличивать адаптационный резерв терморегуляторной зоны коры, способствуя снижению частоты и интенсивности приливов.

Рецепторы γ-аминомасляной кислоты и молекулярные компоненты экстрактов *C. racemosa*

Среди молекулярных компонентов экстрактов *C. racemosa* были идентифицированы 4 циклоартановых гликозида, которые стимулируют активацию рецепторов γ-аминомасляной кислоты А (ГАМК_A-рецепторов), состоящих из субъединиц α(1), β(2) и γ(2S). Так, 23-О-ацетилшенгманол-3-О-β-d-ксилопиранозид в составе экстрактов *C. racemosa* в концентрации 100 мкМ существенно усиливал ток через ГАМК_A-рецепторы (на 1692±201%) в присутствии ГАМК. Другие молекулы (актеин, цимигенол 3-О-β-d-ксилопиранозид, 25-О-ацетилцимигенол-3-О-α-1-арабинопиранозид) усиливали ток через ГАМК_A-рецепторы в значительно меньшей степени. В то же время при воздействии молекулярных компонентов экстрактов *C. racemosa* в отсутствие ГАМК наблюдалось лишь небольшое увеличение тока ионов Cl⁻ через ГАМК-рецепторы (<1%). Следовательно, тритерпеновые гликозиды в экстрактах цимицифуги способствуют аллостерической активации ГАМК-рецепторов (рис. 4) [18]. Циклоартан 23-О-ацетилшенгманол-3-О-β-d-

Рис. 4. Модель ГАМК_A-рецептора во взаимодействии с 23-О-ацетилшенгманол-3-О-β-д-ксилопиранозидом, который участвует в аллостерической активации ГАМК-рецепторов (модель на основе PDB 4cof).

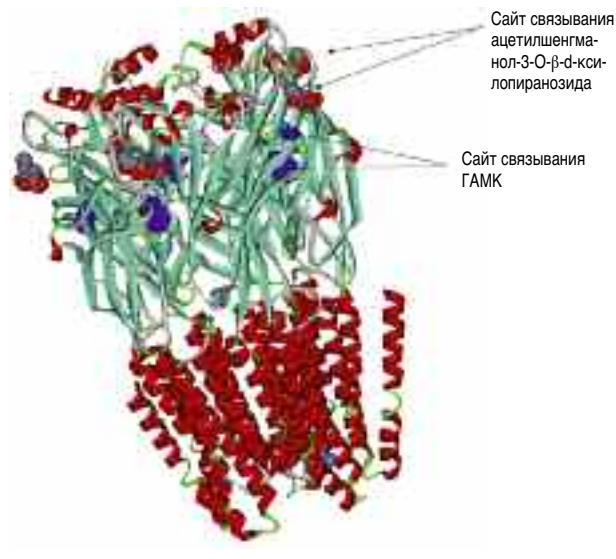


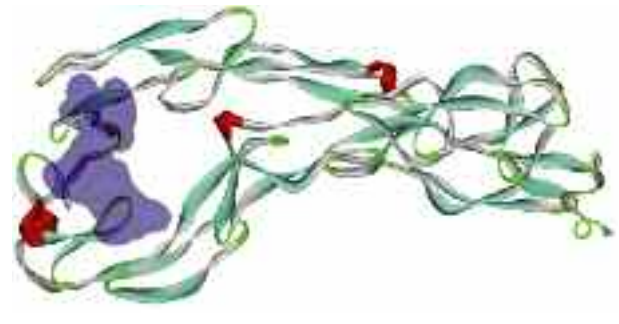
Рис. 5. Области головного мозга, демонстрирующие изменения потенциала связывания μ-опиоидного рецептора после лечения стандартизированным экстрактом *S. racemosa* (по данным ПЭТ-сканирования). Стандартизованные оценки статистической значимости (Z-баллы) представлены посредством псевдоцветовой шкалы с красными областями, соответствующими наиболее достоверным отличиям.



ксилопиранозид из экстракта *S. racemosa* не только модулирует ГАМК_A-рецепторы, но и индуцирует седативную реакцию у мышей [19].

Известно, что при патологическом течении постменопаузального периода и возникновении приливов ГАМКергическая нейротрансмиссия существенно нарушается. Активация ГАМК-рецепторов способствует благотворному воздействию экстрактов *S. racemosa* при лечении перименопаузальных симптомов. Как стандартизированные экстракты *S. racemosa*, так и ГАМКергическое средство флуоксетин могут успешно использоваться для лечения вазомоторных постменопаузальных симптомов (приливы) у женщин в период менопаузы ($n=120$). Через 3 мес терапии в группе принимавших экстракт *S. racemosa* индекс Купермана, баллы частоты приливов и ночного пототделения уменьшались в большей степени при использовании стандартизированного экстракта *S. racemosa*, чем в группе флуоксетина. В то же время в группе флуоксетина балл по шкале депрессии Бека был значительно ниже по сравнению с группой принимавших экстракт *S. racemosa*. В конце 6-го месяца терапии в группе принимавших экстракт *S. racemosa* суммарный балл приливов снизился на 85%, в группе флуоксетина – на 62% [20]. Таким образом, прием экстрактов *S. racemosa* способствует активации двух важнейших нейротрансмиттерных систем (ГАМКергической и серотонинергической), разбалансировка которых ассо-

Рис. 6. Модель пространственной структуры рецептора ФНО-α (PDB 1ext). Синим цветом показан участок молекулы рецептора, который может связывать цимирацетат А из экстрактов *S. racemosa*.



циирована с разнообразной клинической симптоматикой патологического течения периода перименопаузы.

Другие типы рецепторов и молекулярные компоненты экстрактов *S. racemosa*

Показано, что цимицифугозид (см. таблицу) дозозависимо ингибирует секрецию норадреналина, блокируя никотиновый тип ацетилхолиновых рецепторов в клетках надпочечников [21]. Известно, что норадреналин является «гормоном стресса» и его избыточная секреция усугубляет тяжесть приливов и приводит к резким перепадам артериального давления.

Также имеются косвенные данные о том, что у женщин в постменопаузе экстракты *S. racemosa* могут проявлять центральную опиоидную активность. Курсовой прием стандартизированного экстракта *S. racemosa* Ремифемин осуществлялся в дозе 40 мг/сут в течение 12 нед. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) показала области мозга с увеличением потенциала связывания μ-опиоидных рецепторов и областей мозга, демонстрирующих снижение связывания μ-опиоидных рецепторов (рис. 5) [22]. Улучшение регуляции μ-опиоидергической нейротрансмиссии при приливах снижает болевые ощущения и нормализует эмоциональный фон.

Противовоспалительное действие молекулярных компонентов экстрактов *S. racemosa*

В перименопаузальный период формируются условия для развития хронического системного воспаления, лежащего в основе многочисленных возрастассоциированных коморбидных патологий. Поэтому долговременная программа профилактики хронического воспаления в период перименопаузы – одно из важных условий для сохранения здоровья женщины.

Противовоспалительное действие экстрактов *S. racemosa* опосредуется цимирацетатом А (см. таблицу), который подавляет индуцированную липополисахаридом (1 нг/мл) продукцию провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в макрофагах крови (на $47 \pm 19\%$ при концентрации в 140 мкМ), а также секрецию провоспалительных интерлейкинов – ИЛ-6 и ИЛ-23. Противовоспалительная активность молекулы цимирацетата А опосредована модуляцией внутриклеточной передачи сигнала через митогенактивируемые протеинкиназы (МАР) и ингибированием активности провоспалительного фактора транскрипции NF-κB [23]. Предположительно, цимирацетат А ингибирует рецептор ФНО-α, что объясняет воздействие цимирацетата А на активность ФНО-α, МАР, NF-κB (рис. 6). Тритерпен дезоксиактеин-23-эпи-26-деоксиактеин в составе экстрактов *S. racemosa* также подавляет индуцированную цитокинами активацию макрофагов [8].

Противовоспалительные эффекты экстрактов *S. racemosa* обусловлены в том числе и действием гидроксикоричных кислот (кофеиновая, фукиоловая, феруловая, изоферуловая, цимицифуговые кислоты А, В, Е и F). Гидроксикоричные кислоты ингибируют активность эластазы нейтрофилов. Значение константы ингибирования эластазы нейтрофи-

Рис. 7. Модель пространственной структуры PPAR-рецептора (PDB 2znn), взаимодействующего с молекулой деоксиактеина (сферическая модель).



лов (IC50) составило 93 мкмоль/л для кофеиновой кислоты и 0,23 мкмоль/л – для фукиноловой [24]. Пероральный прием феруловой (0,5 мг/сут) или изоферуловой (0,125 мг/сут) кислоты в эксперименте значительно уменьшал уровни провоспалительного ИЛ-8 и снижал количество выделяемых нейтрофилов. Противовоспалительные эффекты тритерпеновых гликозидов и гидроксикоричных кислот в составе экстрактов цимицифуги могут в существенной мере объяснить эффективность применения экстрактов *C. racemosa* при заболеваниях с выраженным компонентом хронического воспаления, в том числе при ревматизме [25].

Противодиабетические эффекты молекулярных компонентов экстрактов *C. racemosa*

Нормализация обмена сахаров, который составляет одну из важнейших разновидностей энергетического метаболизма, весьма важна для терапии патологии перименопаузы [26]. Тритерпеновые гликозиды экстрактов цимицифуги вносят существенный вклад в нормализацию обмена сахаров и снижают гликирование эндогенных белков. Продукты гликирования белков способствуют развитию хронического воспаления, что усугубляет повреждение клеток поджелудочной железы.

В метилглиоксальной модели поражения β -клеток поджелудочной железы деоксиактеин из экстракта *C. racemosa* активирует биогенез митохондрий и защищает β -клетки поджелудочной железы от оксидативного стресса и патологического воздействия гликированных белков. Напомним, что метилглиоксаль – один из основных предшественников продуктов гликирования, ассоциированных с развитием осложнений диабета. В эксперименте предварительная (до воздействия метилглиоксали) обработка β -клеток деоксиактеином значительно уменьшала уровни внутриклеточных активных форм кислорода (АФК), ИЛ-1 β , перекисного окисления фосфолипида кардиолипина и накопления гликированных белков в β -клетках [27].

Деоксиактеин также способствовал увеличению уровней эндогенных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, уровней коактиватора рецептора пролифераторов пероксисом (PGC-1 α) – белка, необходимого для переработки глюкозы [27]. Предположительно этот эффект деоксиактеина опосредуется через активацию PPAR-рецепторов (рис. 7).

Белки-рецепторы типа PPAR (активированный рецептор пролифераторов пероксисом) необходимы для переработки избыточного холестерина и снижения уровня глюкозы в крови (напомним, что повышенные уровни общего холестерина и глюкозы характерны для патологического течения перименопаузы). PPAR-рецепторы способствуют увеличению в клетке числа пероксисом – обязательных клеточных оргanelл, содержащих окислительно-восстановительные фер-

Рис. 8. Активация деоксиактеином PPAR-рецепторов, необходимых для переработки простых сахаров и липидов в пероксисомах.

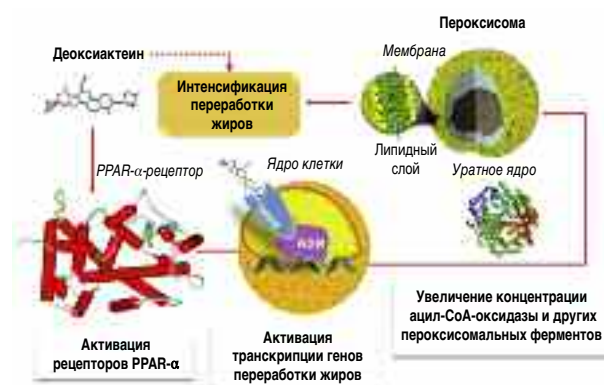
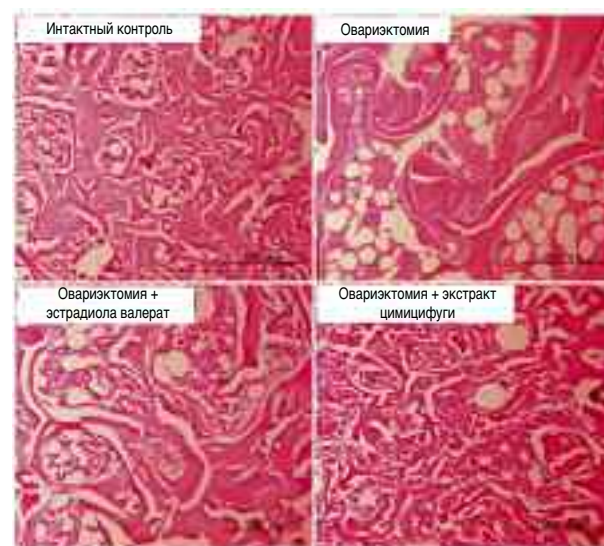


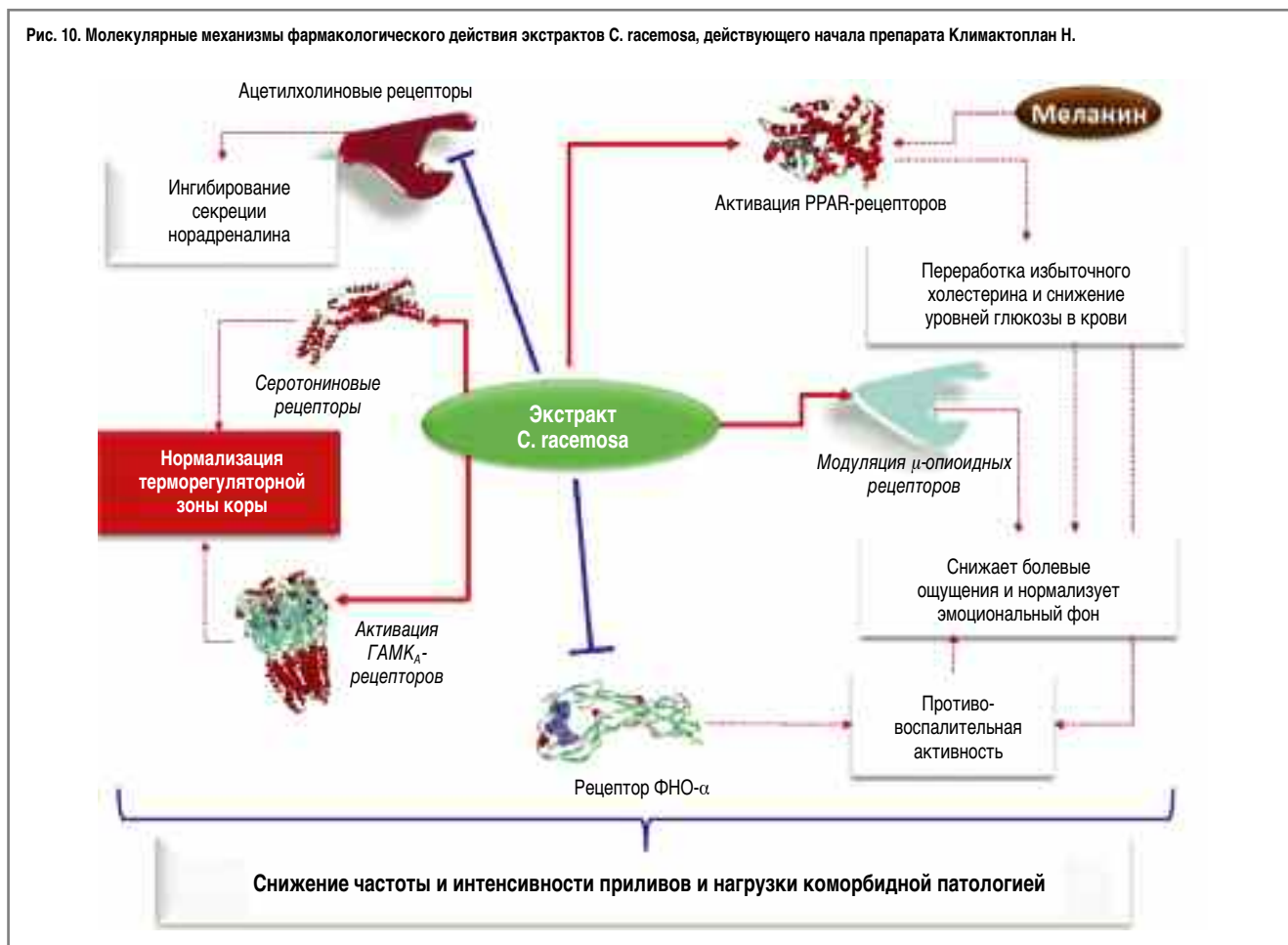
Рис. 9. Результаты гистологического анализа эффектов стандартизованного экстракта цимицифуги на структуру трабекулярной кости. Участки трабекулярной кости окрашены гематоксилином и эозином. После овариэктомии наблюдались редкие и истончающиеся трабекулы с потерей связности и наличием многочисленных жировых клеток. Эстрадиол валерат и в значительно большей степени экстракт цимицифуги защищали трабекулярную кость от остеопении, вызванной овариэктомией. Масштабная планка – 200 мкм (μm).



менты (например, уратоксидазу, каталазу, ферменты расщепления жирных кислот). Пероксисомы необходимы для осуществления таких процессов, как метаболизм глюкозы, окисление жирных кислот, детоксикация, синтез желчных кислот, построение миелиновой оболочки нервных волокон и др. Наряду с митохондриями пероксисомы являются главными потребителями кислорода в клетке. Активация белков PPAR приводит к усилению транскрипции генов, кодирующих белки переработки сахаров и липидов (например, гидроксиметил-глутарил лиазы, пероксисомального многофункционального фермента HSD17B4, пероксисомальной ацил-CoA-оксидазы – ACOX1, лигаз длинноцепочечных жирных кислот и др.), что активизирует процессы β -окисления жирных кислот [28]. Деоксиактеин потенциально является агонистом рецептора PPAR- α и, таким образом, может проявлять гипогликемическое и антидиабетическое действие (рис. 8).

Таким образом, деоксиактеин в составе экстрактов цимицифуги способствует профилактике повреждений β -клеток поджелудочной железы и стимулирует улучшение метаболизма сахаров [27].

Помимо деоксиактеина изоферуловая кислота в составе экстрактов цимицифуги также предотвращает гликирование белков и связанное с этим повреждение клеточной ДНК [29].

Рис. 10. Молекулярные механизмы фармакологического действия экстрактов *S. racemosa*, действующего начала препарата Климактоплан Н.

Подчеркнем, что в перименопаузальный период возникает глюкозотолерантность клеток, складываются условия для развития сахарного диабета 2-го типа и избыточного набора массы тела. Поэтому противодиабетическое действие деоксиактеина и изоферуловой кислоты – важный аспект комплексного фармакологического воздействия молекулярных компонентов экстрактов *S. racemosa*.

Антидиабетические эффекты экстрактов цимицифуги дополняются эффектами меланина, входящего в состав экстракта сепии (чернил каракатицы). Меланин является антиоксидантом и способствует нейтрализации пероксид-анионов и других АФК. Помимо ролей в поддержании окраски кожных покровов меланин способствует повышению резервов адаптации организма [1].

Кроме того, меланин значительно увеличивал экспрессию рецептора PPAR-γ в фибробластах в культуре. Обработанные меланином клетки также образовывали более мелкие липидные капли и характеризовались повышенной экспрессией триглицеридов липазы – основного белка липолиза. Более того, меланин способствовал биогенезу митохондрий, повышал экспрессию коактиватора рецептора PPAR-γ, увеличивал секрецию адипонектина и адипонектиновых рецепторов. Таким образом, меланин способствует развитию липолиза, митохондриального биогенеза и секреции адипонектина и может существенно дополнять фармакологические эффекты экстрактов цимицифуги [30].

Экстракты *S. racemosa* и противодействие остеопорозу

Изменение гормонального фона женского организма в период перименопаузы активирует процессы резорбции кости, что усиливает развитие остеопении и остеопороза. Ранее считалось, что развитию этих изменений препятствуют преимущественно эстрогены, витамин D и кальций. Однако молекулярные компоненты экстрактов *S. racemosa* также проявляют остеопротекторное действие в перименопаузальный период.

Эксперименты на культуре клеток-остеобластов линии MC3T3-E1 показали, что актеин вызывал значительное повышение активности щелочной фосфатазы, синтеза коллагена и остеокальцина, что способствует поддержке функции остеобластов. Кроме того, актеин уменьшал синтез ФНО-α и увеличивал концентрацию глутатиона в остеобластах [31]. Таким образом, актеин оказывает стимулирующее действие на формирование пула остеобластов в кости и характеризуется остеопротекторной активностью.

Актеин защищает остеобласты от токсического воздействия 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-диоксида, который приводит к коллапсу потенциала митохондриальной мембраны, образованию АФК и пероксидации кардиолипина. Предварительная обработка остеобластов актеином значительно смягчала эти токсические эффекты диоксида ($p < 0,05$). В частности, актеин блокировал токсическое воздействие диоксида на внеклеточную сигнальную киназу, приводя к значительному увеличению активности щелочной фосфатазы, повышению уровней коллагена и увеличению экспрессии генов, кодирующих белки дифференцировки остеобластов (коллаген I типа, остеопротегерин, костный сиалопротектин и др.) [32].

Эксперименты на культуре клеток-остеобластов линии MC3T3-E1 показали, что актеин защищает остеобласты от окислительного повреждения, вызванного метилглиоксалем [33]. Инкубация остеобластов с метилглиоксалем (400 мкмоль/л) приводила к увеличению АФК. Если клетки предварительно обрабатывали 1 мкмоль/л актеина, то наблюдалось значительное снижение содержания АФК в остеобластах и, в частности, в митохондриях.

В модели остеопороза, вызванного овариэктомией, стандартизованный изопропанольный экстракт цимицифуги улучшает состояние костной ткани. Как эстрадиол вальерат, так и экстракт цимицифуги предотвращали снижение плотности костной ткани и резорбцию кости, сохраняли трабекулярную структуру в дистальном отделе бедренной кости и поясничных позвонках. При этом эффект экстрактов цимицифуги был значительно более ярким (рис. 9). Та-

ким образом, стандартизованный экстракт *C. racemosa* может способствовать предотвращению постменопаузального остеопороза [34].

Противоопухолевые эффекты экстрактов *C. racemosa*

В перименопаузальный период отмечается снижение противоопухолевого иммунитета. Например, метаанализ 8 исследований показал, что риск опухолевых заболеваний легких возрастает у женщин в постменопаузе на 44% (относительный риск 1,44, 95% доверительный интервал 1,12–1,85) [35]. Кроме того, метаанализ 52 эпидемиологических исследований ($n=12\ 110$) подтвердил, что использование эстрогенсодержащих средств для заместительной гормональной терапии менее 5 лет приводит к повышению риска опухолей яичников в среднем на 43% (относительный риск 1,43, 95% доверительный интервал 1,31–1,56; $p<0,0001$) [36]. Таким образом, профилактика опухолевых заболеваний в перименопаузальном периоде – насущная проблема женского здоровья.

Важной разновидностью фармакологического действия экстрактов цимицифуги является противоопухолевый эффект. Актеин и другие компоненты экстрактов *C. racemosa* потенцируют антипролиферативные эффекты химиотерапевтических агентов на культуре клеток опухолей молочной железы человека MDA-MB-453. В частности, актеин усиливал индукцию апоптоза паклитакселом, 5-флуороурацилом или доксорубицином [37]. Эффекты актеина и другого тритерпеноида из *C. racemosa*, цимигенола, осуществляются при увеличении уровней проапоптотических белков каспазы-8 и 3 [38].

Дополнение экстрактов цимицифуги другими синергидными природными экстрактами

Фармакологические эффекты стандартизированных экстрактов цимицифуги могут быть дополнены эффектами других экстрактов природного происхождения. Например, в составе препарата Климактоплан Н экстракт цимицифуги дополнен экстрактами сепии и сангвинарии.

Сепия – экстракт на основе чернил каракатицы, одним из основных действующих начал которого является пигмент меланин. Меланин является антиоксидантом и способствует нейтрализации пероксид-анионов и других АФК. Помимо ролей в поддержании окраски кожных покровов меланин способствует повышению резервов адаптации организма (например, в условиях хронического облучения снижает степень повреждения ДНК) [39, 40]. При пероральном введении меланина мышам (1, 3 и 10 мг/кг) с целью профилактики мутагенности хронического облучения с малой мощностью дозы (0,007 Гр/ч) показано радиозащитное действие меланина [41]. Меланин замедляет процесс старения кожи и, в частности, отложение в коже пигментных пятен липофусцина, особенно на открытых участках кожи (лицо, кисти рук) [41].

Экстракты сангвинарии канадской содержат различные алкалоиды, адекватные дозы которых проявляют тонизирующий, болеутоляющий, противовоспалительный и антибактериальный эффекты [42], способствуя, в частности, разрушению бактериальных пленок на поверхности зубной эмали [43], оказывают слабый противовирусный эффект по отношению к папилломавирусной инфекции.

Заключение

Считается, что основным механизмом действия экстрактов цимицифуги (*C. racemosa*) является эстрогеноподобная активность. В то же время результаты современных исследований молекулярного состава экстрактов цимицифуги и молекулярных механизмов действия компонентов экстрактов указывают на такие крайне важные механизмы действия, как активация серотонинергических и ГАМКергических путей нейротрансмиссии, противовоспалительных и противодиабетических эффектов (рис. 10). Наличие у стандартизированных экстрактов *C. racemosa* остеопротекторного, иммуномодулирующего (противоопухолевого) эффектов делает перспективным использование препаратов

на основе экстрактов *C. racemosa* для сопровождения заместительной гормональной терапии эстрогенами. Исследование выполнено в рамках проекта 17-07-01419 РФФИ.

Литература/References

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА, Лапочкина Н.П. Систематический анализ фармакологии стандартизированных природных экстрактов цимицифуги для поддержки женского здоровья. 2017. / Gromova OA, Torsbin Iu., Limanova OA, Lapochkina NP. Sistematsicheskii analiz farmakologii standartizirovannykh prirodnykh ekstraktov tsimitsifugi dlia podderzki zhen'skogo zdorov'ia. 2017. [in Russian]
2. Lee JH, Cuong TD, Kuwack SJ et al. Cycloartane-type Triterpene Glycosides from the Rhizomes of *Cimicifuga racemosa* and Their Anticomplementary Activity. *Planta Med* 2012; 78 (12): 1391–4.
3. Liu WH, Wang YG, Yang J. Black Cohosh (*Cimicifuga* Species) for Menopausal Symptoms. *Clin Nurse Spec* 2013; 27 (6): 289–90.
4. Gai YY, Liu WH, Sha CJ et al. Pharmacokinetics and bioavailability of cimicifugosides after oral administration of *Cimicifuga foetida* L. extract to rats. *J Ethnopharmacol* 2012; 143 (1): 249–55.
5. Chen JY, Li PL, Tang XL et al. Cycloartane Triterpenoids and Their Glycosides from the Rhizomes of *Cimicifuga foetida*. *J Nat Prod* 2014; 77 (9): 1997–2005.
6. Disch L, Forsch K, Stewert B et al. In Vitro and In Situ Characterization of Triterpene Glycosides From *Cimicifuga racemosa* Extract. *J Pharm Sci* 2017. pii: S0022-3549(17)3055.
7. Guo Y, Yin T, Wang X et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of the genus *Cimicifuga*: A review. *J Ethnopharmacol* 2017; 209: 204–82.
8. Rublen RL, Sun GY, Sauter ER. Black Cohosh: Insights into its Mechanism(s) of Action. *Integr Med Insights* 2008; 3: 21–32.
9. Жидкова Е.В., Лесиовская Е.Е., Линде В.А. Эффективность фитоэстрогенов в коррекции климактерических расстройств. Проблемы репродукции. 2012; 5: 115–9. / Zhidkova E.V., Lesiovskaia E.E., Linde V.A. Effektivnost' fitoestrogenov v korrektsii klimaktericheskikh rasstroistv. Problemy reprodukcii. 2012; 5: 115–9. [in Russian]
10. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Фитотерапия ранних менопаузальных расстройств. Репродуктивная эндокринология. 2012; 3: 41–4. / Tatarchuk T.F., Efimenko O.A. Fitoterapiia rannikh menopauzal'nykh rasstroistv. Reprodukivnaia endokrinol. 2012; 3: 41–4. [in Russian]
11. Балан В.Е. Применение фитоэстрогенов для лечения гипоэстрогенных состояний. Рус. мед. журн. 2000; 8 (3): 56–61. / Balan V.E. Primenenie fitoestrogenov dlia lecheniia gipoestrogennykh sostoianii. Rus. med. zhurn. 2000; 8 (3): 56–61. [in Russian]
12. Никитин А.И. Фитоэстрогены (лекция). Проблемы репродукции. 2000; 3. / Nikitin A.I. Fitoestrogeny (leksiia). Problemy reprodukcii. 2000; 3. [in Russian]
13. Powers CN, Setzer WN. A molecular docking study of phytochemical estrogens mimics from dietary herbal supplements. *In Silico Pharmacol* 2015; 3: 4.
14. Park J, Shim M, Rhyu MR, Lee Y. Estrogen receptor mediated effects of *Cimicifuga* extracts on human breast cancer cells. *Pharmazie* 2012; 67 (11): 947–50.
15. Zierau O, Bodinet C, Kolba S et al. Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80 (1): 125–30.
16. Nikolic D, Li J, van Breemen RB. Metabolism of α -methylserotonin, a serotonergic constituent of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*, L. (Nutt.)), by human liver microsomes. *Biomed Chromatogr* 2014; 28 (12): 1647–51.
17. Burdette JE, Liu J, Chen SN et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem* 2003; 51 (19): 5661–70.
18. Cicek SS, Khom S, Taferner B et al. Bioactivity-guided isolation of GABA(A) receptor modulating constituents from the rhizomes of *Actaea racemosa*. *J Nat Prod* 2010; 73 (12): 2024–8.
19. Strommer B, Khom S, Kastenberger I et al. A cycloartane glycoside derived from *Actaea racemosa* L. modulates GABA_A receptors and induces pronounced sedation in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 351 (2): 234–42.
20. Oktem M, Eroglu D, Karaban HB et al. Black cohosh and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized trial. *Adv Ther* 2007; 24 (2): 448–61.
21. Woo KC, Park YS, Jun DJ et al. Phytoestrogen cimicifugoside-mediated inhibition of catecholamine secretion by blocking nicotinic acetylcholine receptor in bovine adrenal chromaffin cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309 (2): 641–9.
22. Reame NE, Lukacs JL, Padmanabhan V et al. Black cohosh has central opioid activity in postmenopausal women: evidence from naloxone blockade and positron emission tomography neuroimaging. *Menopause* 2008; 15 (5): 832–40.
23. Yang CL, Chik SC, Li JC et al. Identification of the bioactive constituent and its mechanisms of action in mediating the anti-inflammatory effects of black cohosh and related *Cimicifuga* species on human primary blood macrophages. *J Med Chem* 2009; 52 (21): 6707–15.
24. Loser B, Kruse SO, Melzig MF, Nabrstedt A. Inhibition of neutrophil elastase activity by cinnamic acid derivatives from *Cimicifuga racemosa*. *Planta Med* 2000; 66 (8): 751–3.
25. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J et al. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 302–10.
26. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиманова ОА. «Быстрый эффект» бета-аланина при приливах: сравнительное исследование взаимодействия бета-аланина, таурина и глицина с глициновыми рецепторами. Гинекология. 2012; 14 (2): 65–9. / Torsbin Iu., Gromova OA, Limanova OA. "Bystryi effect" beta-alanina pri prilivakh: sravnitel'noe issledovanie vzaimodeistvii beta-alanina, taurina i glit-sina s glitsinovymi retseptorami. Gynecology. 2012; 14 (2): 65–9. [in Russian]
27. Sub KS, Choi EM, Jung WW et al. Deoxyactein protects pancreatic beta-cells against methylglyoxal-induced oxidative cell damage by the upregulation of mitochondrial biogenesis. *Int J Mol Med* 2017; 40 (2): 539–48.
28. Meeprom A, Sompong W, Suantawee T et al. Isoferulic acid prevents methylglyoxal-induced protein glycation and DNA damage by free radical scavenging activity. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 346.
29. Gaikwad AB, Viswanad B, Ramarao P. PPAR gamma agonists partially restores hyperglycemia induced aggravation of vascular dysfunction to angiotensin II in thoracic aorta isolated from rats with insulin resistance. *Pharmacol Res* 2007; 55 (5): 400–7.
30. Kato H, Tanaka G, Masuda S et al. Melatonin promotes adipogenesis and mitochondrial biogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *J Pineal Res* 2015; 59 (2): 267–75. DOI: 10.1111/jpi.12259
31. Lee YS, Choi EM. Actein isolated from black cohosh promotes the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Med Food* 2014; 17 (4): 414–23.
32. Choi EM, Sub KS, Jung WW et al. Actein alleviates 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated cellular dysfunction in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Environ Toxicol* 2017; 101002/tox22459.
33. Sub KS, Chon S, Choi EM. Actein protects against methylglyoxal-induced oxidative damage in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Sci Food Agric* 2017; 97 (1): 207–14.
34. Cui G, Leng H, Wang K et al. Effects of remifemin treatment on bone integrity and remodeling in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *PLoS One* 2013; 8 (12): e82815.
35. Min L, Wang F, Liang S et al. Menopausal status and the risk of lung cancer in women: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (26): e7065. DOI: 10.1097/MD.00000000000007065.
36. Beral V, Gaijskell K, Hermon C et al. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015; 385 (9980): 1835–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1
37. Einbond LS, Shimizu M, Nuntanakorn P et al. Actein and a fraction of black cohosh potentiate antiproliferative effects of chemotherapy agents on human breast cancer cells. *Planta Med* 2006; 72 (13): 1200–6.
38. Dai X, Liu J, Nian Y et al. A novel cycloartane triterpenoid from *Cimicifuga* induces apoptotic and autophagic cell death in human colon cancer HT-29 cells. *Oncol Rep* 2017; 37 (4): 2079–86.
39. Дубовик Б.В., Кострова Л.Н., Молофеев В.П. и др. Влияние меланина на мутагенное действие хронического облучения и адаптивный ответ у мышей. Химико-фармацевтический журн. 2017; 4: 45–7. / Dubovik B.V., Kostrova L.N., Molofei V.P. i dr. Vliianie melanina na mutagennoe deistvie khronicheskogo oblucheniia i adaptivnyi otvet u myshei. Khimiko-farmatsevticheskii zhurn. 2017; 4: 45–7. [in Russian]
40. Дубовик Б.В., Кострова Л.Н., Молофеев В.П. и др. Влияние меланина на мутагенное действие хронического облучения и адаптивный ответ у мышей. Радиационная биология. Радиоэкология. 1999; 2: 329–33. / Dubovik B.V., Kostrova L.N., Molofei V.P. i dr. Vliianie melanina na mutagennoe deistvie khronicheskogo oblucheniia i adaptivnyi otvet u myshei. Radiatsionnaia biologiya. Radioekologiya. 1999; 2: 329–33. [in Russian]
41. Skoczyńska A, Budzisz E, Trznadel-Grodzka E, Rotsztein H. Melanin and lipofuscin as hallmarks of skin aging. *Postepy Dermatol Alergol* 2017; 34 (2): 97–103. DOI: 10.5114/ada.2017.67070
42. Godowski KC. Antimicrobial action of sanguinarine. *J Clin Dent* 1989; 1 (4): 96–101.
43. Southard GL, Boulware RT, Walborn DR et al. Sanguinarine, a new anti-plaque agent: Retention and plaque specificity. *J Am Dent Assoc* 1984; 108 (3): 338–41.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., зав. лаб. фармакоинформатики ФГБУ ФИЦ ИУ, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА.

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. хим. наук, доц., ст. науч. сотр. лаб. фармакоинформатики ФГБУ ФИЦ ИУ

Тетрушвили Нана Карлосовна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием патологии беременности ФГБУ «НИИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова»

Федотова Любовь Эдуардовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА

Лапочкина Нина Павловна – д-р мед. наук, зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО ИвГМА

Контрацепция и фолаты: новые возможности профилактики и лечения

В.Н.Прилепская[✉], Е.Г.Назаренко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В статье отражены последние сведения о новых контрацептивных препаратах, содержащих фолиевую кислоту в виде левомефолата кальция, которые кроме контрацептивных свойств обладают новыми возможностями как для подготовки к будущей беременности и профилактики пороков развития нервной трубки у плода, так и для лечения косметических дефектов, таких как акне вульгарис легкой и средней тяжести, депрессивных расстройств, задержки жидкости в организме.

Ключевые слова: контрацепция, фолаты, беременность, пороки развития плода.

[✉]Vprilepskaya@mail.ru

Для цитирования: Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Контрацепция и фолаты: новые возможности профилактики и лечения. Гинекология. 2018; 20 (1): 47–49.

DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.47-49

Contraception and folates: new opportunities for prevention and treatment

V.N.Prilepskaia, E.G.Nazarenko

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The article presents the latest information on new contraceptive drugs containing folic acid in the form of levomefolate calcium, which have not only contraceptive properties, but also have new capabilities for preparing for a future pregnancy and preventing neural tube defects in the fetus, as well as treating cosmetic defects such as mild and moderate acne vulgaris, depressive disorders, fluid retention in the body.

Key words: contraception, folates, pregnancy, fetal malformations.

[✉]Vprilepskaya@mail.ru

For citation: Prilepskaia V.N., Nazarenko E.G. Contraception and folates: new opportunities for prevention and treatment. Gynecology. 2018; 20 (1): 47–49.

DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.47-49

В первую очередь хотелось бы обратиться к историческим фактам. В 1957 г. первый гормональный препарат Энovid был одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) для лечения невынашивания беременности и нарушений менструального цикла, и только в 1960 г. он стал применяться как средство гормональной контрацепции. В дальнейшем были синтезированы новые контрацептивные таблетированные препараты (комбинированные оральные контрацептивы – КОК), которые весьма быстро стали внедряться в клиническую практику. В настоящее время в России зарегистрировано более 40 разных видов контрацептивных средств. Как было доказано впоследствии, КОК обладают не только контрацептивным, но и лечебным эффектом. В этой связи КОК в дальнейшем стали широко применяться не только с контрацептивной, но и лечебной целью, что открыло новые возможности для профилактики и лечения разных гинекологических заболеваний.

В настоящее время в Европе и России особое место занимают средства современной контрацепции, содержащие дроспиренон, ввиду их эффективности, инновационных профилактических и лечебных возможностей. Это связано с тем, что дроспиренон (производное спиронолактона) обладает гестагенным, антиандрогенным, антигонадотропным и антиминералокортикоидным эффектами. В этой связи помимо контрацептивных свойств препараты, содержащие дроспиренон, используют для лечения ряда заболеваний, что нашло отражение в инструкциях по их применению.

На современном этапе созданы препараты, содержащие дроспиренон: Ярина® Плюс и Джес® Плюс. Их отличительной особенностью является наличие в составе метафолина (фолат) – производного фолиевой кислоты (рис. 1). С созданием этих препаратов открылись новые возможности контрацепции. Одной из них является профилактика пороков развития плода, так как их прием обеспечивает повышение уровня фолатов в организме женщин репродуктивного возраста не только в процессе контрацепции, но и в течение месяца после ее отмены. Это связано с тем, что в составе препаратов содержится метафолин в дозах, кото-

рые достаточны для восполнения дефицита фолатов, что необходимо для профилактики развития патологии дефектов нервной трубки (ДНТ) у плода, на фоне приема и в течение месяца после их отмены.

Какие пороки развития плода можно предупредить? Это пороки развития нервной трубки, которые формируются в течение первых недель эмбрионального развития. Они формируются, когда нервная трубка еще не закрыта полностью, т.е. в течение 28 дней после зачатия. В этот период женщина, как правило, еще не знает, что она беременна.

При приеме контрацептивных средств у женщины может измениться ситуация, связанная с продолжительностью приема препаратов и изменением ее репродуктивных планов. После отмены КОК беременность наступает быстро (в течение 1–2 мес после отмены). Как известно, в систему подготовки к беременности должны быть включены фолаты. Если женщина применяла КОК с фолатами, то она на время будет обеспечена необходимым для профилактики ДНТ количеством фолатов.

Рис. 1. Состав некоторых КОК.

В составе КОК содержатся:

Джес® Плюс:

- ✓ этинилэстрадиол 20 мкг
 - ✓ дроспиренон 3 мг
 - ✓ метафолин (левомефолат кальция) 451 мкг
- Применяется в режиме 24/4

Ярина® Плюс:

- ✓ этинилэстрадиол 30 мкг
 - ✓ дроспиренон 3 мг
 - ✓ метафолин 451 мкг
- Применяется в режиме 21/7

По данным литературы, ежегодно в мире около 300 тыс. детей рождаются с расщелиной позвоночника или анэнцефалией, что является причиной не только заболеваемости, но и смертности. Исходы ДНТ варьируют в зависимости от типа дефекта. Если при анэнцефалии плод, как правило, погибает или внутриутробно, или сразу после рождения, то в противоположность этому дети с расщелиной позвоночника, как правило, выживают. Выжившие дети становятся инвалидами (нарушается контроль функции мочевого пузыря и кишечника, развивается гидроцефалия, нарушается способность к обучению). Проблемы со здоровьем значительно нарушают качество жизни у лиц с расщелиной позвоночника, требуют длительного лечения, иногда безуспешного.

Ученые в течение многих лет работают над тем, чтобы снизить уровень ДНТ. С этой целью было предложено добавление фолатов в пищу, однако внедрение этой программы в США не привело к значительному снижению ДНТ. В этой связи возникла необходимость в разработках новых возможностей для повышения уровня фолатов в организме женщины. В частности, на совещании FDA в 2003 г. было выдвинуто предположение, что КОК с добавлением фолатов могут служить обоснованным методом доставки фолатных добавок женщинам репродуктивного возраста.

Международные исследования показали, что беременность может наступить вскоре после отмены КОК, поэтому добавление к КОК метаболита способно снизить риск ДНТ в связи с повышением уровня фолатов в организме и снижением уровня гомоцистеина в плазме крови на 23,7–31,4%. Следует подчеркнуть, что после отмены КОК с фолатами необходимый уровень фолиевой кислоты сохраняется в течение нескольких недель, т.е. в период формирования нервной трубки. Это одно из направлений профилактического действия фолатов.

Другой аспект лечебного свойства препаратов Джес® Плюс и Ярина® Плюс – это их антиандрогенное действие. В частности, это определяет возможность применения препаратов при таком заболевании, как акне, которое широко распространено среди подростков, причем как женского, так и мужского пола. Им страдают от 59% до 95% молодых девушек. Как правило, на первом этапе заболевания на коже появляются так называемые комедоны, которые затем превращаются в папуло-пустулезные образования с наличием невоспалительных и воспалительных элементов. Следующим его этапом является образование узелков, болезненных при пальпации. В последующем, как осложнение процесса, могут формироваться экссудативные свищевые ходы. Ключевую роль в развитии акне, как известно, играют андрогены, в частности гиперандрогения. Андрогены, воздействуя на волосные фолликулы и сальные железы, индуцируют продукцию кожного сала, которое затем может инфицироваться и колонизироваться в комедонах бактериями, вследствие чего возникает воспалительная реакция в коже. Происходит нарушение процесса кератинизации, закупорка сальных желез. Могут произойти разрыв комедона и воспаление.

Антиандрогенные гестагены входят в состав препаратов Джес® и Джес® Плюс, а также Ярина® и Ярина® Плюс (рис. 2). В инструкции по применению препаратов Джес® и Джес® Плюс сказано, что показанием к применению являются контрацепция и лечение умеренной формы акне vulgaris. В исследовании, проведенном у 67 женщин в возрасте от 16 до 32 лет с акне 1–2-й степени тяжести, применявших Джес® (43 человека) и Джес® Плюс (24 человека) в течение 3 циклов, показано, что полное клиническое излечение наблюдалось у 45% женщин, значительное улучшение – у 37% и у 18% пациенток улучшилось состояние кожи. Для подростков их внешний вид чрезвычайно важен, поэтому прием препаратов с антиандрогенным эффектом – это одно из решений проблемы (рис. 3).

Дерматологи подчеркивают, что ультрафиолетовое (УФ)-излучение и влажность, кроме того что вызывают преждевременное старение кожи, ухудшают течение акне, так как при этом повышается комедогенная активность кожного сала, снижается местный иммунитет, происходит фотодинамическое повреждение структурных элементов кожи. КОК, содержащие фолаты, могут нивелировать негативное влия-

Рис. 2. Прогестагены с антиандрогенным эффектом.

- ✓ Ципротерона ацетат
- ✓ Диеногест
- ✓ Дроспиренон
- ✓ Хлормадинона ацетат



Рис. 3. Регресс акне при применении препаратов Джес® и Джес® Плюс [4].

В исследовании принимали участие 67 женщин в возрасте от 16 до 32 лет с акне 2–3-й степени тяжести, принимавшие препараты Джес® (n=43) и Джес® Плюс (n=24)



Больная М., 18 лет. Состояние до лечения и спустя 3 мес терапии акне КОК Джес® Плюс

- 45% пациенток – полное клиническое излечение
- 37% пациенток – значительное улучшение
- 18% пациенток – улучшение

ние воздействия УФ-излучения. Эстрогены повышают чувствительность кожи к ультрафиолету, и в ответ на УФ-излучение потребность в фолатах увеличивается. КОК, содержащие фолаты, нивелируют это отрицательное воздействие УФ.

Известно, что гипергомоцистеинемия повышает сосудистые риски, так как гомоцистеин приводит к активации XII и V факторов свертываемости крови, экспрессии тканевого фактора, что, в свою очередь, снижает высвобождение антиагрегантов. Кроме того, происходят инициация перекисного окисления липидов, усиление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, обнажение субэндотелиального матрикса, что приводит к атеросклерозу и атеротромбозу сосудов. Гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. При применении фолатов, по результатам многоцентрового международного исследования, происходит снижение гомоцистеина в сыворотке крови примерно на 25%. Это обуславливает снижение риска ишемической болезни сердца на 11%, а риска инсульта – на 19%. Доказано, что использование КОК с фолатами может оказывать дополнительное положительное влияние при гипергомоцистеинемии у женщин с синдромом поликистозных яичников. В последние годы использование КОК с антиандрогенным эффектом является одним из ведущих методов лечения синдрома поликистозных яичников. Поэтому у женщин с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний целесообразно назначать препараты, содержащие метаболит.

Следует отметить, что дефицит фолатов приводит к развитию депрессии у женщин и снижению когнитивных функций организма. Кроме того, дефицит фолатов часто обнаруживается у пациентов с психоневрологическими расстройствами и эпилепсией. У 15–38% людей с выраженной депрессией был выявлен дефицит фолатов. В связи с этим назначение КОК с фолатами в этих случаях наиболее предпочтительно. Влияние дефицита фолатов на нервную систему в 1961 г. подтвердил в эксперименте американский гематолог Виктор Герберт (1927–2002), который в течение нескольких месяцев использовал диету, не содержащую фолиевую кислоту. В конце эксперимента у него начались депрессия, бессонница, раздражительность, утомляемость, невнимательность, которые прекратились уже через 48 ч после употребления препаратов фолиевой кислоты.

Известно, что негативное действие альдостерона, который связывается с рецепторами в почках, приводит к задержке натрия и воды в организме, экскреции калия, нагрубанию молочных желез, отекам, вздутию живота, мышечной слабости. Но дроспиренон блокирует связывание альдостерона с рецепторами в почках, так как является производным спиронолактона, обладающего мочегонным действием.

В этой связи препараты КОК, содержащие фолаты, согласно инструкции для применения (2012 г.), в первую очередь показаны женщинам с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме, а также в качестве контрацепции для лечения умеренной формы акне вульгарис и женщинам с дефицитом фолатов или в тех случаях, когда женщине необходимо добавление фолатов при возможном планировании беременности.

В настоящее время одним из перспективных направлений развития контрацепции является дальнейшее совершенствование препаратов для женщин с разными гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями для их лечения и профилактики.

Литература/References

1. Корсунская ИМ, Дворяникова ЕВ. Преимущества терапии акне оральными контрацептивами. Мед. совет. 2017; 11: 3–6. / Korsunovskaya IM, Dvorianikova EV. Preimushchestva terapii akne oralnymi kontratseptivami. Med. sovet. 2017; 11: 3–6. [in Russian]
2. Самцов АВ. Клинические особенности течения акне у женщин. Вестн. дерматологии и венерологии. 2012; 6: 60–2. / Samstov AV. Klinicheskie osobennosti techeniya akne u zhenshchin. Vestn. dermatologii i venerologii. 2012; 6: 60–2. [in Russian]
3. Thiboutot D. Overview of acne and its treatment. Cutis 2008; 81 (S1): 3–7.
4. Монахов СА. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. Гинекология. 2016; 18 (4): 54–8. / Monakhov SA. Folate-containing antiandrogen oral contraceptives: dermatological aspects. Gynecology. 2016; 18 (4): 54–8. [in Russian]
5. Кузнецова ИВ, Коновалов ВА. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции. Гинекология. 2014; 16 (4): 17–23. / Kuznetsova IV, Kononov VA. Folic acid and its role in female reproduction. Gynecology. 2014; 16 (4): 17–23. [in Russian]
6. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. Contraception 2016; 94: 328–39.
7. Радзинский ВЕ., Рябинкина Т.С., Раевская ОА. Прием синтетических фолатов: за и против. StatusPraesens. 2017; 5 (42). / Radzinskii VE, Riabinkina TS, Raevskaya OA. Priem sinteticheskikh folatov: za i protiv. StatusPraesens. 2017; 5 (42). [in Russian]
8. Wang ZM, Zhou B, Nie ZL et al. Folate and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012; 22 (10): 890–9.
9. Peng Y, Dong B, Wang Z. Serum folate concentrations and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: A cohort study based on 1999–2010 National health and nutrition examination survey (NHANES). Int J Cardiol 2016; 219: 136–42.
10. Schroecksnadel K, Frick B, Fiegl M et al. Hyperhomocysteinaemia and immune activation in patients with cancer. Clin Chem Lab Med 2007; 45 (1): 47–53.
11. Tavani A, Malerba S, Pelucchi C et al. Dietary folates and cancer risk in a network of case-control studies. Ann Oncol 2012; 23 (10): 2737–42.
12. Ginsburg HJ, Mendez RV, Haskar-Zolnier KB. Cautionary note about magnitude of decline in neural tube birth defects following folic acid fortification in the United States. Int J Vitam Nutr Res 2017; p. 1–3.
13. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. Adv Nutr 2012; 3 (1): 21–38.
14. Ahmed T, Fellus I, Gaudet J et al. Effect of folic acid on human trophoblast health and function in vitro. Placenta 2016; 37: 7–15.
15. Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. Congenit Anom (Kyoto) 2017; 57 (5): 142–9.
16. Practice Bulletin №187 Summary: neural tube defects. Obstet Gynecol 2017; 130 (6): 1394–6.
17. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А. и др. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.). Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2015; 2: 72–7. / Demikova NS, Lapina AS, Podolnaya MA et al. Dinamika chastoty vrozhdennykh porokov razvitiia v RF (po dannym federalnoi bazy monitoringa VPR za 2006–2012 gg.). Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2015; 2: 72–7. [in Russian]
18. Wilson RD, Genetics Committee, Special Contributors. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37 (6): 534–52.
19. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. Авт.-разраб. ВЕ.Радзинский и др. М.: StatusPraesens, 2016. / Pregravidarnaiia podgotovka. Klinicheskii protokol. Avt.-razrab. VE.Radzinskii i dr. M.: StatusPraesens, 2016. [in Russian]
20. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили Н.К., Луцицына Е.Ю. Систематический анализ взаимосвязи дефицита витаминов и врожденных пороков развития. Consilium Medicum. 2012; 4 (6): 34–40. / Gromova OA, Torsbin IYu, Tetruashvili NK, Lisitsyna EYu. Sistematicheskii analiz vzaimosvazi defitsita vitaminov i vrozhdennykh porokov razvitiia. Consilium Medicum. 2012; 4 (6): 34–40. [in Russian]
21. Shere M, Bapat P, Nickel C et al. Association between use of oral contraceptives and folate status: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37 (5): 430–8.
22. Michels KA, Wactawski-Wende J, Mills JL et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. Hum Reprod 2017; 32 (8): 1743–50.
23. Micle O, Muresan M, Antal L et al. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. J Med Life 2012; 5 (1): 68–73.
24. Kim MW, Hong SC, Choi JS et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. J Obstet Gynaecol 2012; 32 (6): 520–4.
25. Gomes S, Lopes C, Pinto E. Folate and folic acid in the periconceptional period: recommendations from official health organizations in thirty-six countries worldwide and WHO. Public Health Nutr 2016; 19 (1): 176–89.
26. Cawley S, McCartney D, Woodside JV et al. Optimization of folic acid supplementation in the prevention of neural tube defects. J Public Health (Oxf) 2017; p. 1–8.
27. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International active surveillance study of women taking oral contraceptives. Contraception 2014; 89 (4): 253–63.
28. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev 2012; 7.
29. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. и соавт. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / Kulakov VI, Prilepkaia VN, Radzinskii VE. i soavt. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
30. Юреньева С.В., Прилепская В.Н., Ледина А.В. Предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. 3-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 895–907. / Iurenueva SV, Prilepkaia VN, Ledina AV. Predmenstrualnyi sindrom i predmenstrual'noe disforicheskoe rassstroistvo. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. 3-e izd., pererab. M.: GEOTAR-Media, 2016; s. 895–907. [in Russian]
31. Татильская Н.И., Глушакова Р.И. Пролонгированный режим комбинированного орального контрацептива: фокус на профилактику воспалительных заболеваний органов малого таза. Гинекология. 2017; 19 (1): 2–7. / Tatil'skaia NI, Glushakova RI. Prolonged treatment of combined oral contraceptive: a focus on the prevention of inflammatory diseases of the pelvic organs. Gynecology. 2017; 19 (1): 2–7. [in Russian]
32. Касян В.Н. Комбинированные гормональные контрацептивы с фолатами: преимущество в лечении акне. Акушерство и гинекология. 2017; 10: / Kasian VN. Kombinirovannye gormonalnye kontratseptivy s folatami: preimushchestvo v lechenii akne. Akusherstvo i ginekologiya. 2017; 10. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: Vprilepskaya@mail.ru

Назаренко Елена Григорьевна – канд. мед. наук, врач НПО ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: elennazar@yandex.ru

Инфицированный поздний выкидыш, ассоциированный с генетически детерминированным усиленным ответом иммунной системы, у пациенток с рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями

Л.Ш.Цечоева^{✉1}, Р.И.Глушаков², Н.И.Тапильская³

¹ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе». 192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Проведены микробиологические и генетические обследования пациенток, ранее находившихся на лечении по поводу инфицированного позднего выкидыша. **Материалы и методы.** Отобраны женщины (n=36) с вирусывыделением цитомегаловируса, бактериальным вагинозом, двумя и более рецидивами герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий в течение 6 мес, отсутствием любых других репродуктивно значимых инфекций. Всем пациенткам выполнялись исследования микробиоценоза влагалища в динамике, а также полиморфизмов ассоциированных с усиленным ответом иммунной системы генов: NOS3 (4a/4b), PAI-1 (4G/5G), IL1B (C3954T, C511T), TNFA (G238A, G308A), PPARG (Pro12Ala), PGC1A (Gly482Ser), GSTM1 (del), GSTT1 (del), MMP1 (1G/2G).

Результаты. При проведении корреляционного анализа внутри группы между качественными признаками (рецидивирующий бактериальный вагиноз) и наличием генетических полиморфизмов установлено, что наличие полиморфизмов в генах матриксной металлопротеиназы (коллагеназы-1) MMP1 ($r=0,59$) и фактора некроза опухоли α TNFA ($r=0,51$) ассоциировано с рецидивирующим течением бактериального вагиноза. Наличия достоверной корреляционной связи между полиморфизмом изучаемых генов и вирусывыделением цитомегаловируса не установлено.

Заключение. В качестве прегравидарной подготовки пациенткам с инфицированным выкидышем в анамнезе или с рецидивирующим течением вирусных и бактериальных инфекций требуется назначение терапии, направленной на регуляцию иммунного ответа. Одним из препаратов выбора является инозин пранобекс (Изопринозин®), стимулирующий иммунный ответ по клеточному типу, способствующий изменению цитокинового профиля, повышающий функциональную активность эффекторных клеток.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, герпес-вирусная инфекция, Изопринозин, инозин пранобекс, инфицированный выкидыш.

✉ doctor-leila@yandex.ru

Для цитирования: Цечоева Л.Ш., Глушаков Р.И., Тапильская Н.И. Инфицированный поздний выкидыш, ассоциированный с генетически детерминированным усиленным ответом иммунной системы, у пациенток с рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями. Гинекология. 2018; 20 (1): 51–56. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.51-56

An infected late miscarriage associated with a genetically determined enhanced immune response in patients with recurrent viral and bacterial infections

L.Sh.Tsechoeva^{✉1}, R.I.Glushakov², N.I.Tapilskaya³

¹I.I.Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. 192242, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Budapeshtskaia, d. 3;

²S.M.Kirov Medical Military Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6;

³V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

Microbiological and genetic examinations of patients previously treated for an infected late miscarriage were performed.

Materials and methods. Women (n=36) with viral excretion of cytomegalovirus, bacterial vaginosis, two or more relapses of herpes virus infection localized in the genital area within 6 months, and absence of any other reproductively significant infections were selected. All patients underwent vaginal microbiocenosis studies in dynamics, as well as polymorphisms associated with the enhanced immune response, NOS3 (4a/4b), PAI-1 (4G/5G), IL1B (C3954T, C511T), TNFA (G238A, G308A), PPARG (Pro12Ala), PGC1A (Gly482Ser), GSTM1 (del), GSTT1 (del), MMP1 (1G/2G).

Results. In the course of the correlation analysis within the group between qualitative signs (recurrent bacterial vaginosis) and the presence of genetic polymorphisms, it was established that the presence of polymorphisms in matrix metalloproteinase – collagenase-1 ($r=0,59$) and tumor necrosis factor α ($r=0,51$) genes is associated with a recurrent course bacterial vaginosis. There is no reliable correlation between the polymorphism of the studied genes and the virus release of the cytomegalovirus.

The conclusion. As a preparation for pregnancy, patients with an infected miscarriage in anamnesis or with recurrent viral and bacterial infections require the appointment of therapy aimed at regulating the immune response. One of the drugs of choice is inosine pranobex (Isoprinosine®), which stimulates cellular immune response that contributes to a change in the cytokine profile and increases the functional activity of the effector cells.

Key words: cytomegalovirus infection, herpesvirus infection, Isoprinosine, inosine pranobex, infected miscarriage.

✉ doctor-leila@yandex.ru

For citation: Tsechoeva L.Sh., Glushakov R.I., Tapilskaya N.I. An infected late miscarriage associated with a genetically determined enhanced immune response in patients with recurrent viral and bacterial infections. Gynecology. 2018; 20 (1): 51–56. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.51-56

Инфицированный поздний выкидыш является крайне актуальной проблемой акушерства и гинекологии, так как, по данным систематического ана-

лиза Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в структуре материнской смертности данная патология составляет 7,9–14,9% от всей летальности, а утрата и/или на-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток	
Показатель	Значение
Число пациенток	36
Возраст [минимальный; максимальный], лет	22–34
Средний возраст, лет	28,6±2,6
Количество родов	
Не было	28 (77,8%)
1	6 (16,7%)
2	2 (5,6%)
Количество медицинских аборт	
Не было	31 (86,1%)
1	2 (5,6%)
2	2 (5,6%)
3 и более	1 (2,8%)
Срок беременности при госпитализации в стационар	
16 нед	8 (22,2%)
17 нед	11 (30,6%)
18 нед	9 (25,0%)
19 нед	6 (16,7%)
20 нед	2 (5,6%)

рушение репродуктивной функции в дальнейшем приводят к безвозвратным демографическим потерям [1–5].

Важное значение для риска развития инфицированного выкидыша и/или осложненного течения данного заболевания имеет, с одной стороны, этиологический фактор, сведения о котором постоянно расширяются и дополняются новыми таксономическими единицами [6–8], с другой – генетически детерминированные особенности воспалительного ответа на инвазию патогена [9–12].

Цель исследования – провести корреляционный анализ между наличием рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций нижнего отдела генитального тракта и генетическими факторами у пациенток, переживших инфицированный поздний выкидыш, для стратификации рисков и проведения прегравидарной подготовки у данного контингента пациенток.

Материалы и методы

Общий дизайн исследования

Проведено перекрестное исследование по изучению взаимосвязи между частыми рецидивами бактериального вагиноза (БВ), или длительным (в течение не менее 6 мес) выделением из половых путей цитомегаловируса (ЦМВ) или не менее чем двумя эпизодами рецидива герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий, и полиморфизмом генов, ассоциированных с усиленным ответом иммунной системы, у пациенток с инфицированным поздним выкидышем в анамнезе.

С марта 2015 по апрель 2017 г. соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения пациентки, находившиеся на лечении в ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И.Джанелидзе» по поводу инфицированного выкидыша, были приглашены для участия в исследовании в течение 40±10 дней после выписки из стационара. При нахождении в стационаре всем пациенткам проводилось обследование и лечение согласно Действующим порядкам и стандартам оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 34 лет включительно в момент включения в исследование;
- инфицированный выкидыш в сроке беременности от 16 до 20 нед в анамнезе;
- один постоянный половой партнер;
- использование барьерных методов контрацепции в период проведения исследования;

- желание пациентки участвовать в исследовании и наличие информированного письменного согласия.

Критерии исключения из исследования:

- возраст пациентки младше 18 лет, старше 35 лет;
- 2 и более постоянных половых партнеров;
- наличие цервикальной интраэпителиальной дисплазии (CIN) 2–3-й степени и/или инвазивного рака шейки матки;
- любые невоспалительные гинекологические заболевания, включая миому матки, требующие хирургического лечения и/или назначения лекарственной терапии;
- сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена, некомпенсированное нарушение функции щитовидной железы и других желез внутренней секреции (гипофиз, надпочечники, паращитовидные железы), в том числе требующее назначения заместительной гормональной терапии;
- проживание за пределами Санкт-Петербурга;
- психиатрические заболевания, алкоголизм, наркомания, злокачественные новообразования и/или лимфо-пролиферативные заболевания в анамнезе;
- индекс массы тела по Брокю более 34,9 кг/м², менее 18,5 кг/м²;
- ВИЧ-позитивные пациентки или пациенты с высоким риском инфицирования, профилактически получающие антиретровирусную терапию, хронические вирусные гепатиты В и/или С;
- нежелание пациентки участвовать в исследовании или низкая комплаентность.

Обследование

Всем пациенткам, соответствующим критериям включения, выполнялось исследование отделяемого из цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции, для чего использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ДНК-технология, Москва) для выявления ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, вируса простого герпеса и ЦМВ. Также всем пациенткам проводился тест «Фемофлор 16» отделяемого из влагалища для выявления ДНК факультативных и облигатных анаэробов, в том числе *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Candida* методом ПЦР в реальном времени.

При выявлении абсолютных патогенов (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*) назначалась этиотропная терапия в зависимости от вида возбудителя – данные пациентки не включались в исследование.

Для участия в дальнейшем наблюдении были отобраны 36 женщин в возрасте от 22 до 34 лет (средний возраст 28,6±2,6 года) в момент включения в исследование (табл. 1) с лабораторно подтвержденным:

- вирусным выделением ЦМВ (n=13);
- БВ (n=21);
- вирусным выделением ЦМВ и БВ (n=2);
- 2 и более рецидивами герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий (n=5);
- отсутствием любых других репродуктивно значимых инфекций, за исключением ЦМВ и герпес-вирусной инфекции.

Пациентки с БВ (по данным «Фемофлор 16») получили местное лечение клиндамицином в течение 7 дней с последующим назначением пробиотической терапии. После лечения за пациентками проводилось проспективное наблюдение в течение 6 мес со следующим графиком визитов: на 60±7-й день (визит 1), на 120±7-й день (визит 2), на 180±10-й день (визит 3) от момента получения результатов первичного обследования, а также вне графика наблюдения при появлении любых выраженных жалоб. Дальнейшее лечение в процессе наблюдения определялось наличием и характером жалоб и результатами лабораторного обследования.

В процессе клинического наблюдения (на визите 2) у всех пациенток проводился забор венозной крови для последующего исследования полиморфизмов ассоцииро-

Таблица 2. Динамика микробного пейзажа вагинального отделяемого у пациенток с инфицированным поздним выкидышем в анамнезе, определяемого с помощью ПЦР в реальном времени и «Фемофлор 16»

Номер пациентки	ЦМВ	Факультативно-анаэробные микроорганизмы			Облигатно-анаэробные микроорганизмы								Candida spp.	M. hominis	Urea-plasma spp.	Рецидивы БВ*
		Ent	Str	Staf	Gv+Pb+Ps	Eub	Sn+Lep+Fus	Meg+Ve+Di	La+Cl	Mob+Cor	Pep	Av				
1		axf	ayf				axyf	axyf			ay					1, 2
2*	a			axyf			axyf				ayf		xy			2
3*	ax				axyf			xf	axyf						y	
4**						axyf					ayf					
5				axyf				xyf					f		x	1, 2, 3
6**		axyf			axyf	xyf	axyf		ayf	axyf		axyf	y			1, 2, 3
7*	axy				axyf				axf		ayf		f	x		
8			axyf	axyf					xy		axyf					
9**		axyf				axyf	axyf	axyf				axyf				
10		axyf			axyf		xyf		axyf				xyf		y	2, 3
11*	axyf		axyf				axyf	axy	axyf							
12*	axyf			axyf		ayf		axy		axyf	xyf					2
13*	axy			axyf		axyf			axyf	axyf			y			
14		axf	ayf	axf	af					ayf				x		1, 2, 3
15			axyf		axyf				axyf		axf					
16		ayf			axyf	axyf				axf			xy			1, 2, 3
17*	axyf	xyf		xyf		axyf			ayf	axyf		axyf				1, 2, 3
18		axy			axyf		axyf	axf	axyf							
19		xyf	ayf				axy		ayf		axyf				xyf	1, 2, 3
20*	axyf	ayf	xyf			axyf	axyf		ayf		ayf					
21*	a	xy	axyf	a	ay		axyf		axyf		axyf	axyf		xf		
22		axyf		ayf				axyf		axf	ayf		xy			1, 2, 3
23				ax		a			axyf		axyf					2
24				ayf					axyf	a	axy					1
25*	axyf	axyf		axyf	axyf		axyf			axyf		axyf			x	1
26			axy		axyf					axyf		axyf	x			
27*	ax		a					ayf	axyf		xyf					
28			xf						axyf		yf					
29**		xy	ay	a		axy		axyf		a					y	3
30*	ax						axyf									
31**	axy			axy	axy			axy	axy			axy	x			
32		ayf		ayf				ayf		ayf	xyf					
33**		axf						axy			ayf					2
34*	axyf					axyf	ayf				af					
35*	axy		yf	axf			axyf			xyf	ayf		f		yf	3
36		axyf	ayf	axf	axyf		xyf		axf	ayf	ayf	axyf	y			

Примечание: а – качественно положительный результат в отделяемом из влагалища при первичном исследовании, х – качественно положительный результат в отделяемом из влагалища на 60±7-й день наблюдения, у – на 120±7-й день наблюдения, f – на 180±10-й день наблюдения; *пациентки с выделением ЦМВ в отделяемом из влагалища, **2 и более рецидива герпес-вирусной инфекции, локализованной в области гениталий, *диагноз БВ при контрольных явках (1, 2, 3 – на визитах 1, 2 и 3 соответственно); Av – A. vaginae; Cl – Clostridium spp.; Cor – Corynebacterium spp.; Di – Dialister spp.; Ent – семейство Enterobacteriaceae; Eub – Eubacterium spp.; Fus – Fusobacterium spp.; Gv – G. vaginalis; La – Lachnobacterium spp.; Lep – Leptotrichia spp.; Meg – Megaesphaera spp.; Mob – Mobiluncus spp.; Pep – Peptostreptococcus; Pb – Prevotallabiv; Ps – Porphyromonas spp.; Sn – Sneathia spp.; Str – Streptococcus spp.; Staf – Staphylococcus spp.; Ve – Veillonella spp.; *пациентка с выявленной лимфомой Ходжкина.

ванных с усиленным ответом иммунной системы и дисплазией соединительной ткани генов: эндотелиальной синтазы азота 3-го типа (NOS3) 4a/4b, ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) 4G/5G, интерлейкина (ИЛ-1β) C3954T, C511T, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) G238A, G308A, рецептора γ, активируемого пролифератами пероксисом (PPARG) Pro12Ala, PPARG-коактиватора α1 (PGC1A) Gly482Ser, семейства глутатион S-трансферазы: GSTM1 (делеция) и GSTT1 (делеция), матричной металлопротеиназы 1-го типа (MMP-1) 1G/2G. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом ПЦР в амплификаторе Rotor-Gene-6000 (Corbet

Life Science, Австралия) с использованием соответствующих праймеров.

Статистический анализ результатов исследования

В связи с тем, что исследование являлось наблюдательным, никакие измеряемые показатели и статистические гипотезы предварительно не определялись. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения ± стандартное квадратичное отклонение; признаки, отличающиеся от нормального распределения – в виде ме-

Таблица 3. Полиморфизмы генов, ассоциированных с гиперответом иммунной системы, у пациенток с инфицированным поздним выкидышем

Номер пациентки	Полиморфизмы генов							
	NOS3	PAI-1	IL1B* G238A (G308A)	TNFA** G238A (G308A)	PPARG	PGC1A	GST (GSTM1, GSTT1)	MMP1
1	2/2	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/1
2	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/2
3	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/2 (1/1)	2/2	1/1		1/1
4	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/2	1/2		1/1
5	1/1	1/2	1/2 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
6	1/2	1/1	1/2 (1/1)	1/1 (2/2)	1/1	1/1		1/1
7	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/2		1/1
8	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/2 (1/1)	1/1	1/2		1/2
9	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
10	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/2
11	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
12	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	2/2	1/1		2/2
13	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/2		1/1
14	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
15	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/2	1/1		1/1
16	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/1
17	1/1	2/2	1/2 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/2
18	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/1
19	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
20	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/2 (1/1)	1/1	1/1		1/1
21	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/2	1/1		1/1
22	1/2	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/2
23	1/1	1/1	1/1 (1/2)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		2/2
24	1/1	2/2	1/1 (1/2)	1/1 (1/1)	1/1	1/2		1/1
25	1/1	1/2	1/1 (1/2)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
26	1/1	2/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1	ДЕЛ	1/1
27	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/2
28	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1	ДЕЛ	1/1
29	1/2	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/2	1/1		1/1
30	1/1	1/1	1/1 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/1
31	1/1	1/1	1/2 (1/1)	1/1 (1/2)	1/1	1/2		2/2
32	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1
33	1/2	1/2	1/1 (1/2)	1/1 (1/1)	1/2	1/1		1/1
34	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/2		1/1
35	2/2	1/2	1/1 (1/2)	1/1 (1/2)	1/1	1/1		1/2
36	1/1	1/2	1/1 (1/1)	1/1 (1/1)	1/1	1/1		1/1

Примечание: 1 – нормальный, не несущий мутацию аллель, 2 – полиморфный аллель, 1/1 – ген, гомозиготный по нормальному варианту аллеля, 2/2 – ген, гомозиготный по полиморфному варианту аллеля, 1/2 – гетерозиготный ген, ДЕЛ – наличие делеции в одном из генов; *вариант полиморфизма G238A обозначен без скобок, вариант G308A – в скобках, **вариант полиморфизма C3954T обозначен без скобок, вариант полиморфизма C511T – в скобках.

дианы, качественные признаки представлены в виде долей (%), абсолютных чисел. Корреляционный анализ между данными микробиологического и молекулярно-генетического исследования проводился с помощью оценки коэффициента ранговой корреляции Спирмена и коэффициента Кендалла. Результаты подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программ Excel, SPSS Statistics 22.0.

Этические правила и нормы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», законодательством Российской Федерации (Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»,

Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава России №266 от 19.06.2003) и другими применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в РФ. Протокол наблюдения за пациентами и программа обследования были одобрены локальным этическим комитетом.

Результаты

Все включенные в исследование пациентки за исключением одной, у которой после 2-го визита была выявлена лимфома Ходжкина, завершили исследование согласно дизайну. Данные 4-кратного молекулярно-биологического исследования отделяемого из половых путей представлены в табл. 2.

ЦМВ выделялся у 15 пациенток при включении в исследование, далее количество положительных изолятов уменьшилось до 13 (86,7% от 15) на визите 1, 10 (66,7%) – на визите 2 и до 6 (40,0%) – на последнем визите.

Диагноз БВ был установлен на основании теста «Фемофлор 16» через 60 ± 7 дней от включения в исследование у 10 пациенток (из них у 2 не было БВ при включении в исследование), через 120 ± 7 дней от включения в исследование у 13 пациенток (из них у 3 не было БВ при включении в исследование) и у 10 пациенток через 180 ± 10 дней (из них у 2 не было БВ при включении в исследование). При этом в двух случаях имело место сочетание БВ с кандидозным вульвовагинитом. Следует отметить, что после каждого контрольного визита в случае диагностики БВ пациенткам назначалось местное лечение клиндамицином, при сочетании БВ с кандидозной инфекцией данным пациенткам дополнительно назначался флуконазол.

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с усиленным ответом иммунной системы, имели место у 34 (94,4%) пациенток с инфицированным поздним выкидышем в анамнезе, при этом у 16 (47,1%) зарегистрированы полиморфизмы в гене PAI-1, 14 (41,2%) – TNFA, 12 (35,3%) – NOS3, 10 (29,4%) – MMP1, 9 (26,5%) – IL1B, 7 (20,6%) – PPARG, 7 (20,6%) – PGC1A, 2 (5,9%) – определены делеции в одном из исследуемых генов GST. У 1 (2,9%) пациентки имели место полиморфизмы в 5 генах, 3 (8,8%) – в 4 генах, 7 (20,6%) – в 3 генах, 16 (47,1%) – в 2 генах, 7 (20,6%) – в 1 гене.

При проведении корреляционного анализа внутри группы между качественными признаками (рецидивирующий БВ) и наличием генетических полиморфизмов установлено, что наличие полиморфизмов в генах MMP-1 ($r=0,59$) и FHO- α ($r=0,51$) ассоциированы с рецидивирующим течением БВ. Наличие достоверной корреляционной связи между полиморфизмом изучаемых генов и вирусовыделением ЦМВ не установлено.

Обсуждение результатов

Генетически детерминированный усиленный иммунный ответ у пациенток на патогены

Рецидивирующее и/или осложненное течение инфекционных заболеваний, особенно вызванных патогенами, ассоциированными с оппортунистическими инфекциями, по современным данным может не иметь зависимости от проведенной или проводимой этиотропной терапии [6, 7]. В некоторых случаях неудачи в лечении данных заболеваний обусловлены приобретенной или врожденной патологией иммунной системы или особенностями системного или местного иммунного ответа [9, 12]. Однако, если приобретенные заболевания и состояния (ВИЧ-инфекция, угнетение иммунной системы, связанное с длительным или интенсивным курсом цитостатиков или кортикостероидов) достаточно хорошо изучены, то генетически детерминированные особенности иммунного ответа в большинстве случаев не имеют ни нозологических форм, ни конкретных синдромов [7, 8]. В нашем исследовании полиморфизм генов MMP1 и TNFA был ассоциирован с рецидивирующим течением БВ, а при ретроспективном анализе течения инфицированного выкидыша установлено, что наличие генетических полиморфизмов MMP1 было ассоциировано с наличием ангидрамниона, полиморфизмов TNFA с развитием выраженного синдрома системной воспалительной реакции (3-й степени), которое сопровождалось выраженной гипертермией, лейкоцитозом (более $15 \times 10^9/\text{л}$) и повышением острофазовых показателей. По всей видимости, пациентки с полиморфизмами в данных генах имеют высокий риск реализации осложнений и требуют особых реабилитационных мероприятий после инфицированного выкидыша, а также определенной прегравидарной подготовки.

Наступающая эпоха персонализированной медицины, в основе которой будут использованы экономически доступные экспресс-режимы молекулярно-генетических диагностических тестов, позволит в ближайшее время проводить подбор индивидуальной терапии на основе генетического профиля пациента [7]. Безусловно, пациентки с полимор-

физмом в генах, ассоциированных с усиленным ответом иммунной системы, требуют прегравидарной подготовки в качестве профилактики осложненного течения беременности.

Роль ЦМВ-инфекции в патологии репродуктивной системы

Подтверждением актуальности ЦМВ-инфекции является то, что только в 1967 г. данная инфекция была включена в Международную номенклатуру ВОЗ как отдельная нозологическая единица, а уже через 20 лет по решению Европейского бюро ВОЗ инфекция, вызванная ЦМВ, была включена в список «новых и таинственных заболеваний, определяющих будущее инфекционной патологии» [1, 4, 13].

Крайняя актуальность для репродуктивной системы заключается в том, что по тератогенной способности ЦМВ занимает 2-е место после возбудителя краснухи [1, 3]. С другой стороны, способность ЦМВ персистировать и размножаться в различных клетках человеческого организма позволяет говорить о его пантропности, а по выраженности иммуносупрессивного действия ЦМВ уступает лишь ВИЧ-инфекции [2, 5]. Следует отметить, что у беременных женщин в большинстве случаев (63,3%) протекает бессимптомно [1, 4]. Однако даже при отсутствии системного воспалительного ответа ЦМВ вызывает локальную ответную иммунную реакцию с повышением концентрации провоспалительных цитокинов и выработкой антител, при этом степень выраженности иммунного ответа является строго генетически детерминированной [14, 15]. Результатом избыточного иммунного ответа на ЦМВ-инфекцию являются разрыв плодных оболочек и структурные изменения шейки матки [2, 5, 12].

Прегравидарная подготовка у пациенток с рецидивирующим БВ и длительным выделением ЦМВ

Пациентки с рецидивирующим течением вирусных и бактериальных инфекций, в том числе оппортунистических, в большинстве случаев имеют определенные особенности системного и/или локального иммунного ответа, который является следствием генетического полиморфизма определенных эффекторных элементов [8–11]. Поэтому данные пациентки требуют прегравидарной подготовки [16], направленной, в частности, и на модуляцию иммунного ответа [17].

Из лекарственных средств, повышающих резистентность организма, определенную нишу занимают иммуностимуляторы с противовирусной активностью, среди которых существенный интерес вызывает Изопринозин® (инозин пранобекс) производства «Тева Фармацевтические предприятия Лтд» (Израиль), разрешенный для применения на территории РФ (регистрационное удостоверение П №15167/01 от 10.05.2007, выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития) и имеющий широкий спектр показаний к применению, включая инфекции, вызываемые герпес-вирусами: вирусы простого герпеса 1 и 2-го типов, вирус герпеса 3-го типа (варицелла-зостер), вирус Эпштейна–Барр и ЦМВ; корь тяжелого течения; папилломавирусная инфекция, лечение гриппа и других острых респираторно-вирусных инфекций, контактный моллюск.

Неспецифическая противовирусная активность заключается в том, что, изменяя стереохимическую структуру рибосом, препарат подавляет синтез вирусных белков, тем самым тормозит репликацию ДНК- и РНК-содержащих вирусов, а также блокирует их репродукцию путем повреждения генетического аппарата [19]. Инозин пранобекс восстанавливает и усиливает деятельность клеток иммунной системы, модулирует иммунный ответ по клеточному типу [20], способствуют изменению цитокинового профиля, повышает функциональную активность макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и NK-клеток [19, 20].

Изопринозин® может быть назначен в комплексной прегравидарной подготовке пациенткам с рецидивирующим БВ, рецидивирующей герпес-вирусной или папилломавирусной инфекцией или длительным выделением ЦМВ. При

хронических рецидивирующих заболеваниях у взрослых Изопринозин® назначают несколькими курсами по 5–10 дней с перерывом в приеме в 8 дней. Для проведения поддерживающей терапии доза может быть снижена до 500–1000 мг/сут (1–2 таблетки) в течение 30 дней. При герпетической инфекции взрослым и детям препарат назначают в течение 5–10 дней до исчезновения симптомов заболевания, в бессимптомный период – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней для уменьшения числа рецидивов. При папилломавирусной инфекции взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в день, детям – по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки в 3–4 приема в течение 14–28 дней в виде монотерапии [21].

Литература/References

1. Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296 (1): 15–26.
2. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr* 2017; 43 (1): 38.
3. Беляева НР. Цитомегаловирусная инфекция и репродуктивное здоровье женщин. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2016; 65 (4): 24–33. / Belyaeva N.R. Tsitomegalovirusnaya infektsiya i reproduktivnoe zdorov'e zhen'skchbn. *Zbourn. akusberstva i zbenskikh boleznei*. 2016; 65 (4): 24–33. [in Russian]
4. Короткова НА, Прилепская В.Н. Цитомегаловирусная инфекция и беременность (прегравидарная подготовка и терапия). *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 22: 28–40. / Korotkova NA, Prilepskaya VN. Tsitomegalovirusnaya infektsiya i beremennost' (pregnovidarnaya podgotovka i terapiya). *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016; 22: 28–40. [in Russian]
5. Рюмин АМ, Соболевская ОЛ, Собчак ДМ. Цитомегаловирус как возбудитель внутриутробной инфекции. *Дальневосточный журн. инфекционной патологии*. 2017; 33 (33): 89–94. / Rumin AM, Sobolevskaya OL, Sobchak DM. Tsitomegalovirus kak vozбудitel' vnutritrobnoi infektsii. *Dal'nevostochnyi zbourn. infektsionnoi patologii*. 2017; 33 (33): 89–94. [in Russian]
6. Udob A, Effa EE, Oduvole O et al. Antibiotics for treating septic abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD011528.
7. Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol* 2015; 125 (5): 1042–8.
8. Sanu O, Lamont RF. Periodontal disease and bacterial vaginosis as genetic and environmental markers for the risk of spontaneous preterm labor and preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 (12): 1476–85.
9. McPherson JA, Manuck TA. Genomics of preterm birth: evidence of association and evolving investigations. *Am J Perinatol* 2016; 33 (3): 222–8.
10. Sheikh IA, Ahmad E, Jamal MS et al. Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update. *BMC Genomics* 2016; 17 (Suppl 9): 759.
11. Погосян ШМ, Межевитинова ЕА, Донников АЕ. и др. Генетическая предрасположенность к рецидивирующему течению вульвовагинального кандидоза. *Гинекология*. 2017; 19 (4): 20–5. / Pogosyan ShM, Mezhevitinova EA, Donnikov AE. et al. Genetic predisposition to a recurrent course of vulvovaginal candidiasis. *Gynecology*. 2017; 19 (4): 20–5. [in Russian]
12. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. *Предпосылки для фармакологической коррекции. Обзоры по клин. фармакологии и лекарственной терапии*. 2002; 1 (2): 15–26. / Tapil'skaya NI. Rol' immunnoi sistemy v patogeneze nevynashivaniia beremennosti. *Predposylki dlia farmakologicheskoi korrektsii. Obzory po klin. farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2002; 1 (2): 15–26. [in Russian]
13. Frenkel LD, Gomez F, Sababi F. The pathogenesis of microcephaly resulting from congenital infections: why is my baby's head so small? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37 (2): 209–26.
14. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett* 2014; 162 (1 Pt A): 41–8.
15. Pandey M, Chaurhan M, Awasthi S. Interplay of cytokines in preterm birth. *Indian J Med Res* 2017; 146 (3): 316–27.
16. Russo JA, Achilles S, DePineres T, Gil L. Controversies in family planning: postabortal pelvic inflammatory disease. *Contraception* 2012; 87 (4): 497–503.
17. Тапильская Н.И., Шахова МА. Прегравидарная подготовка супружеской пары с участием обоих партнеров при частых рецидивах бактериального вагиноза. *Лечащий врач*. 2018; 2: 82–7. / Tapil'skaya NI, Shakhova MA. Pregnovidarnaya podgotovka supruzheskoi pary s uchastiem oboikh partnerov pri chastykh retsidivakh bakteriarnogo vaginoza. *Lechasbchii vrach*. 2018; 2: 82–7. [in Russian]
18. Савенкова М.С., Афанасьева АА, Минасян В.С., Тюркина С.И. Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2011; 10 (4): 83–8. / Savenkova MS, Afanaseva AA, Minasyan VS, Tyurkina SI. Lechenie chasto boleiusbchikh detei so smesbamoi infektsiei. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2011; 10 (4): 83–8. [in Russian]
19. Hasko G, Linden J, Cronstein B, Pachter P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7 (9): 759–70.
20. Milano S, Dieli M, Millott S et al. Effect of isoprinosis on IL-2, IFN-gamma and IL-4 production in vivo and in vitro. *Int J Immunopharmacol* 1991; 13 (7): 1013–8.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Изопринозин®. / Instrukttsiya po primeneniuiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Izo-prinozin®. [in Russian].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щекося Лейла Шахмурзаевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гинекологии №1 ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И.Джанелидзе». E-mail: doctor-leila@yandex.ru

Глушаков Руслан Иванович – канд. мед. наук, и.о. зав. отд-нием ВРТ клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М.Кирова». E-mail: glushakovruslan@gmail.com

Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. научно-образовательного центра ВРТ им. Ф.Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: tapnatalia@yandex.ru

Факторы риска неблагоприятных исходов беременности у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных

Ю.Б.Успенская[✉], А.А.Шептулин, И.В.Кузнецова, Е.П.Гител, Н.В.Гончаренко, А.Н.Герасимов
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»
Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) взаимосвязан с повышенным риском осложнений беременности. Объективных прогностических маркеров неблагоприятных исходов беременности, за исключением высокого уровня желчных кислот (ЖК) в сыворотке крови матери, превышающего 40 мкмоль/л, в настоящее время не существует. Однако определение уровня ЖК доступно не во всех лабораториях, что указывает на необходимость поиска других информативных прогностических маркеров осложнений беременности у пациенток с ВХБ.

Цель исследования – определение факторов риска неблагоприятных исходов беременности при ВХБ.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 97 беременных женщин с диагнозом ВХБ. Диагноз устанавливался при увеличении уровня ЖК в сыворотке крови свыше 10 мкмоль/л. Пациенткам проводились клиническое и лабораторное обследования с оценкой биохимических маркеров повреждения печени, антиоксидантного статуса (определение уровня супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, селена, цинка). Биохимические показатели и выраженность кожного зуда оценивались на момент диагностирования ВХБ, через 1 и 2 нед лечения урсodeзоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе от 500 мг до 2 г/сут. При изучении перинатальных исходов принимались во внимание срок родов, способ родоразрешения, наличие признаков внутриутробной гипоксии плода, состояние плода на момент рождения.

Результаты исследования. В наблюдавшейся группе пациенток частота развития преждевременных родов составила 31,9%, внутриутробной гипоксии плода – 29,9%, преэклампсии – 23,7%, необходимость в проведении кесарева сечения из-за развития осложнений беременности возникла в 40 (41,2%) случаях. Факторами риска осложнений беременности у пациенток с ВХБ оказались: раннее начало и большая длительность ВХБ, реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения УДХК и меньшая эффективность лечения кожного зуда у пациенток с манифестными формами ВХБ. Лабораторными маркерами неблагоприятных исходов беременности служили высокий уровень материнских суммарных сывороточных ЖК и низкая эффективность его снижения на фоне лечения, медленная скорость снижения активности печеночных трансаминаз на фоне лечения, низкий уровень ферментов антиоксидантной защиты. Применение препаратов половых гормонов во время беременности способствовало более частому развитию преэклампсии и повышало частоту показаний для проведения кесарева сечения.

Заключение. Пациентки с ранней манифестацией ВХБ и реактивацией холестаза после его регресса на фоне лечения, низкой эффективностью лечения кожного зуда, а также принимающие препараты половых гормонов, требуют особого внимания и активного ведения в связи с повышенным риском возникновения осложнений беременности. Целесообразно проводить динамический контроль уровня ЖК, печеночных трансаминаз и антиоксидантных ферментов в динамике на фоне лечения ВХБ для оценки эффективности лечения и своевременного прогнозирования возможных осложнений беременности.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, факторы риска осложнений беременности, желчные кислоты, преждевременные роды, преэклампсия, внутриутробная гипоксия плода, кесарево сечение, окислительный стресс.

[✉]jusp@mail.ru

Для цитирования: Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В. и др. Факторы риска неблагоприятных исходов беременности у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. Гинекология. 2018; 20 (1): 57–61. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.57-61

Risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnant women

Yu.B.Uspenskaya[✉], A.A.Sheptulin, I.V.Kuznetsova, E.P.Gitel, N.V.Goncharenko, A.N.Gerasimov
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow,
ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Intrahepatic cholestasis of pregnant women (ICPW) is associated with an increased risk of complications of pregnancy. Objective prognostic markers of adverse pregnancy outcomes except for a high level of bile acids (BA) in the mother's blood serum, exceeding 40 $\mu\text{mol/l}$, do not currently exist. However, the determination of the BA levels is not available in all laboratories, which indicates the need to search for other informative prognostic markers of complications of pregnancy in patients with ICPW.

Objective: to determine the risk factors for adverse pregnancy outcomes in ICPW.

Materials and methods. A prospective study included 97 pregnant women diagnosed with ICPW. The diagnosis was established with an increase in the serum level of the BA in excess of 10 $\mu\text{mol/l}$. Patients underwent clinical and laboratory examinations with assessment of biochemical markers of liver damage, antioxidant status (determination of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, selenium, zinc level). Biochemical indices and severity of pruritus were assessed at the time of diagnosis of ICPW, after 1 and 2 weeks of treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) at a dose of 500 mg to 2 g per day. In the study of perinatal outcomes, the term of delivery, the method of delivery, the presence of signs of intrauterine fetal hypoxia, the state of the fetus at the time of birth were taken into account.

Results of the study. In the observed group of patients, the incidence of preterm birth was 31.9%, intrauterine fetal hypoxia 29.9%, pre-eclampsia 23.7%, the need for a cesarean section due to the development of pregnancy complications arose in 40 (41.2%) cases. The risk factors for complications of pregnancy in patients with ICPW were: early onset and longer duration of ICPW, reactivation of cholestasis after its regression against the background of UDCA treatment and less effective treatment of skin itching in patients with manifest forms of ICPW. The laboratory markers of adverse pregnancy outcomes were a high level of maternal total serum BA and a low efficiency of its reduction against the background of treatment, a slow rate of decrease in hepatic transaminase activity against the background of treatment, a low level of antioxidant protection enzymes. The use of sex hormones during pregnancy promoted more frequent development of preeclampsia and increased the frequency of indications for cesarean delivery.

The conclusion. Patients with early manifestation of ICPW and reactivation of cholestasis after its regression on the background of treatment, low effectiveness of treatment of pruritus, and also taking drugs of sex hormones require special attention and active management in connection with an increased risk of complications of pregnancy. It is advisable to carry out dynamic monitoring of the level of BA, hepatic transaminases and antioxidant enzymes in dynamics against the backdrop of treatment with ICPW to assess the effectiveness of treatment and timely prediction of possible complications of pregnancy.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnant women, risk factors for pregnancy complications, bile acids, premature birth, preeclampsia, intrauterine fetal hypoxia, caesarean section, oxidative stress.

[✉]jusp@mail.ru

For citation: Uspenskaya Yu.B., Sheptulin A.A., Kuznetsova I.V. et al. Risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnant women. Gynecology. 2018; 20 (1): 57–61. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.57-61

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) является наиболее частым ассоциированным с беременностью заболеванием печени. В основе этого гормонозависимого состояния лежит нарушение клеточно-каналикулярного транспорта желчных кислот (ЖК) под влиянием высоких концентраций женских половых гормонов [1–3]. ВХБ развивается у генетически предрасположенных лиц, имеет склонность к рецидивированию при повторных беременностях и манифестирует преимущественно на поздних сроках беременности, когда концентрация плацентарных гормонов наиболее высока, и спонтанно разрешается после родов [4–6].

Несмотря на выраженные клинические проявления в виде интенсивного кожного зуда, доставляющего значительный дискомфорт, в целом заболевание имеет для матери прогностически благоприятное течение в связи с его полным разрешением в послеродовом периоде [7, 8]. В то же время беременные с ВХБ составляют группу риска по развитию перинатальных осложнений. Среди неблагоприятных осложнений для плода наиболее частыми являются преждевременные роды, дистресс-синдром, меконияльные воды, внутриутробная гибель плода [9]. При этом до настоящего времени вероятность развития этих осложнений точно прогнозировать не представляется возможным. Клинические проявления ВХБ нельзя считать информативными при оценке перинатальных рисков из-за их индивидуальной вариабельности. Единственным доказанным прогностическим маркером в настоящее время считаются высокие показатели уровня ЖК в сыворотке крови матери [10]. В крупном проспективном популяционном исследовании, проведенном британскими учеными, подтверждено увеличение риска внутриутробной гибели плода при тяжелой ВХБ, характеризующимся повышением сывороточной концентрации ЖК >40 мкмоль/л. Удвоение сывороточного уровня ЖК увеличивает на 200% риск внутриутробной гибели плода, на 66% – риск преждевременных родов и на 55% – риск меконияльных околоплодных вод [11]. Вместе с тем определение уровня ЖК доступно не во всех лабораториях, что указывает на необходимость поиска других информативных прогностических маркеров осложнений беременности у пациенток с ВХБ.

В связи с этим целью нашего исследования явилось определение факторов риска неблагоприятных исходов беременности при ВХБ.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 97 беременных женщин с диагнозом ВХБ. Диагноз устанавливался при увеличении уровня ЖК в сыворотке крови свыше 10 мкмоль/л. Наличие кожного зуда было необязательным признаком, так как в 27 (27,8%) наблюдениях ВХБ протекал

бессимптомно. Пациенткам проводилось лабораторное обследование, включавшее анализ биохимических маркеров повреждения печени, оценку антиоксидантного статуса с определением содержания в сыворотке крови супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГТП) и их кофакторов (селен, цинк). Выраженность кожного зуда квалифицировалась по шкале от 0 до 3 баллов. Биохимические маркеры поражения печени и выраженность кожного зуда оценивались на момент диагностирования ВХБ, через 1 и 2 нед лечения. При изучении перинатальных исходов принимались во внимание срок родов, способ родоразрешения, наличие признаков внутриутробной гипоксии плода (ВГП). Состояние новорожденных оценивалось по шкале Апгар на 1 и 5-й минуте после рождения. У матери уточнялись анамнестические параметры, данные акушерского и соматического анамнеза, срок беременности на момент возникновения ВХБ, сопутствующая акушерская патология, прием препаратов половых гормонов во время данной беременности, реактивация ВХБ во время данной беременности.

Все обследованные пациентки получали лечение урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе от 0,25 до 2 г/сут. При тяжелых случаях ВХБ или выраженном, резистентном к терапии УДХК зуде в 5 (5,15%) случаях применялись экстракорпоральные методы лечения (плазмаферез, каскадный плазмаферез). У всех пациенток начиная со срока 34 нед гестации проводился динамический контроль состояния плода (кардиотокография) 1–2 раза в неделю. Допплерография сосудов маточно-плацентарного кровотока выполнялась в 89 (91,8%) случаях, ультразвуковое исследование органов брюшной полости – у 91 (93,8%) пациентки.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 21.

Точные 95% доверительные границы к полученным частотам рассчитывались на основании биномиального распределения.

Достоверность различий средних значений числовых показателей в сравниваемых группах p_i определялась при помощи дисперсионного анализа. Ввиду относительно небольшого размера некоторых сравниваемых групп и того, что некоторые исследуемые показатели имели распределения, значительно отличающиеся от нормального, также использовались непараметрические критерии Манна–Уитни (p_2) и Колмогорова–Смирнова (p_3). Связь числовых показателей друг с другом анализировали при помощи корреляции Пирсона, ранговой корреляции Спирмена и рисунков точечного совместного распределения.

Данные представляли в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – статистическая погрешность среднего.

Различия считались достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,05$.

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей у пациенток с ВХБ, имевших преждевременные или своевременные роды							
Показатель	Пациентки с ВХБ, имевшие роды в срок (n=66)		Пациентки с ВХБ, имевшие преждевременные роды (n=31)		Достоверность различий		
	M	m	M	m	p_1	p_2	p_3
Срок беременности к моменту выявления ВХБ, нед	30,71	0,99	27,39	1,51	0,064	0,003	0,002
Длительность ВХБ к моменту постановки диагноза, нед	2,39	0,19	4,23	0,58	0,001	0,001	0,024
Выраженность кожного зуда через 2 нед лечения, баллы	0,14	0,06	0,39	0,13	0,047	0,013	0,371
Уровень ЖК исходно, мкмоль/л	28,39	1,29	42,45	7,59	0,012	0,207	0,153
Уровень ЖК через 1 нед лечения, мкмоль/л	20,56	1,21	34,39	7,24	0,01	0,078	0,101
Уровень ЩФ исходно, Ед/л	183,64	20,98	212,10	16,06	0,385	0,014	0,012
Содержание общего билирубина исходно, мкмоль/л	12,35	0,62	16,95	1,98	0,006	0,005	0,028
Содержание общего билирубина через 1 нед лечения, мкмоль/л	10,51	0,52	13,99	1,62	0,011	0,017	0,142
Содержание общего билирубина через 2 нед лечения, мкмоль/л	8,93	0,38	11,89	1,07	0,002	0,006	0,142
Содержание прямого билирубина исходно, мкмоль/л	3,23	0,10	4,59	0,56	0,001	0,115	0,022
Уровень СОД исходно, Ед/мл	188,74	5,17	166,05	3,12	0,002	0,001	0,005
Уровень ГТП исходно, Ед/л	5076,14	144,41	4676,32	183,57	0,092	0,025	0,046
Уровень селена исходно, мкг/л	89,66	4,13	82,05	3,11	0,193	0,103	0,011

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей у пациенток с ВХБ в зависимости от наличия преэклампсии

Показатель	Пациентки с ВХБ, не имевшие преэклампсию (n=74)		Пациентки с ВХБ, имевшие преэклампсию (n=23)		Достоверность различий		
	М	м	М	м	P_1	P_2	P_3
Срок беременности к моменту выявления ВХБ, нед	31,5	0,7	23,3	2,1	<0,001	0,002	<0,001
Уровень СОД, Ед/мл	184,2	4,1	159,8	3,6	0,01	0,004	0,024
Уровень ГТП, Ед/л	5107,3	124,1	4049,8	16,7	<0,001	<0,001	<0,001
Уровень цинка, мкг/л	833,2	14,1	769,8	18,1	0,051	0,035	0,024

Таблица 3. Сравнительная характеристика клиничко-лабораторных показателей у пациенток с ВХБ с наличием и отсутствием ВГП

Показатель	Пациентки с ВХБ, не осложненным ВГП (n=68)		Пациентки с ВХБ, осложненным ВГП (n=29)		Достоверность различий		
	М	м	М	м	P_1	P_2	P_3
Длительность ВХБ к моменту постановки диагноза, нед	2,9	0,3	3,5	0,3	0,314	0,028	0,213
Возраст, лет	28,9	0,6	31,5	0,9	0,022	0,024	0,076
Уровень ЖК исходно, мкмоль/л	27,9	1,6	44,5	7,6	0,003	0,001	<0,001
Уровень ЖК через 1 нед лечения, мкмоль/л	19,7	1,5	37,3	7,1	0,001	<0,001	<0,001
Уровень ЖК через 2 нед лечения, мкмоль/л	14,4	2	32,4	6,9	0,001	<0,001	<0,001
Уровень АЛТ через 1 нед лечения, Ед/л	50,5	3,9	56,9	4,4	0,345	0,054	0,050
Уровень АСТ исходно, Ед/л	46,5	3,2	53,4	4	0,221	0,033	0,020
Уровень АСТ через 1 нед лечения, Ед/л	37,9	2,3	44	3,1	0,151	0,028	0,006
Уровень АСТ через 2 нед лечения, Ед/л	29,7	0,8	35,1	2,1	0,005	0,008	0,022
Уровень ЩФ исходно, Ед/л	168	9,3	250,6	44,4	0,012	0,009	0,012
Содержание прямого билирубина исходно, мкмоль/л	3,4	0,2	4,1	0,3	0,143	0,017	0,008
Уровень СОД, Ед/мл	186	4,7	165,8	3,6	0,011	0,004	0,027
Уровень селена, мкг/л	91,1	3,5	76,4	3,2	0,016	0,003	0,005

Результаты

При оценке факторов риска неблагоприятных исходов беременности была проанализирована взаимосвязь осложнений беременности (преждевременные роды, преэклампсия, ВГП, необходимость проведения кесарева сечения в связи с развитием осложнений периода гестации) с клинико-анамнестическими и лабораторными показателями у пациенток с ВХБ. В наблюдавшейся группе пациенток преждевременные роды отмечались у 31 (31,9%) больной, ВГП – у 29 (29,9%), преэклампсия – у 23 (23,7%) человек. Из-за малого числа наблюдений (1 случай) факторы риска антенатальной гибели плода не оценивались. Необходимость в проведении кесарева сечения из-за развития осложнений беременности возникла в 40 (41,2%) случаях.

Преждевременные роды

В соответствии с современными представлениями к преждевременным родам были отнесены роды, произошедшие до 37 нед беременности.

В табл. 1 представлены клиничко-лабораторные данные пациенток с ВХБ в зависимости от наличия у них преждевременных или своевременных родов.

Как следует из приведенных в таблице данных, у пациенток, имевших преждевременные роды, ВХБ развивался на достоверно более ранних сроках гестации и имел большую длительность к моменту родов.

Среди пациенток, родивших досрочно и страдавших от кожного зуда, отмечалась его большая выраженность через 2 нед лечения УДХК, чем у пациенток, родивших в срок.

У пациенток с преждевременными родами уровень ЖК, щелочной фосфатазы (ЩФ), общего и прямого билирубина на момент постановки диагноза оказался достоверно выше, чем у женщин с доношенной беременностью. При оценке динамики биохимических показателей у пациенток, не донашивших беременность, обращало на себя внимание наличие более высокого уровня ЖК через 1 нед лечения и общего билирубина через 1 и 2 нед лечения.

Была выявлена достоверная взаимосвязь между нарушениями антиоксидантного статуса и преждевременными

родами. У пациенток с преждевременными родами концентрация антиоксидантных ферментов (СОД и ГТП) и селена была достоверно ниже, чем у женщин с доношенной беременностью.

Многоплодная беременность коррелировала с развитием преждевременных родов. Из 77 женщин с одноплодной беременностью преждевременные роды были зафиксированы в 19 (24,7% доверительный интервал – ДИ 16,6–34,4) случаях, из 20 женщин с многоплодной беременностью – в 12 (60,0% ДИ 40,8–76,9); $p=0,004$. Вместе с тем оценить значимость этого фактора у женщин с ВХБ затруднительно, поскольку многоплодная беременность является самостоятельным независимым фактором риска невынашивания беременности [12, 13].

Преэклампсия

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика клинических и лабораторных показателей у женщин с ВХБ в зависимости от наличия преэклампсии.

Согласно представленным в табл. 2 данным, преэклампсия чаще выявлялась у пациенток с ранним началом ВХБ. Была обнаружена высокодостоверная взаимосвязь между снижением уровня ферментов антиоксидантной защиты и цинка с развитием преэклампсии.

Реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения была взаимосвязана с развитием преэклампсии. Из 63 женщин без рецидива холестаза преэклампсия отмечена у 11 (17,5% ДИ 10,2–27,3), из 34 пациенток, имевших рецидив холестаза, преэклампсия развивалась у 12 (35,3% ДИ 22,2–50,5) женщин; $p=0,044$.

Прием пациентками наблюдавшейся группы во время беременности препаратов половых гормонов (эстрогены, препараты прогестерона) коррелировал с возникновением преэклампсии. Из 61 пациентки с ВХБ, принимавшей гормоны во время беременности, преэклампсия развивалась у 20 (32,8% ДИ 22,7–44,3), из 36 женщин, не принимавших гормональные препараты, преэклампсия была выявлена у 3 пациенток (8,3% ДИ 3,1–18,7); $p=0,005$.

Таблица 4. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у пациенток с ВХБ, имевших естественные роды и родоразрешение путем кесарева сечения

Показатель	Пациентки с ВХБ, имевшие естественные роды (n=57)		Пациентки с ВХБ, имевшие родоразрешение путем кесарева сечения (n=40)		Достоверность различий		
	M	m	M	m	p ₁	p ₂	p ₃
Возраст, лет	28,7	0,7	31	0,7	0,026	0,024	0,081
Срок беременности к моменту выявления ВХБ, нед	31,6	0,8	26,8	1,5	0,005	0,014	0,050
Уровень ЖК исходно, мкмоль/л	27,9	1,1	39,9	6,1	0,024	0,422	0,038
Уровень ЖК через 1 нед лечения, мкмоль/л	20	1,1	32	5,7	0,018	0,147	0,034
Уровень ЖК через 1 нед лечения, мкмоль/л	13,5	1	28,7	6	0,004	0,094	0,054
Уровень АЛТ через 1 нед лечения, Ед/л	46,6	2,6	60,6	6,2	0,025	0,074	0,115
Уровень СОД, Ед/мл	186,4	4,7	167,1	4,3	0,012	0,006	0,039
Уровень ГТП, Ед/л	5123,8	144,6	4517,7	157,4	0,012	0,003	0,013
Уровень цинка, мкг/л	843,6	16,2	779	14,3	0,013	0,011	0,039

Внутриутробная гипоксия плода

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика клинико-лабораторных данных пациенток с ВХБ, осложнившимся ВГП, и пациенток с ВХБ, не имевших этого осложнения.

Данные, суммированные в таблице, свидетельствуют о более старшем возрасте пациенток с ВХБ, осложнившимся ВГП. Кроме того, с развитием ВГП коррелировала и большая длительность течения ВХБ.

При анализе лабораторных показателей у наблюдавшихся пациенток в зависимости от наличия ВГП были обнаружены высокостатистически значимые различия между обеими группами, касавшиеся уровня ЖК на момент постановки диагноза ВХБ, через 1 и 2 нед лечения. Высокая исходная концентрация ЖК и низкая эффективность их снижения на фоне лечения были ассоциированы с ВГП.

Аналогичная закономерность была выявлена в отношении показателей аспаратаминотрансферазы (АСТ) исходно, через 1 и 2 нед лечения и исходного уровня прямого билирубина и уровня ЩФ, аланинаминотрансферазы (АЛТ) через 1 нед лечения. Развитие ВГП коррелировало с нарушениями антиоксидантного статуса. У женщин с ВХБ, осложненным ВГП, в сравнении с пациентками, не имевшими этого осложнения, отмечался достоверно более низкий уровень СОД и селена.

Наличие билиарного сладжа было ассоциировано с более частым развитием ВГП. Из 29 женщин, не имевших билиарного сладжа, ВГП была зафиксирована в 3 случаях (10,3% ДИ 3,9–22,8), из 68 женщин с ВХБ, сопровождавшимся билиарным сладжем, – у 26 (38,2% ДИ 28,0–49,3) пациенток; $p=0,004$.

Кесарево сечение

Для объективной оценки влияния ВХБ на частоту проведения кесарева сечения нами проанализированы лишь случаи беременности, в которых показанием для кесарева сечения были осложнения беременности, ассоциированные с ВХБ.

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у пациенток с естественными родами и родоразрешением путем операции кесарева сечения представлена в табл. 4.

Представленные данные указывают на достоверно более старший возраст пациенток с ВХБ, нуждавшихся в проведении кесарева сечения, в сравнении с женщинами с естественными родами.

Выявление ВХБ на более ранних сроках беременности оказалось взаимосвязано с наличием показаний к кесареву сечению.

У пациенток с показаниями к кесареву сечению уровень ЖК на момент постановки диагноза ВХБ, а также через 1 и 2 нед лечения был достоверно выше, чем у женщин с ВХБ с естественными родами.

Снижение уровня ферментов антиоксидантной защиты и цинка коррелировало с более частой необходимостью проведения кесарева сечения.

Необходимость в проведении кесарева сечения чаще отмечалась у пациенток с рецидивом холестаза после его разрешения на фоне лечения. Из 63 женщин без рецидива холестаза кесарево сечение было проведено в 21 случае (33,3% ДИ 23,3–44,7), из 34 женщин с реактивацией холестаза необходимость в оперативном родоразрешении была отмечена у 19 пациенток (55,9% ДИ 40,7–70,2); $p=0,027$.

Была обнаружена взаимосвязь между приемом препаратов половых гормонов во время беременности и наличием показаний для проведения кесарева сечения. Из 36 женщин, не принимавших препараты половых гормонов, кесарево сечение было проведено у 8 (22,2% ДИ 12,1–36,0) больных, из 61 женщины, принимавшей препараты половых гормонов, осложнения беременности, потребовавшие оперативного родоразрешения, были отмечены в 32 (52,5% ДИ 40,8–63,9) случаях; $p=0,003$.

Обсуждение

Проведенный анализ показал, что одним из наиболее значимых факторов риска развития ВГП, преждевременных родов и необходимости проведения кесарева сечения у пациенток с ВХБ является повышение уровня ЖК. Эти результаты согласуются с приведенными данными литературы о большей частоте осложнений беременности при показателях ЖК > 40 мкмоль/л [11]. Дополнительным фактором риска данных осложнений можно также считать меньшую эффективность снижения ЖК на фоне лечения препаратами УДХК. Вместе с тем неожиданным оказалось отсутствие корреляций между уровнем ЖК и развитием преэклампсии, несмотря на высокую распространенность данного осложнения в наблюдавшейся группе пациенток с ВХБ (23,7%), значительно превышавшую распространенность преэклампсии в общей популяции беременных женщин, где этот показатель составляет 1–8% [14]. Можно предположить, что в случае развития преэклампсии при ВХБ ЖК действуют как опосредованный триггер, запускающий цепь патологических процессов, приводящих в результате к развитию преэклампсии.

Корреляции повышения исходного уровня биохимических маркеров нарушения функции печени с некоторыми осложнениями беременности (содержания общего и прямого билирубина – с вероятностью развития преждевременных родов, уровня трансаминаз – с ВГП и более частой необходимостью проведения кесарева сечения) можно объяснить более выраженным повреждением печени ЖК на фоне тяжелых форм ВХБ. Однако, учитывая непостоянство изменения данных лабораторных показателей даже при тяжелых формах ВХБ [15], их информативность для прогнозирования осложнений ВХБ ограничена.

Меньшая эффективность лечения кожного зуда и его большая выраженность спустя 2 нед от начала терапии у пациенток с манифестными формами ВХБ способствуют повышению риска невынашивания беременности.

Взаимосвязь раннего начала ВХБ с развитием ВГП, преждевременных родов, преэклампсии и более частым проведе-

нием операции кесарева сечения можно объяснить длительным неблагоприятным воздействием повышенного уровня токсических ЖК на фетоплацентарную систему и плод, что приводит к декомпенсации защитных механизмов и развитию осложнений. Очевидно, подобное влияние на возникновение осложнений беременности при ВХБ (преэклампсия, необходимость в проведении кесарева сечения) оказывает и реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения.

Нарушение антиоксидантной защиты со снижением активности антиоксидантных ферментов и их кофакторов в обследованной группе пациенток было взаимосвязано с развитием ВГП, преждевременных родов, преэклампсии и наличием показаний к проведению кесарева сечения. Учитывая эти данные, можно предположить, что истощение компенсаторно-приспособительных механизмов, препятствующих развитию окислительного стресса, является одним из звеньев патогенеза развития осложнений беременности у пациенток с ВХБ.

Выводы

1. Прогностически неблагоприятными факторами риска осложнений беременности (преждевременные роды, преэклампсия, ВГП) и необходимости проведения кесарева сечения у пациенток с ВХБ являются: раннее начало и большая продолжительность ВХБ, реактивация холестаза после его регресса на фоне лечения УДХК, высокий уровень ЖК в сыворотке крови матери и низкая эффективность его снижения на фоне лечения препаратами УДХК, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (СОД, ГТП) и их кофакторов (цинк, селен), меньшая динамика снижения уровня печеночных трансаминаз на фоне лечения УДХК.
2. Недостаточная эффективность лечения кожного зуда в случае манифестных форм ВХБ коррелирует с риском развития преждевременных родов.
3. Применение препаратов половых гормонов во время беременности у больных с ВХБ способствует более частому развитию преэклампсии и повышает частоту показаний для проведения кесарева сечения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: jusp@mail.ru

Шептулин Аркадий Александрович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Гитель Евгений Павлович – канд. мед. наук, рук. Централизованной лабораторно-диагностической службы ЛГК ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Гончаренко Наталья Владимировна – зав. отд-нием патологии беременности №2 УКБ №2 Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Герасимов Андрей Николаевич – д-р физ.-мат. наук, проф., зав. каф. мед. информатики и статистики Медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Литература/References

1. Floreani A, Carderi I, Paternoster D et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (11): 1649–53.
2. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124 (1): 120–33.
3. Joshi D, James A, Quaglia A et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375 (9714): 594–605.
4. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33 (6): 1012–21.
5. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000; 9 (8): 1209–17.
6. Schneider G, Paus TC, Kullak-Ublick GA et al. Linkage between a new splicing site mutation in the MDR3 alias ABCB4 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2007; 45 (1): 150–8.
7. Pan C, Perumalswami PV. Pregnancy-related liver diseases. *Clin Liver Dis* 2011; 15 (1): 199–208.
8. Poupon R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. *Liver Int* 2005; 25 (3): 467–8.
9. Keitel V, Dröge C, Stepanow S et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z Gastroenterol* 2016; 54: 1327–33.
10. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467–74.
11. Geenes V, Chappell LC, Seed PT et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59 (4): 1482–91.
12. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371 (9606): 75–84.
13. Краснополянский ВИ, Новикова СВ, Цивцивадзе ЕБ, Жарова АА. Ведение беременности и родов при многоплодной беременности. *Альманах клин. мед.* 2015; 37: 32–40. / Krasnopol'skii VI, Novikova SV, Tsivtsivadze EB, Zharova AA. Vedenie beremennosti i rodov pri mnogoplodnoi beremennosti. *Al'manakh klin. med.* 2015; 37: 32–40. [in Russian]
14. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010; 21; 376 (9741): 631–44.
15. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008; 47 (3): 1067–76.

Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза

А.Н.Сулима^{✉1,2}, А.А.Давыдова¹, А.Н.Рыбалка¹, Д.А.Беглицэ^{1,2}, П.Н.Баскаков¹

¹Медицинская академия им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского». 295026, Россия, Симферополь, ул. Гагарина, д. 15;

²ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом №1». 295017, Россия, Симферополь, ул. Воровского, д. 8

В структуре гинекологической заболеваемости воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают второе место. Достоверно доказывается, что ВЗОМТ развиваются на фоне нарушенного иммунного равновесия, часто осложняются спаечным процессом в области малого таза.

Цель – изучить в сравнительном аспекте особенности экспрессии и распределения провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α) в ткани интактной брюшины малого таза и спайках у женщин репродуктивного возраста с ВЗОМТ и оценить эффективность предложенного способа профилактики спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В исследование вошли 100 пациенток репродуктивного возраста, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия, имеющих в анамнезе хронические ВЗОМТ и спаечный процесс в области малого таза, и 30 здоровых женщин контрольной группы.

Результаты. Наличие макрофагов, провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α в спайках брюшной полости у пациенток с ВЗОМТ свидетельствует об их внутренней инфламаторной активности. Согласно полученным данным, число пациенток без спаечного процесса в малом тазу было в 4,3 раза выше в основной группе по сравнению с группой контроля.

Заключение. Предложенная схема профилактики спаечного процесса в малом тазу с учетом патогенетической роли инфламаторных нарушений в системе адгезиогенеза позволяет снизить спайкообразование после проведенного хирургического лечения в 4,3 раза и плотность реформированных спаек – в 8 раз.

Ключевые слова: хронические заболевания органов малого таза, профилактика, лечение, спаечный процесс.

✉gsulima@yandex.ru

Для цитирования: Сулима А.Н., Давыдова А.А., Рыбалка А.Н. и др. Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2018; 20 (1): 62–67. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.62-67

The features of adhesions' prevention and treatment in patients with chronic inflammatory pelvic diseases

A.N.Sulima^{✉1,2}, A.A.Davydova¹, A.N.Rybalka¹, D.A.Beglitse^{1,2}, P.N.Baskakov¹

¹S.I.Georgievsky Medical Academy of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University. 295026, Russian Federation, Simferopol, ul. Gagarina, d. 15;

²Simferopol Clinical Maternity №1. 295017, Russian Federation, Simferopol, ul. Vorovskogo, d. 8

Pelvic inflammatory diseases (PID) are on the second place in the structure of gynecological incidence. It has been proven, that PID develops in case of disturbed immune balance and often complicated by pelvic adhesions.

Aim – to study in a comparative aspect the features of expression and distribution of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-2, IL-6 and TNF- α) in the tissue of intact pelvic peritoneum and adhesions in women of reproductive age with PID, and evaluate the effectiveness of the proposed method of prevention of pelvic adhesions at women of reproductive age.

Materials and methods. One hundred patients of reproductive age suffering from tubal and peritoneal form of infertility, who had a history of chronic PID and pelvic adhesions and thirty healthy women in the control group, were included at this study.

Results. The presence of macrophages and proinflammatory cytokines IL-1, IL-2, IL-6 and TNF- α in adhesions of the abdominal cavity in patients with PID is the evidence of their internal inflammatory activity. According to the received data, the number of patients without pelvic adhesions was 4.3 times higher in the main group compared to the control group.

Conclusion. The proposed scheme of pelvic adhesions' prevention, taking into account the pathogenic role of inflammatory disorders in the adhesiogenesis, allows to reduce the adhesion after the surgical treatment in 4.3 times and the density of the reformed adhesions in 8 times.

Key words: chronic pelvic diseases, prevention, treatment, adhesion.

✉gsulima@yandex.ru

For citation: Sulima A.N., Davydova A.A., Rybalka A.N. et al. The features of adhesions' prevention and treatment in patients with chronic inflammatory pelvic diseases. Gynecology. 2018; 20 (1): 62–67. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.62-67

Актуальность исследования

Спаечный процесс органов малого таза – одна из важнейших нерешенных проблем оперативной гинекологии [1–3]. Известно, что брюшина обладает способностью реагировать на любое раздражение: механическое, термическое или носящее воспалительный характер – спайкообразованием, биологический смысл которого – ограничить место воздействия, препятствуя распространению патологического процесса по брюшной полости [4, 5]. Но результатом этого по сути защитного механизма зачастую являются трубно-перитонеальное бесплодие, синдром тазовых болей, нарушение анатомо-топографического расположения органов малого таза с нарушением их функциональной активности.

В структуре гинекологической заболеваемости воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) зани-

мают второе место после миомы матки, поражая каждую четвертую пациентку репродуктивного возраста на планете и приводя к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе. Многочисленные исследования достоверно доказывают, что ВЗОМТ развивается на фоне нарушенного иммунного равновесия [6–10].

Трудности ведения таких пациенток связаны с чрезвычайно вариабельной клинической картиной и тяжестью течения заболевания [11, 12]. В большинстве случаев необходима разработка плана одновременного ведения больной с целью получения максимального эффекта от проводимого лечения, профилактики рецидива и повторных оперативных вмешательств [13, 14].

Приоритетность

Большинство работ по ВЗОМТ посвящено изучению цитокинов в перитонеальной жидкости, работ в литературе

по изучению цитокинов в тканях спаек нет. Определение экспрессии и исследование провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α – ФНО- α) в тканях спаек у пациенток репродуктивного возраста с ВЗОМТ может оказать существенную помощь в прогнозировании их образования и рецидива после хирургического лечения.

Цель – изучить в сравнительном аспекте особенности экспрессии и распределения провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α) в ткани интактной брюшины малого таза и спайках у женщин репродуктивного возраста с ВЗОМТ и оценить эффективность предложенного способа профилактики спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста.

Объект, методы и методология

Согласно целям и задачам в исследование были включены 100 пациенток репродуктивного возраста, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия, имеющих в анамнезе хронические ВЗОМТ и спаечный процесс в области малого таза. Пациентки были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 50 женщин до и после оперативной лапароскопии, получавших предложенный нами алгоритм профилактики и лечения; во 2-ю – 50 женщин до и после оперативной лапароскопии, которые получали общепринятые лечебно-профилактические мероприятия.

В каждой группе женщины были разделены на 2 подгруппы в зависимости от спаечного процесса, диагностированного во время проведения лапароскопии, согласно классификации аднексальных спаек Американского общества фертильности (American Fertility Society – AFS, 1988) [15]: подгруппы А составили 18 и 15 женщин соответственно со спаечным процессом в малом тазу I–II стадии распространенности; подгруппы Б составили 32 и 35 женщин соответственно со спаечным процессом в малом тазу III–IV стадии распространенности.

Эндоскопическое вмешательство было проведено с целью диагностики и верификации трубно-перитонеальной формы бесплодия.

Контрольную группу составили 30 женщин репродуктивного возраста с ненарушенной репродуктивной функцией без спаечного процесса в малом тазу, которым проводилась лапароскопическая стерилизация с целью завершения генеративной функции в соответствии с существующими нормативными документами. В анамнезе у женщин контрольной группы отсутствовали указания на перенесенные ВЗОМТ, оперативные вмешательства и эндометриоз.

Критерии исключения из групп: острые гинекологические заболевания, злокачественные заболевания женской половой сферы и опухоли яичников, наличие гормональной терапии в течение 3 мес до проведения исследования, наличие беременности и лактации в течение предыдущих 3 мес.

Общепринятые лечебно-профилактические мероприятия у пациенток со спаечным процессом органов малого таза, прооперированных лапароскопически, проводились согласно приказу Минздрава России №572н от 12.11.2012. Проводили интраоперационную антибиотикопрофилактику по общепринятым схемам. В послеоперационном периоде пациентки получали обезболивающие средства и антибиотики по показаниям. Через 6–8 ч после операции больным рекомендовали вставать с постели. Большинство пациенток выписывали домой на следующий день после операционного вмешательства. В послеоперационном периоде рекомендовали активный физический режим и давали другие рекомендации в зависимости от объема вмешательства и клинической ситуации.

Предлагаемая нами схема ведения пациенток со спаечным процессом органов малого таза, прооперированных лапароскопически, включала следующие отличия:

- Интраоперационно под конец операции проводилась санация органов малого таза 0,02% стерильным водным раствором декаметоксина с последующей аспирацией введенного раствора. Объем введенного вещества не пре-

вышал 100 мл. Около 10 мл раствора оставляли в позади-маточном пространстве.

- В раннем послеоперационном периоде применялся ферментный препарат бовгиалурунидаза азоксимер (Лонгидаз) ректально с целью профилактики и лечения спаечного процесса в связи с его способностью деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фиброзно-гранулематозных образованиях, подавлять обратную регуляторную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани, ослаблять течение острой фазы воспаления, регулировать синтез медиаторов воспаления (ИЛ-1 и ФНО- α). Учитывая преобладание распространенных форм спаечного процесса в брюшной полости у пациенток, была предложена следующая схема лечения: суппозитории по 3000 МЕ применялись ректально с 1-х суток послеоперационного периода по 1 суппозиторию 1 раз в сутки после очищения кишечника через день на ночь курсом 10 введений.

Эффективность предложенного способа профилактики спаечного процесса была изучена у 60 пациенток с III–IV стадией распространенности спаечного процесса в малом тазу (по классификации AFS) [15], которым с письменного информированного согласия была проведена second-look-лапароскопия по разным показаниям.

Лапароскопия проводилась по стандартным условиям с использованием оборудования фирмы Karl Storz по традиционной методике. Все оперативные вмешательства осуществлялись под эндотрахеальным наркозом. Объем оперативного лечения определялся интраоперационно в зависимости от хирургического диагноза. Процесс адгезиолизиса завершался проведением хромогидротубации для оценки проходимости маточных труб. Стадию спаечного процесса оценивали согласно классификации AFS [15].

Гистологическое исследование проводили по стандартной методике в лаборатории на базе кафедры патологической анатомии с секционным курсом Медицинской академии им. С.И.Георгиевского ФГБОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского» и иммуногистохимической лаборатории частного предприятия «Клиническая больница».

Каждый пациент получал подробную информацию об исследовании и давал информированное согласие на участие в нем.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили по стандартной методике с использованием серийных парафиновых срезов толщиной 4–5 мкм, размещенных на адгезивных стеклах, которые были покрыты полизином (Menzel-Glaser, Германия) и реактивами компании DAKO. ИГХ-панель включала в себя следующие антитела: CD68 (Clone PG-M1, разведение 1:50), Anti-IL1 antibody [AS5] (ab17281), Anti-IL2 antibody [EPR2780] (ab92381), Anti-IL6 antibody (ab6672), TNF- α (Clone 28401.111). Система визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнеры фирмы DAKO. В месте локализации антигена визуализировался продукт реакции коричневого цвета.

С целью контроля метода была проведена серия исследований с использованием положительных и отрицательных образцов, которые были эталонами.

С целью оценки результатов ИГХ-исследования CD68-положительных клеток использовали подсчет количества клеток в 10 полях зрения на 400-кратном увеличении микроскопа. Перечисляли на 1 мм 2 среза.

Просмотр и цифровые фотографии микропрепаратов осуществляли цифровой камерой Olympus C 5050Z, установленной на микроскопе Olympus CX-41.

Морфометрическое исследование включало подсчет клеток с помощью программы Software DP-SOFT и последующую статистическую обработку.

Для оценки результатов ИГХ-исследования провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α проводили подсчет количества положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения на 400-кратном увеличении микроскопа с учетом интенсивности окрашивания клеток.

Рис. 1. Очаговая слабовыраженная экспрессия CD68-позитивных клеток в тазовой спайке воспалительного характера. ИГХ. Ув. 400.

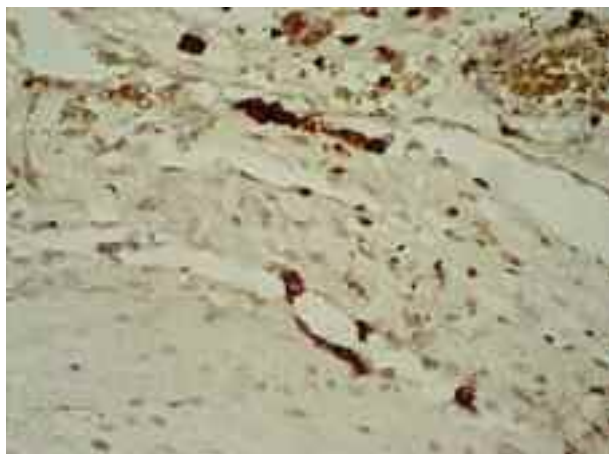


Рис. 3. Слабовыраженная экспрессия ИЛ-2 в ткани спайки воспалительного генеза. ИГХ. Ув. 100.

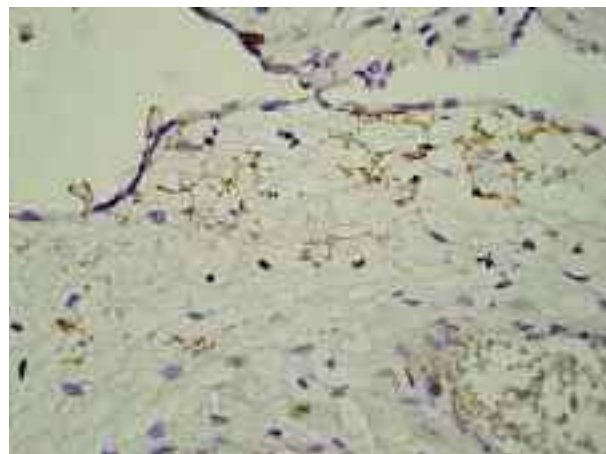


Рис. 2. Слабовыраженная экспрессия ИЛ-1 в мезотелиальных клетках спайки воспалительного генеза. ИГХ. Ув. 400.

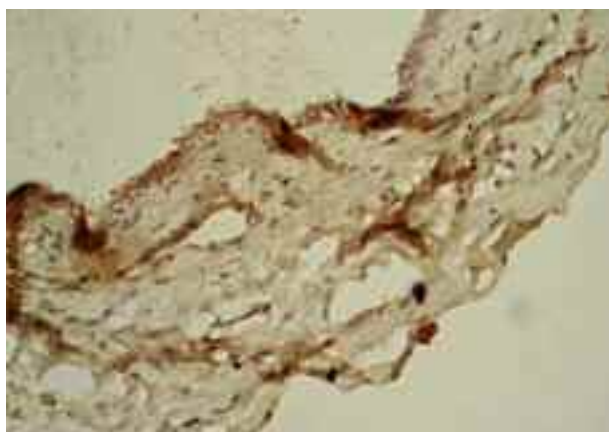


Рис. 4. Умеренно выраженная экспрессия ИЛ-6 в мезотелиальных клетках спайки воспалительного генеза. ИГХ. Ув. 400.



Интенсивность ИГХ-реакции к ИЛ оценивали в цитоплазме и мембранных структурах клеток по методу гистологического счета H-score по формуле:

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

где a – процент слабой экспрессии, b – процент умеренной экспрессии, c – процент выраженной экспрессии.

Степень выраженности экспрессии ИЛ: 0–10 баллов – отсутствие, 11–100 – слабая, 101–200 – умеренная, 201–300 – выраженная.

Исследование препаратов в проходящем свете проводили на исследовательском микроскопе Olympus CX-41 (Япония) с фотокамерой DCM 130, которая была соединена с персональным компьютером. Все микрофотографии хранятся в базе данных компьютера.

Группировку, анализ и статистическую обработку цифрового материала, полученного в результате исследований, осуществляли методами вариационного анализа. Математическую обработку и анализ полученных результатов выполняли согласно рекомендациям А.П. Минцера с использованием статистических пакетов Statistica for Windows 6.0, а также электронных таблиц Microsoft Excel 7.0, с помощью которых проводили анализ и графическое отображение полученных данных. Во время группового сравнения относительных и средних величин использован критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони (эффекты считали достоверными при $p < 0,05$, корреляционная связь оценивалась по коэффициенту Пирсона).

Основные приоритетные результаты

С целью изучения особенностей топографии спаек органов малого таза у пациенток репродуктивного возраста с

Рис. 5. Слабая экспрессия CD68-позитивных клеток в ткани париетальной брюшины здоровой женщины. ИГХ. Ув. 400.



ВЗОМТ и бесплодием проанализированы 100 протоколов операций женщин 1 и 2-й групп, которым было проведено лапароскопическое оперативное вмешательство на органах малого таза по общепринятой методике. Локализация спаек при ВЗОМТ в большинстве случаев охватывала маточные трубы: перитубарные сращения по типу «галстука» или «ремня» – 68% или в фимбриальных отделах – 34% и

яичники – периовариальные спайки от тонких пленочных и паутинных сращений до плотных фиброзных спаек в зависимости от давности и выраженности процесса, с подтягиванием яичника к заднему листку широкой связки матки (72%). В большинстве случаев (77 пациенток из 2 групп) диагностировали III–IV стадию распространенности спаечного процесса (по классификации AFS) [15].

Знание топографии тазовых спаек в зависимости от их генеза (в данном случае ВЗОМТ) позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений при проведении оперативных вмешательств на органах малого таза (введение первого троакара во время лапароскопии, пункция фолликулов и др.) у данной категории пациенток.

При ИГХ-исследовании ткани спаек, полученной у пациенток с ВЗОМТ, нами были выявлены следующие показатели ограниченного цитокинового профиля.

CD68-позитивные клетки (макрофаги) выявлялись во всех наблюдениях, что свидетельствует о динамическом характере воспалительной реакции в спайках и самоподдерживаемся течении спайкообразования. Среди макрофагов оказывались как высоко-, так и слабоактивные клетки. При этом преобладали слабоактивные клетки, и соотношение высокоактивных клеток в общем пуле составило $0,11 \pm 0,4$ в первом случае и $0,45 \pm 0,2$ – во втором (рис. 1). Столь низкое количество высокоактивных макрофагов может свидетельствовать о недостаточном иммунном ответе, что приводит к слабому очищению воспалительного очага и фибротизации ткани спаек.

У женщин, имевших в анамнезе ВЗОМТ, отмечалась слабовыраженная экспрессия ФНО- α , которая составляла $35 \pm 0,2$ балла. Положительное окрашивание проявлялось прежде всего в цитоплазме мезотелиоцитов, покрывающих спайку, реже – в лимфоидно-макрофагальных скоплениях. ИЛ-1 также определялся в малых количествах, преимущественно в цитоплазме мезотелиальных клеток, и составил $17 \pm 0,1$ балла (рис. 2).

Спайки органов малого таза воспалительного генеза также характеризовались слабой экспрессией ИЛ-2, которая составила $19 \pm 0,5$ балла. Положительное окрашивание проявлялось прежде всего в цитоплазме периваскулярно расположенных лимфоцитов и рыхлой соединительной ткани (рис. 3).

Низкая экспрессия ИЛ-2 в тканях спаек пациенток репродуктивного возраста с ВЗОМТ может свидетельствовать об изменении процесса регенерации брюшины в виде замедления процессов репарации и, как следствие, формирования спаек.

Ткани спаек у женщин, имевших в анамнезе ВЗОМТ, характеризовались слабой, реже умеренной экспрессией ИЛ-6, которая составляла $65 \pm 0,3$ балла (рис. 4).

При ИГХ-исследовании тканей париетальной брюшины у женщин контрольной группы провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α определялись в единичных клетках, что необходимо расценивать как отрицательный результат и говорит об отсутствии воспаления в брюшной полости и органах малого таза у этих женщин (рис. 5).

Спайки являются проявлением хронического воспаления. Наличие макрофагов и провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α во всех спайках брюшной полости свидетельствует об их внутренней воспалительной активности и подтверждает роль воспаления в их формировании как защитной реакции организма на травму брюшины.

Результаты исследования также свидетельствуют о том, что спайки не следует рассматривать как адинамические структуры, напротив, они являются ак-

тивными воспалительными трансплантатами, способствующими отмиранию травмированного участка брюшины. Постоянный воспалительный процесс следует рассматривать даже в зрелых спайках. В инициировании спаек важную роль играют макрофаги, в то время как провоспалительные цитокины играют важную роль в поддержании спайкообразования.

На основании собственных данных о том, что формирование тазовых спаек является следствием алытерации брюшины как начальной стадии воспалительного процесса с участием макрофагов и провоспалительных цитокинов, нами была разработана схема профилактики спаечного процесса, включающая в себя санацию органов малого таза стерильным 0,02% водным раствором декаметоксина с последующей аспирацией введенного раствора и ректальное введение в раннем послеоперационном периоде ферментного

Рис. 6. Число пациенток без спаечного процесса в малом тазу.

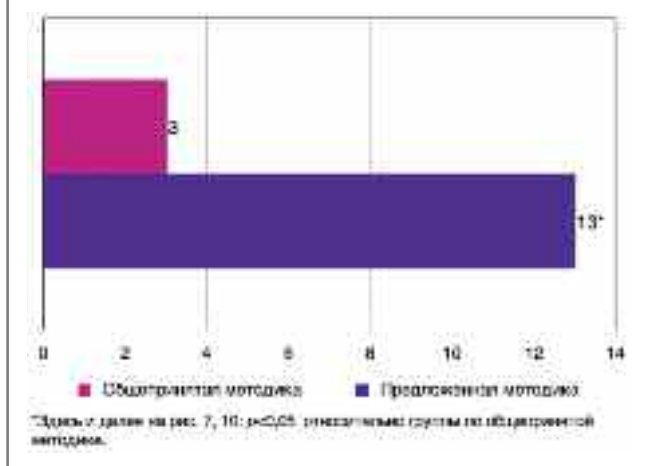
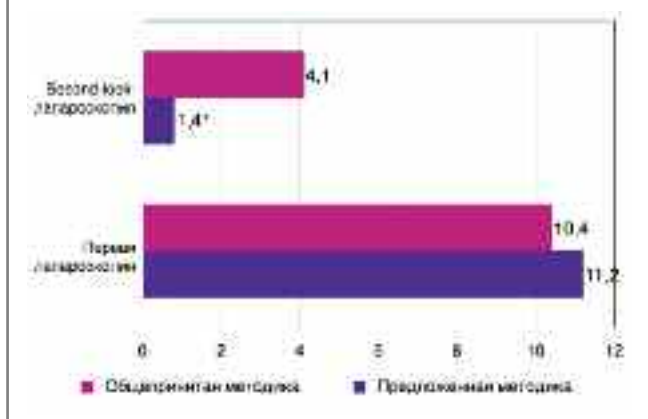


Рис. 7. Плотность послеоперационных спаек в группах (баллы).



препарата бовгиалуронидаза азоксимер по 3000 МЕ по схеме.

Эффективность предложенного способа профилактики изучена у 60 пациенток с III–IV стадией распространенности спаечного процесса в малом тазу (по классификации AFS) [15], которым провели second-look-лапароскопию по разным показаниям. Тридцати пациенткам с III–IV стадией распространенности спаечного процесса (по классификации AFS) [15] во время первой операции проводили орошение брюшной полости изотоническим физиологическим раствором согласно приказу Минздрава России №572н. С целью оценки эффективности проведенного лечения использовали шкалу балльной оценки послеоперационных спаек во время контрольной лапароскопии, предложенная А.А.Мынбаевым, 1997 [16, 17], а также морфологическое и ИГХ-исследование с определением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α) и иммунокомпетентных CD68-позитивных клеток (макрофагов) в тканях спаек органов малого таза.

Согласно полученным данным, число пациенток без спаечного процесса в малом тазу было в 4,3 раза выше в основной группе по сравнению с группой контроля (рис. 6). Плотность спаек, которая была оценена во время проведения первой лапароскопии, достоверно не отличалась у пациенток 2 групп, составив $11,2 \pm 0,4$ и $10,4 \pm 0,5$ балла соответственно. При проведении повторной лапароскопии плотность послеоперационных спаек составила $1,4 \pm 0,1$ у пациенток, получивших предложенную нами профилактику, и $4,1 \pm 0,2$ – в группе с общепринятыми лечебными мероприятиями ($p < 0,05$); рис. 7.

Динамика экспрессии иммунокомпетентных CD68-положительных клеток (макрофагов) во время морфологического исследования тканей спаек, полученных во

Рис. 8. Очаговая умеренно выраженная экспрессия CD68-позитивных клеток в тазовой спайке у пациентки С. во время первой лапароскопии. ИГХ. Ув. 100.

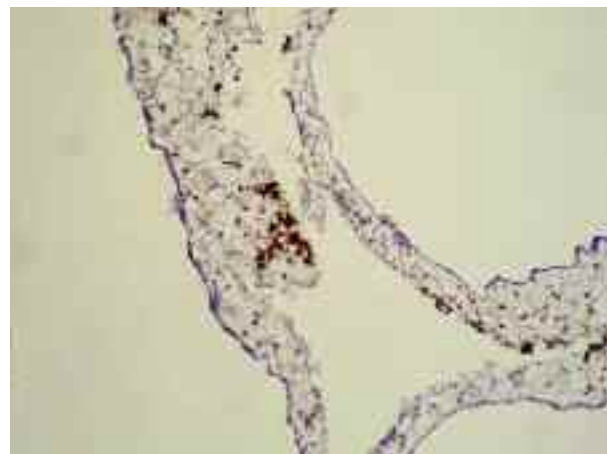


Рис. 9. Слабовыраженная экспрессия CD68-позитивных клеток в тазовой спайке при second-look-лапароскопии у той же пациентки С. после проведенной предложенной профилактики. ИГХ. Ув. 100.

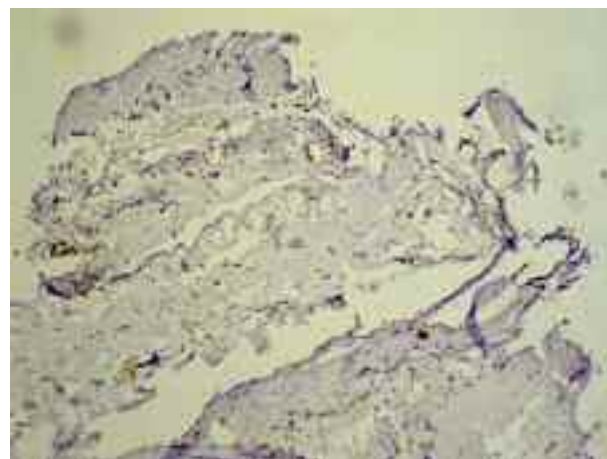
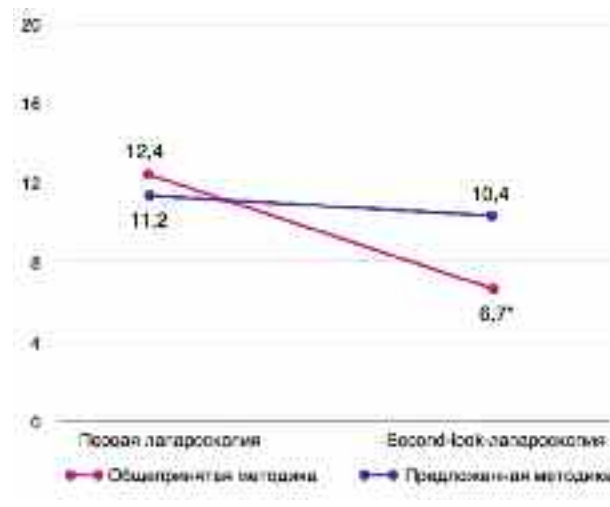


Рис. 10. Динамика экспрессии CD68-позитивных клеток в тазовых спайках в исследуемых группах.



время первой и second-look-лапароскопии, уменьшилась в 1,5 раза у пациенток, получивших предложенную нами профилактику, и в 1,1 раза – с общепринятыми лечебными мероприятиями ($p < 0,05$); рис. 8–10.

Выводы

1. Низкая экспрессия провоспалительных цитокинов в спайках при хронических ВЗОМТ свидетельствует об изменении процесса регенерации брюшины в виде замедления процессов репарации и, как следствие, формирования спаек.
2. Предложенная схема профилактики спаечного процесса в малом тазу с учетом патогенетической роли инфламаторных нарушений в системе адгезиогенеза позволяет снизить спайкообразование после проведенного хирургического лечения в 4,3 раза и плотность реформированных спаек – в 8 раз.

Практические рекомендации:

- Во время выполнения оперативных вмешательств у женщин репродуктивного возраста показано проведение предложенной схемы профилактики спаечного процесса органов малого таза и брюшной полости.
- Профилактика спаечного процесса включает в себя следующие интраоперационные мероприятия: санация органов малого таза 0,02% водным раствором декаметоксина в конце операции (100 мл) с последующей аспирацией введенного раствора и ректальное введение в раннем послеоперационном периоде ферментного препарата бовиалурионидаза азоксимер по схеме – суппозитории по 3000 МЕ с 1-х суток послеоперационного периода по 1 суппозиторию 1 раз в сутки после очищения кишечника через день на ночь курсом 10 введений.
- С целью обоснования проведения профилактики спаечного процесса у женщин репродуктивного возраста с ВЗОМТ после оперативных вмешательств на органах малого таза рекомендуется расширить стандартный набор обследования исследованиями системы провоспалительных цитокинов (определение содержания в спайках ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α), а также CD68-позитивных клеток (макрофагов) в ткани спаек. При повышении содержания проинфламаторных активаторов в 2,0 раза, что является неблагоприятным прогностическим фактором, свидетельствующим о высоком риске развития спаек, показано проведение предложенной схемы профилактики. Однако, учитывая высокий риск развития спаечного процесса в послеоперационном периоде (75,0% – по нашим собственным наблюдениям), даже при невозможности исследования системы провоспалительных цитокинов применение предложенной схемы профилактики спаечного процесса считаем необходимой частью терапии.

Литература/References

1. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д. Тазовые перитонеальные спайки: этиология, патогенез, диагностика, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / Gasparov AS, Dubinskaya E.D. Tazovye peritoneal'nye spaiki: etiologiya, patogenez, diagnostika, profilaktika. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
2. Meuleman T, Schreinemacher MH, van Goor H et al. Adhesion awareness: a nationwide survey of gynaecologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169: 353–9.

3. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. *Fertil Steril* 2013; 99 (6): 1550–5.
4. Mutsaers SE, Prêle CM, Pengelly S et al. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. *Fertil Steril* 2016; 106 (5): 1018–24.
5. Van Baal JO, van de Vijver KK, Nieuwland R et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell* 2017; 49 (1): 95–105.
6. Marshall CD, Hu MS, Leavitt T et al. Creation of Abdominal Adhesions in Mice. *J Vis Exp* 2016; 114.
7. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О. А. Послеоперационные спайки (этиология, патогенез и профилактика). М.: Медицина, 1998. / Kulakov VI, Adamian LV, Mynbaev O. A. Posleoperatsionnye spaiki (etiologiya, patogenez i profilaktika). M.: Meditsina, 1998. [in Russian]
8. Arung W, Drion P, Cheramy JP et al. Intraperitoneal adhesions after open or laparoscopic abdominal procedure: an experimental study in the rat. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 651–7.
9. Рыбалка АН, Сулима АН, Давыдова АА и др. Особенности экспрессии провоспалительных цитокинов в ткани тазовых спаек у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Juvenis Scientia*. 2016; 3: 29–31. / Rybalka AN, Sulima AN, Davydova AA, i dr. Osobennosti ekspressii provospalitel'nykh tsitokinov v tkani tazovykh spaek u zhenzhin s khronicheskimi vospalitel'nymi zabolevaniyami organov malogo taza. *Juvenis Scientia*. 2016; 3: 29–31. [in Russian]
10. Sulima A, Davydova A, Litvinov V. Proinflammatory cytokines TNF-α and IL-1 in pelvic peritoneal adhesions of various etiology at reproductive age women. 32nd Annual Meeting of ESHRE. Helsinki, July 3rd – 6th, 2016. v. 31 (Suppl. 1). Helsinki, 2016; p. 463–4.
11. Ten Broek RP, Stommel MW, Strik C et al. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383: 48–59.
12. Rocca A, Aprea G, Surfarò G et al. Prevention and treatment of peritoneal adhesions in patients affected by vascular diseases following surgery: a review of the literature. *Open Med (Wars)* 2016; 11 (1): 106–14.
13. Gornall V, Koninckx PR. Microsurgical principles and postoperative adhesions: lessons from the past. *Fertil Steril* 2016; 106 (5): 1025–31.
14. Stocks MM, Crispens MA, Ding T et al. Therapeutically Targeting the Inflammation Product in a Chimeric Model of Endometriosis-Related Surgical Adhesions. *Reprod Sci* 2017. DOI: 10.1177/1933719117698584
15. The American Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988; 49: 944–55.
16. Мынбаев О.А. Этиология, патогенез и принципы профилактики послеоперационных спаек у гинекологических больных. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. / Mynbaev OA. Etiologiya, patogenez i printsipy profilaktiki posleoperatsionnykh spaek u ginekologicheskikh bol'nykh. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1997. [in Russian]
17. Mynbaev OA, Ivanov AA, Simakov SS et al. Work of separation – A method to assess intraperitoneal adhesion and healing of parietal peritoneum in an animal model. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2017; 42: 97–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сулима Анна Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»; отделение гинекологии ГБУЗ РК СКРД №1. E-mail: gsulima@yandex.ru

Давыдова Александра Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии с секционным курсом МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского». E-mail: akzag@mail.ru

Рыбалка Анатолий Николаевич – акад. КАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского». E-mail: raa1939@yandex.ru

Беглиц Дмитрий Анатольевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»; глав. врач ГБУЗ РК СКРД №1. E-mail: 9999da@gmail.com

Баскаков Петр Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского». E-mail: petr.baskakov@gmail.com

Возможности вагинального крема, содержащего клиндамицин и бутаконазол, в уменьшении риска рецидива урогенитального кандидоза у коморбидных пациенток с бактериальным вагинозом

Г.С.Сергиенко¹, Т.В.Тазина², М.В.Жучков^{✉1,2}

¹ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер». 390046, Россия, Рязань, ул. Спортивная, д. 9;

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

Цель – изучение эффективности применения крема клиндамицина с бутаконазолом (препарат Клиндацин Б пролонг) в лечении урогенитального кандидоза в сочетании с бактериальным вагинозом (БВ) у женщин репродуктивного возраста вне беременности, исследование возможности Клиндацина Б пролонг в уменьшении риска рецидива урогенитального кандидоза у коморбидных пациенток с БВ.

Материал и методы. В исследование были включены 53 пациентки в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 31,5±9,4 года) с урогенитальным кандидозом в сочетании с БВ. Всем женщинам проводилась антибактериальная терапия препаратом Клиндацин Б пролонг по 1 дозе (5,0 г) во влагалище на ночь в течение 3 дней.

Результаты. После 3-дневной терапии Клиндацином Б пролонг достигнут 100% эффект излеченности как клинически, так и лабораторно. Далее пациентки наблюдались в течение 6 мес. Процент рецидивов составил 10,2%.

Заключение. Клиническая эффективность крема клиндамицина с бутаконазолом (препарат Клиндацин Б пролонг) при лечении урогенитального кандидоза в сочетании с БВ у женщин репродуктивного возраста вне беременности составила 89,8% при наблюдении в течение 6 мес.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, диагностика, лечение, комбинированная терапия, Клиндацин Б пролонг.

✉ misha.juchkov@gmail.com

Для цитирования: Сергиенко Г.С., Тазина Т.В., Жучков М.В. Возможности вагинального крема, содержащего клиндамицин и бутаконазол, в уменьшении риска рецидива урогенитального кандидоза у коморбидных пациенток с бактериальным вагинозом. Гинекология. 2018; 20 (1): 68–70. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.68-70

The possibilities of clindamycin and butoconazole containing vaginal cream in reducing the risk of recurrence of urogenital candidiasis in comorbid patients with bacterial vaginosis

G.S.Sergiyenko¹, T.V.Tazina², M.V.Zhuchkov^{✉1,2}

¹Ryazan State Regional Dermato-Venerological Clinic. 390046, Russian Federation, Ryazan, ul. Sportivnaia, d. 9;

²I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Riazan, ul. Vysokovol'tnaia, d. 9

Purpose – a study of the efficacy of clindamycin cream with butoconazole (Clindacin B prolong) in the treatment of urogenital candidiasis in combination with bacterial vaginosis (BV) in women of reproductive age outside of pregnancy, the study of the potential of Clindacin B prolong in reducing the risk of recurrence of urogenital candidiasis in comorbid patients with BV.

Material and methods. The study included 53 patients aged 18 to 45 years (mean age 31.5±9.4 years) with urogenital candidiasis in combination with BV. All women underwent antibacterial therapy with Clindacin B prolong at 1 dose (5.0 g) in the vagina at night for 3 days.

Results. After 3-day therapy with Clindacin B prolong, a 100% cure effect has been achieved, both clinically and laboratory-wise. Then the patients were observed for 6 months. The relapse rate was 10.2%.

The conclusion. The clinical efficacy of clindamycin cream with butoconazole (Clindacin B prolong preparation) in the treatment of urogenital candidiasis in combination with BV in women of reproductive age outside of pregnancy was 89.8% with observation for 6 months.

Key words: bacterial vaginosis, candidiasis vulvovaginitis, diagnosis, treatment, combined therapy, Clindacin B prolong.

✉ misha.juchkov@gmail.com

For citation: Sergiyenko G.S., Tazina T.V., Zhuchkov M.V. The possibilities of clindamycin and butoconazole containing vaginal cream in reducing the risk of recurrence of urogenital candidiasis in comorbid patients with bacterial vaginosis. Gynecology. 2018; 20 (1): 68–70. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.68-70

Актуальность темы

Проблема генитальной инфекции остается острой и не вполне решенной, несмотря на большой выбор антибактериальных и антимикотических препаратов широкого спектра; частота воспалительных заболеваний по-прежнему повышается [1–3].

Последнее десятилетие в структуре инфекций нижнего отдела половых путей преобладают бактериальный вагиноз (БВ) и кандидоз гениталий.

Частота БВ колеблется от 12 до 80% в зависимости от исследуемых групп женщин.

Данные заболевания неопасны для жизни женщины, но значительно ухудшают качество жизни, приводят к сексуальной дисгармонии. Одно из характерных свойств рассматриваемых заболеваний – рецидивирующее течение. Причины рецидивов инфекционных воспалительных заболеваний разнообразны: неполная санация влагалища,

низкая комплаентность пациентов, сохраняющийся или сформировавшийся на фоне терапии дисбиоз влагалища [2]. БВ рассматривается в настоящее время как одна из причин инфекционно-воспалительных осложнений после гинекологических операций, аборт, родов, является причиной самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов. Есть данные, что длительное течение БВ способствует развитию неоплазий, а также повышает риск инфекций, передаваемых половым путем.

Нормальная (индигенная) микрофлора влагалища состоит из резидентной и транзитной.

Резидентная (постоянная или автохтонная) флора доминирует по численности и составляет около 95% общего пула микроорганизмов. Она ограничена по составу видов и обеспечивает колонизационную резистентность.

Транзитная (временная, аллохтонная) флора – это малочисленная популяция, которая составляет около 3–5%

пула микроорганизмов. Видовой состав ее разнообразный, содержит потенциальные возбудители генитальных воспалительных заболеваний.

Особенностями вагинальной микроэкосистемы являются:

- строгая эстрогенная зависимость;
- многокомпонентность по видовому составу (включает более 30 видов);
- динамическая изменчивость: в разные периоды жизни и на протяжении менструального цикла может быть разной.

Для женщин репродуктивного возраста характерны следующие особенности биоценоза: общее количество микроорганизмов – 106–108 КОЕ/мл, доминируют лактобациллы – до 95% (более 10 видов, высокий процент H_2O_2 -продуцирующих лактобацилл).

Наблюдается низкая концентрация других микроорганизмов (коринебактерии, колиформные виды, стафилококки, стрептококки D- и B-групп, генитальные микоплазмы, грибы, гарднереллы, бактероиды, фузобактерии, пептококки, пептострептококки, вейлонеллы, клостридии, пропионибактерии, эубактерии, бифидобактерии и др.).

При резком снижении количества лактобацилл, в норме обеспечивающих подавление роста многих болезнетворных микроорганизмов, усиленно размножаются гарднереллы, бактероиды, пептококки и другие микробы. Развивается комплекс патологических изменений влагалищной среды, именуемый БВ.

Кандидоз – это инфекционный процесс, протекающий с участием грибов *Candida* spp.

Факторы риска генитального кандидоза и БВ по сути аналогичны. К ним относят: применение антибактериальных препаратов, преимущественно антибиотиков широкого спектра действия; гинекологические заболевания (воспалительные заболевания шейки матки и придатков составляют до 60% общей гинекологической заболеваемости, миома матки, внутренний и наружный эндометриоз, синдром поликистозных яичников и др. – до 44%); эндокринологическая патология (преимущественно сахарный диабет типа 1 и 2, заболевания щитовидной железы, протекающие с ее гипофункцией у каждой третьей пациентки) [3, 4].

Имеет определенное значение неадекватная контрацепция (химические спермициды, комбинированные гормональные контрацептивные средства с высоким содержанием эстрогенов, нарушение правил применения внутриматочной контрацепции – длительное нахождение внутриматочного контрацептива в полости матки, сохранение инфицированного *Candida* spp. контрацептива в полости матки при наличии инфекции в нижних отделах половых путей), иммунодефицитные состояния, особенно на уровне вагинального эпителия [4, 5].

Диагностика БВ основана на оценке характера вагинальных выделений

(сливкообразные, сметаноподобные, гомогенные), pH-метрии вагинального отделяемого (более 4,5), положительном тесте на летучие амины (появление специфического запаха летучих аминов при взаимодействии вагинальных выделений с 10% раствором KOH; специфичность теста – 94%), выявлении ключевых клеток при микроскопии (специфичность теста близка к 100%) – широко известные диагностические критерии Амсея. При наличии трех из четырех указанных критериев диагноз БВ следует считать подтвержденным [5]. Можно использовать в работе критерии Ньюджента, а также подсчитывать процентное содержание ключевых клеток в мазке, окрашенном по Граму.

Диагностика острого кандидоза гениталий не представляет сложности – это микроскопия патологического материала (соскобы со слизистых оболочек пораженных участков) и обна-

ружение в нативных или окрашенных по Граму препаратах дрожжевых почкующихся клеток и/или псевдомицелия и мицелия *Candida* spp. Важно помнить, что жалобы пациенток (зуд, жжение, творожистые выделения, диспареунические явления, диспареуния) и клинические проявления генитального кандидоза (отечность, гиперемия слизистых оболочек экто- и эндоцервикса, уретры, эрозии и трещины, дерматит перигенитальной области и межъягодичных складок) врачам хорошо известны, лечение может быть назначено только после лабораторного подтверждения диагноза [6].

Ранее лечение сочетанных форм генитальной инфекции проводили поэтапно (антибактериальные, а затем антимикотические препараты), что увеличивало его продолжительность. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения вульвовагинитов смешанной этиологии является при-

менение комплексных препаратов с антимикотическим и антибактериальным действием [5]. Мы оценили эффективность нового препарата Клиндацин Б пролонг (ОАО «Акрихин») в лечении обследованных больных с сочетанием кандидоза гениталий и БВ.

Материалы и методы

В исследование были включены 53 пациентки в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $31,5 \pm 9,4$ года) с урогенитальным кандидозом в сочетании с БВ, обратившихся с целью лечения и/или профилактического осмотра в гинекологическое отделение ГБУ РО ОККВД и медицинский офис ООО «Независимая лаборатория Инвитро».

Всем пациенткам после подтверждения диагноза с помощью комплексной количественной оценки микробиоценоза урогенитального тракта путем сравнения содержания конкретных представителей нормо- и условно-патогенной биоты с общей бактериальной массой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени проводилась антибактериальная терапия препаратом Клиндацин Б пролонг по 1 дозе (5,0 г) во влагалище на ночь в течение 3 дней.

Критериями включения пациенток в исследование явились исходное клинико-лабораторное подтверждение урогенитального кандидоза с БВ, возраст от 18 до 45 лет, отсутствие сопутствующей эндокринологической и соматической патологии, информированное согласие на участие в исследовании, преемственность лечения, возможность наблюдения и обследования в течение 6 мес.

Критериями исключения были беременность, грудное вскармливание, повышенная чувствительность и непереносимость компонентов препарата, сопутствующие инфекции, передаваемые половым путем.

Обследование пациенток включало клинические методы, предусматривающие анализ жалоб, анамнестических данных (частота рецидивов), гинекологический осмотр, pH-метрию влагалищной среды, аминотест. В работе были использованы бактериоскопический метод исследования: исследование мазков, окрашенных по Граму (ГБУ РО ОККВД), количественная оценка спектра условно-патогенных микроорганизмов, основанная на использовании метода ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени («Фемофлор-17»), включающая показатели:

- контроль взятия материала, общую бактериальную массу, микоплазмы [*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* (urialiticum) + parvum)], дрожжеподобные грибы (*Candida* spp.) – абсолютные значения;
- нормофлору (*Lactobacillus* spp.), факультативно-анаэробные (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), облигатно-анаэробные микроорганизмы (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp., *Leptotrichia* spp., *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp., *Corinebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*) – относительные количества генетически родственных групп микроорганизмов в общей бактериальной массе;
- идентификацию патогенов (*Mycoplasma genitalium*);
- ПЦР – для исключения хламидийной инфекции.

При микроскопическом исследовании мазков по Граму оценивали лейкоцитарную реакцию, наличие ключевых клеток (процентное содержание), мицелия и/или почкующихся форм.

Результаты

В исследование были включены женщины с частыми рецидивами урогенитального кандидоза и БВ, частота которых варьировала от 2–3 раз в год до ежемесячного. Из большой группы были отобраны пациентки, у которых в данный момент было сочетание кандидоза и БВ. В случаях

выполнения исследования содержимого влагалища, окрашенного по Граму, находили как мицелий, так и ключевые клетки. При исследовании методом «Фемофлор-17» (в режиме реального времени) облигатно-анаэробные микроорганизмы составляли основную бактериальную массу и определялись дрожжеподобные грибы в диагностически значимом титре. Из 53 пациенток из исследования исключены 4: из-за наступившей беременности – 2, как не соблюдающие алгоритм наблюдения – 2. После 3-дневной терапии Клиндацином Б пролонг достигнут 100% эффект излеченности как клинически, так и лабораторно. Далее пациентки наблюдались в течение 6 мес. Рецидивы констатированы у 5 пациенток: 3 случая БВ и 2 – урогенитального кандидоза. Процент рецидивов составил 10,2%. Нежелательных явлений при лечении препаратом Клиндацин Б пролонг не было отмечено.

Заключение

Данное исследование убедительно доказывает эффективность терапии урогенитального кандидоза в сочетании с БВ препаратом Клиндацин Б пролонг, а также значительное уменьшение риска рецидивов данной патологии. Отсутствие нежелательных явлений, короткий курс лечения, удобство введения препарата дают надежду на высокую комплаентность его применения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов (медицинская технология). М., 2011. / Ankiirskaya A.S., Murav'eva V.V. Integral'naya otsenka sostoiianiia mikrobioty vlagalishcha. Diagnostika opportunistichekikh vaginitov (meditsinskaya tekhnologiya). M., 2011. [in Russian]
2. Sobel JD, Reichman O, Misra D, Yoo W. Prognosis and Treatment of Desquamative Inflammatory Vaginitis. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 850–5.
3. Захарова Т.В. Бактериальный вагиноз и бактериальный вагинит: клинико-микробиологические варианты течения. *Вестн. новых мед. технологий*. 2008; 15 (1): 199–200. / Zakharova T.V. Bakterial'nyi vaginoz i bakterial'nyi vaginit: kliniko-mikrobiologicheskie varianty techeniya. *Vestn. novykh med. tekhnologii*. 2008; 15 (1): 199–200. [in Russian]
4. Sherrard J, Donders G, White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge. *Int J STD AIDS* 2011; 22: 421–9.
5. Chohan VH, Baeten J, Benki S et al. A prospective study of risk factors for herpes simplex virus Type 2 Acquisition among high-risk HIV-1 Sero-negative Kenyan Women. *Sex Transm Infect* 2009; 85: 489–92.
6. Российское общество акушеров-гинекологов. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Diagnostika i lechenie zabolevanii, soprovozhdaiushchikh vydeleniyami iz polovykh putei zhenshin. Klinicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
7. Волков В.Г., Бадаева А.А. Воспалительные изменения в послеродовых выделениях с бактериальным вагинозом. *Вестн. РУДН. Сер. Медицина*. 2012; 5: 113–6. / Volkov V.G., Badaeva A.A. Vospalitel'nye izmeneniia v posledakh u beremennykh s bakterial'nykh vaginozom. *Vestn. RUDN. Ser. Meditsina*. 2012; 5: 113–6. [in Russian]
8. Олина А.А. Эпидемиологические и микробиологические аспекты неспецифических инфекционных заболеваний влагалища. *Уральский мед. журн.* 2008; 8: 160–3. / Olina A.A. Epidemiologicheskie i mikrobiologicheskie aspekty nespetsificheskikh infektsionnykh zabolevanii vlagalishcha. *Ural'skii med. zhurn.* 2008; 8: 160–3. [in Russian]
9. Atasbili J, Poole C, Ndumbe PM et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a metaanalysis of published studies. *AIDS* 2008; 22: 1493–501.
10. Salameh S, Sbeth U, Shukla D. Open Early events in herpes simplex virus lifecycle with implications for an infection of lifetime. *Virol J* 2012; 6: 1–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергиенко Галина Сергеевна – врач акушер-гинеколог высшей категории ГБУ РО ОККВД

Тазина Татьяна Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ

Жучков Михаил Валерьевич – ассистент каф. сестринского дела ФГБОУ ВО РязГМУ, зам. глав. врача ГБУ РО ОККВД. E-mail: misha.juchkov@gmail.com

Диагностическая значимость маркеров воспаления в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом

Т.Э.Карапетян[✉], Н.А.Ломова, М.И.Кесова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Цель исследования – определение в отделяемом цервикального канала провоспалительных и противовоспалительных цитокинов как показателей состояния местного иммунитета у беременных с бактериальным вагинозом (БВ).

Материал и методы. В исследование были включены 45 беременных, обратившихся в ранние сроки гестации. Основную группу составили 32 беременные, у которых был верифицирован диагноз БВ, группу сравнения – 13 беременных с нормальным микробиоценозом влагалища. В слизи из цервикального канала определяли содержание провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерферон- γ , интерлейкины – ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10).

Результаты. Местный иммунитет до лечения беременных с БВ характеризовался достоверным повышением уровня про- и противовоспалительных цитокинов по отношению к их продукции у беременных с нормальным вагинальным микроценозом. После лечения БВ уровни цитокинов приближались к показателям здоровых беременных, однако уровни фактора некроза опухоли α и ИЛ-8 мало изменялись, что, возможно, объясняется низкой продукцией этих цитокинов, поскольку при вагинозе лейкоцитарная реакция в эпителиальном дожде влагалища не выражена.

Заключение. Качественные и количественные изменения в уровнях цитокинов отражают степень активации иммунокомпетентных клеток при любом патологическом процессе. Полученные в данном исследовании результаты отражают определенную автономность иммунных реакций в нижних отделах половых путей женщины.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, беременность, цитокины.

[✉]tomamed02@mail.ru

Для цитирования: Карапетян Т.Э., Ломова Н.А., Кесова М.И. Диагностическая значимость маркеров воспаления в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом. Гинекология. 2018; 20 (1): 71–74. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.71-74

Diagnostic significance of markers of inflammation in the cervical canal in pregnant women with bacterial vaginosis

T.E.Karapetian[✉], N.A.Lomova, M.I.Kesova

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The aim of the study was to determine the proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the cervical canal as indicators of the state of local immunity in pregnant women with bacterial vaginosis (BV).

Material and methods. The study included 45 pregnant women, who applied early in gestation. The main group consisted of 32 pregnant women, who had verified the diagnosis of BV, the comparison group – 13 pregnant women with normal vaginal microbiocenosis. In the mucus from the cervical canal, the content of pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor α , interferon- γ , interleukins – IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-8) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) was determined.

Results. Local immunity before treatment of pregnant women with BV was characterized by a significant increase in the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in relation to their production in pregnant women with normal vaginal microocenosis. After treatment with BV, cytokine levels were approaching those of healthy pregnant women, but the levels of tumor necrosis factor α and IL-8 changed little, which is probably due to the low production of these cytokines, since the leukocyte reaction in the epithelial vaginal locus is not expressed in vaginosis.

The conclusion. Qualitative and quantitative changes in cytokine levels reflect the degree of activation of immunocompetent cells in any pathological process. The results obtained in this study reflect a certain autonomy of immune responses in the lower sections of the female genital tract.

Key words: bacterial vaginosis, pregnancy, cytokines.

[✉]tomamed02@mail.ru

For citation: Karapetian T.E., Lomova N.A., Kesova M.I. Diagnostic significance of markers of inflammation in the cervical canal in pregnant women with bacterial vaginosis. Gynecology. 2018; 20 (1): 71–74. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.71-74

В развитии бактериального вагиноза (БВ) иммунная система играет определяющую роль. Иммунная система женских половых органов осуществляет основную линию локальной защиты от патогенов. Нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты слизистой оболочки синтезируют цитокины, секреторные иммуноглобулины и другие биологически активные молекулы. Исследование цервикальной слизи перспективно в плане поиска методов неинвазивной диагностики. Для определения биологически активных молекул в цервикальной слизи используется метод экстракции, при этом стандартизация полученных данных проводится разными методами [1–3].

Для БВ характерно отсутствие признаков воспаления, в том числе лейкоцитарной реакции. Однако наблюдаемое при БВ патологическое изменение равновесия влагалищных микроорганизмов приводит к их адгезии к слизистой

оболочке вследствие измененной рецепторной активности влагалищного эпителия. Вытеснение лактобактерий при БВ способствует формированию среды с высокой вирулентностью, что может отрицательно сказываться на развитии беременности и течении родов. Поэтому важно изучение местного иммунитета у беременных для совершенствования профилактики и лечения БВ во время беременности.

Так, сравнение эндоцервикального уровня провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8 у беременных и небеременных пациенток с БВ и одинаковым соматическим статусом в обеих группах показало, что у беременных уровень цитокинов был значительно выше, чем у небеременных, что, возможно, связано с иммунным компромиссом во время беременности [4–8]. Преобладание дисбиотических изменений в микрофлоре влагалища и

персистенция микроорганизмов в цервикальном канале у беременных с привычным невынашиванием приводят к достоверному превышению провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона- γ (ИФН- γ), ИЛ-6 над регуляторными ИЛ-4, ИЛ-10 в противоположность здоровым беременным [9].

В популяции беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке менее 34 нед при амниоцентезе исследованы внутриматочная микрофлора и цитокины ИЛ-6, ИЛ-8. Бактериальная флора в амниотической жидкости обнаружена у 25% беременных. Концентрация в водах ИЛ-6 > 0,80 нг/мл ассоциировалась с внутриматочной инфекцией и высоким риском наступления преждевременных родов в ближайшие 7 дней, а повышение концентрации ИЛ-8 указывало на роды ранее 34 нед [10]. Полученные данные сочетаются с другими аналогичными исследованиями, свидетельствующими о том, что низкие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 в цервикальном отделяемом в сроки гестации 22–34 нед, особенно уровень ИЛ-8, представляют высокий риск раннего инфекционного заболевания новорожденных. Среди других маркеров преждевременных родов исследование содержания ИЛ-6 в вагинальном отделяемом позволит идентифицировать беременных с высоким риском неонатальной инфекции и прогнозировать наступление родов ранее 34 нед гестации [11]. По некоторым данным, уровни ИЛ-1, ИЛ-6 в вагинальном отделяемом были достоверно выше у беременных с БВ [12].

Другое исследование, касающееся частоты выявления 7 провоспалительных цитокинов и полиморфизма гена Toll-подобного рецептора у беременных с наличием и отсутствием БВ при сроке гестации менее 30 нед, показало, что полиморфизм на выделенных локусах ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8 связан с изменением степени выраженности БВ при беременности [4]. Для клинических вариантов заболеваний, вызванных вагинальной оппортунистической инфекцией, необходимо использовать иммунологические факторы, которые могли бы быть объективными маркерами в оценке эффективности лечения. Поскольку цитокины являются ключевыми факторами в фазах индукции и развития иммунного ответа, то количественное определение их содержания в секреторных компонентах репродуктивного тракта имеет большое значение [13].

Целью настоящего исследования было определение в отделяемом цервикального канала провоспалительных и противовоспалительных цитокинов как показателей состояния местного иммунитета у беременных с БВ.

Материал и методы

В исследование были включены 45 беременных, обратившихся в ранние сроки гестации. Основную группу составили 32 беременные, у которых был верифицирован диагноз БВ, группу сравнения – 13 беременных с нормальным микробиоценозом влагалища. Уровень цитокинов в отделяемом цервикального канала определяли в I триместре беременности до лечения БВ, затем повторяли после лечения в 22–23 и в 33–34 нед гестации. В эти же сроки определяли содержание цитокинов в отделяемом цервикального канала и у пациенток контрольной группы.

Оценку состояния микробиоценоза влагалища проводили на основании микроскопии вагинальных мазков, окрашенных по Граму, и культурального исследования вагинального содержимого на факультативно-анаэробные бактерии, дрожжеподобные грибы, генитальные микоплазмы. Степень микробной обсемененности влагалища определяли методом секторного посева отделяемого влагалища на 5% кровяной агар, среду Сабуро и МРС. Видовую идентификацию микроорганизмов проводили общепринятыми методами.

Микробиологическая диагностика БВ при микроскопии вагинальных мазков базировалась на следующих критериях: наличие ключевых клеток; отсутствие выраженной лейкоцитарной реакции; массивное микробное обсеменение с преобладанием морфотипов облигатно-анаэробных бактерий (бактероидов, мобилункуса, фузобактерий, лептотрихий) и гарднереллы; отсутствие или выявление еди-

ничных в поле зрения грамположительных палочек морфотипа лактобактерий.

Слизь из цервикального канала брали универсальным зондом, спонж со слизью отделяли ножницами и помещали в пробирку типа Эппендорф с 1 мл буфера, содержащего 5 мм³ этилендиаминтетрауксусной кислоты, 10 мм³ трисгидроксиметиламинометана, 1% бычьего сывороточного альбумина и немедленно 0,5 мм³ ингибитора протеиназ (PM5P) в 100 мл дистиллированной воды, pH 7,4. Затем проводили экстракцию встряхиванием на вортексе в течение 1 мин. Смесь центрифугировали в течение 5 мин при 900 g и отбирали надосадочную жидкость, которую немедленно замораживали и хранили до анализа при -80°C.

В слизи цервикального канала определяли содержание провоспалительных (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) методом иммуноферментного анализа. Для проведения анализа использовали наборы фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Количественное содержание цитокинов в цервикальной слизи нормировали путем пересчета на общий белок в пробах. Определение белка в пробах проводили колориметрическим методом с помощью бициндониновой кислоты (Sigma, США).

Статистическую обработку данных проводили по общепринятым методам вариационной статистики. Значимость наблюдаемых отклонений оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Данные о содержании цитокинов в цервикальной слизи беременных в разные сроки гестации представлены в таблице.

Как видно из таблицы, имелись достоверные различия в содержании цитокинов в отделяемом цервикального канала в I триместре у беременных с БВ и у беременных с нормальным микробиоценозом влагалища: уровни как про-, так и противовоспалительных цитокинов в основной группе в 2 раза и более превышали аналогичные показатели в группе сравнения.

Анализ изменений содержания цитокинов в цервикальной слизи в группе пациенток с нормомикробиоценозом влагалища показал, что в I триместре беременности практически все исследованные цитокины количественно характеризуются минимальными значениями. Далее при отсутствии достоверных различий обнаруживаются разные тенденции в изменении содержания исследованных цитокинов в последующие триместры (за исключением ИЛ-10, уровень которого достоверно повышается в III триместре по сравнению с содержанием в I триместре). Однако, несмотря на это, очевидно, что при нормомикробиоценозе влагалища локальные иммунные реакции проявляют тенденцию к поддержанию некоторой постоянной концентрации секретируемых цитокинов в течение всего срока беременности. Это несколько отличается от картины, описываемой рядом исследователей относительно содержания этих цитокинов в крови женщин при физиологической беременности, в том числе и не осложненной БВ [1, 14]. По наблюдениям этих авторов, в крови женщин при физиологической беременности наблюдаются признаки воспалительной реакции с повышением содержания ряда цитокинов. Вероятно, это различие объясняется адекватным функционированием гистогематического барьера и, как следствие, созданием наиболее благоприятных условий для развивающейся беременности.

При обследовании женщин во II и III триместрах беременности достоверное различие в содержании цитокинов между группами отсутствовало. Исключение составили ИЛ-6 и ИЛ-2. Следует отметить, что после лечения БВ микрофлора влагалища у беременных основной группы по данным микробиологического обследования соответствовала показателям у здоровых беременных. Достоверное снижение уровня ряда цитокинов у беременных основной группы в динамике беременности, за исключением уровня ФНО- α и ИЛ-8, возможно, также связано с отсутствием выраженного воспаления слизистой влагалища при БВ,

Содержание цитокинов (нг/г белка) в отделяемом цервикального канала у беременных с нормомикроценозом влагалища и БВ (М±m)			
Цитокин	Триместр беременности	Беременные с нормомикроценозом влагалища	Беременные с БВ
ФНО-α	I	32,0±10,12 (n=12)	72,0±10,8 (n=32)*
	II	46,6±9,8 (n=11)	56,5±11,2 (n=32)
	III	30,2±7,5 (n=10)	54,7±11,4 (n=29)
ИФН-α	I	31,1±2,9 (n=13)	132,8±26,7 (n=32)*
	II	17,3±7,1 (n=11)	19,9±4,1 (n=32)**
	III	27,8±6,2 (n=10)	43,0±7,5 (n=29)**
ИЛ-6	I	367,2±15,6 (n=13)	2418,5±377,4 (n=32)*
	II	197,2±59,8 (n=11)	1023,4±154,0 (n=32)*, **
	III	121,5±39,5 (n=10)	438,2±74,8 (n=29)*, **
ИЛ-10	I	9,2±2,6 (n=13)	59,1±5,6 (n=32)*
	II	19,3±9,0 (n=11)	27,9±3,1 (n=32)**
	III	28,1±5,1 (n=10)	30,9±5,9 (n=29)
ИЛ-1	I	1273,2±131,5 (n=12)	1994,0±164,3 (n=29)*
	II	790,5±164,5 (n=11)	1068,1±132,1 (n=27)**
	III	1482,1±195,9 (n=9)	1346,2±175,4 (n=20)**
ИЛ-8	I	655,5±118,6 (n=12)	1351,6±137,8 (n=29)*
	II	858,5±117,8 (n=11)	1225,5±110,9 (n=27)
	III	1273,4±381,7 (n=9)	1682,6±222,9 (n=20)
ИЛ-2	I	6,0±4,5 (n=6)	310,4±17,0 (n=22)*
	II	6,0±0,4 (n=6)	89,4±12,3 (n=22)*, **
	III	77,3±39,4 (n=4)	28,4±7,8 (n=20)**
ИЛ-4	I	21,8±16,5 (n=6)	38,3±2,1 (n=22)*
	II	116,5±100,0 (n=6)	3,71±0,7 (n=22)**
	III	1,7±0,3 (n=4)	3,6±0,4 (n=20)**

*Средние значения показателя достоверно отличаются между группами на одинаковом сроке беременности ($p<0,05$); **средние значения во II и III триместрах достоверно отличаются от значений в I триместре внутри выделенных групп ($p<0,05$).

следствием которого могло бы быть изменение опосредуемого данными цитокинами активного синтеза адгезивных молекул и киллерной активности фагоцитирующих клеток. Известно также, что существует антагонистическое взаимодействие между ФНО-α и ИЛ-6. Повышение продукции ФНО-α в I триместре приводит к усилению выработки ИЛ-6. Однако стабильно повышенные концентрации ИЛ-6 во II и III триместрах беременности вызывают уменьшение секреции ФНО-α и, как следствие, подавление миграции лейкоцитов в ткань.

Детальный анализ динамики цитокинов по триместрам в основной группе беременных показал, что изменение содержания ИФН-γ, ИЛ-1α, ИЛ-8 и ИЛ-10 имеет следующую тенденцию: повышенное содержание в I триместре, снижение во II триместре (после лечения) и вновь повышение содержания в цервикальной слизи в III триместре беременности. Причем отмечается, что при достоверном снижении их концентрации после лечения средние значения содержания ИФН-γ, ИЛ-8, ИЛ-10, а также ИЛ-1α во II триместре беременности остаются повышенными по сравнению с аналогичными показателями в группе беременных с нормомикробиоценозом влагалища. Отсутствие достоверных различий между группами в содержании данных цитокинов дает право предположить, что изменения, вызванные патогенными микроорганизмами, а также произошедшие вследствие сдвига микроэкологических нитей в половых путях беременных, не являясь критическими для беременности, создают более высокий фоновый провоспалительный уровень. Следует отметить, что средние показатели содержания данных цитокинов в III триместре беременности в основной группе максимально приближены к значениям в группе сравнения.

Также заслуживает внимания высокий уровень в цервикальной слизи ИЛ-1α. Известно, что ИЛ-1α представляет собой трансмембранный белок, в свободной форме

он находится внутри клетки и секретируется при разных патологических состояниях. Обнаружение его в биологических жидкостях организма говорит об активации макрофагального звена иммунитета. Выявленный в данном исследовании уровень секреторной формы ИЛ-1α у беременных основной и контрольной групп свидетельствует об антигенной стимуляции бактериальными продуктами.

Особенно активно по мере увеличения срока беременности у пациенток с БВ снижались уровни ИЛ-6, ИФН-γ, ИЛ-2. В то же время обращает на себя внимание достоверное повышение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у здоровых беременных в поздние сроки гестации, что, возможно, обусловлено изменением состояния иммунной системы организма перед родами. Важным свойством ИЛ-10 является подавление активности иммунных клеток, что приводит к завершению воспалительной реакции, элиминации патогена и восстановлению структуры поврежденной ткани [15]. Высокое содержание ИЛ-10 при БВ в I триместре беременности, вероятно, связано с реализацией регуляторной функции на фоне активной продукции провоспалительных цитокинов.

Следует отметить, что из всех исследованных цитокинов особого внимания заслуживает ИЛ-6, точнее, характер изменения его содержания. Динамика его при нормомикроценозе совпадает с динамикой при БВ, однако становится очевидным его повышенное содержание у беременных с БВ во всех триместрах беременности. Известно, что ИЛ-6 вырабатывается различными клетками, в том числе децидуальными клетками и амниоцитами, и является маркером внутриутробного инфицирования [10]. Однако перinataльные исходы у женщин с БВ не отличались от таковых в контрольной группе. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов в цервикальном секрете наблюдается у

женщин с привычным невынашиванием беременности. Обнаружение выраженных отличий в содержании этого цитокина в цервикальном секрете, по нашим данным, не означает наличия внутриутробной инфекции.

Результаты, полученные при определении ИЛ-2 и ИЛ-4 в цервикальной слизи при БВ, свидетельствуют о достоверном снижении содержания обоих цитокинов после лечения с сохранением минимальных концентраций к родам. О достоверных отличиях между группами и динамике ИЛ-2 и ИЛ-4 при нормомикроценозе влагалища говорить сложно в связи с малым числом исследований этих цитокинов в данной группе беременных.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что содержание про- и противовоспалительных цитокинов в отделяемом цервикального канала у беременных с БВ достоверно выше, чем в группе сравнения, на этапе, предшествующем медикаментозному лечению. Наблюдаемая при данной патологии потеря функции влагалища проявляется в активации местного иммунитета с секрецией молекул, оказывающих аутокринное, паракринное и эндокринное влияние. Выявление данных молекул в цервикальной слизи не означает, что они активны в ней. Вероятно их опосредованное действие на клетки иммунной системы и рецепторный аппарат клеток, формирующих слизистую оболочку влагалища и эндоцервикса. При устранении защитного барьера, которым являются лактобактерии, создаются условия для несбалансированной продукции цитокинов и, как следствие, для формирования микросреды, в которой происходит изменение конечных продуктов обмена клеток, что сказывается на качестве и составе выделяемой слизи. Дисбиотические нарушения во влагалище приводят к снижению функционального резерва клеток и вследствие этого к изменению их метаболической активности. В свою очередь, изменение синтеза белка клетками эндоцервикса приводит к варьированию соотношения фракций растворимого и нерастворимого коллагена в тканях и в итоге к изменению (ухудшению) биомеханических свойств шейки матки [14].

Считается, что нарушенный баланс микрофлоры влагалища может спонтанно нормализоваться без назначения корректирующей терапии. Однако возникающее при беременности состояние иммуносупрессии, которое обуславливает иммунную толерантность матери к аллоантигенам плода, способствует активации латентной инфекции и условно-патогенной микрофлоры, присутствующей во влагалище. В большинстве случаев системные эффекты, возникающие вследствие развития восходящей инфекции, в отношении внутренних половых органов и органов малого таза не находят развития. Но развиваются локальные иммунные реакции, центральным звеном которых является цитокиновый каскад [16]. Качественные и количественные изменения в уровнях цитокинов отражают степень активации иммунокомпетентных клеток при любом патологическом процессе. Полученные в данном исследовании результаты отражают определенную автономность иммунных реакций в нижних отделах половых путей женщины.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карапетян Тамара Эдуардовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. акушерского отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: tomamed02@mail.ru

Ломова Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. акушерского отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: n-lomova@yandex.ru

Кесова Марина Исааковна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. акушерского отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: mkesova@yandex.ru

Литература/References

1. Deese J, Masson L, Miller W et al. Injectable Progestin-Only Contraception is Associated With Increased Levels of Pro-Inflammatory Cytokines in the Female Genital Tract. *Am J Reprod Immunol* 2015; 74 (4): 357–67.
2. Kesrouani A, Chalboub E, El Rassy E et al. Prediction of preterm delivery by second trimester inflammatory biomarkers in the amniotic fluid. *Cytokine* 2016; 85: 67–70.
3. Kyongo JK, Crucitti T, Menten J et al. Cross-Sectional Analysis of Selected Genital Tract Immunological Markers and Molecular Vaginal Microbiota in Sub-Saharan African Women, with Relevance to HIV Risk and Prevention. *Clin Vaccine Immunol* 2015; 22 (5): 526–38.
4. Balkus J, Agnew K, Lawler R et al. Effects of pregnancy and bacterial vaginosis on proinflammatory cytokine and secretory leukocyte protease inhibitor concentrations in vaginal secretions. *J Pregnancy* 2010; 2010: 385981.
5. Discacciati MG, Simoes JA, Silva MG et al. Microbiological characteristics and inflammatory cytokines associated with preterm labor. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283 (3): 501–8.
6. Ryckman KK, Williams SM, Krohn MA, Simhan HN. Interaction between interleukin-1 receptor 2 and Toll-like receptor 4, and cervical cytokines. *J Reprod Immunol* 2011; 90 (2): 220–6.
7. Santos-Greatti MMV, da Silva MG, Ferreira CST, Marconi C. Cervicovaginal cytokines, sialidase activity and bacterial load in reproductive-aged women with intermediate vaginal flora. *J Reprod Immunol* 2016; 118: 36–41.
8. Taylor BD, Holzman CB, Fichorova RN et al. Inflammation biomarkers in vaginal fluid and preterm delivery. *Hum Reprod* 2013; 28 (4): 942–52.
9. Tyagi V, Mustafa MD, Sharma T et al. Association of organochlorine pesticides with the mRNA expression of tumour necrosis factor- α (TNF- α) & cyclooxygenase-2 (COX-2) genes in idiopathic preterm birth. *Indian J Med Res* 2016; 143 (6): 731–8.
10. Pereira TB, Thomaz EB, Nascimento FR et al. Regulatory Cytokine Expression and Preterm Birth: Case-Control Study Nested in a Cohort. *PLoS One* 2016; 11 (8).
11. Ferreira CS, Marconi C, Parada CM et al. Bacterial vaginosis in pregnant adolescents: proinflammatory cytokine and bacterial sialidase profile. *Cross-sectional study. Sao Paulo Med J* 2015; 133 (6): 465–70.
12. Mitchell C, Fredricks D, Agnew K, Hitti J. Hydrogen Peroxide-Producing Lactobacilli Are Associated With Lower Levels of Vaginal Interleukin-1 β , Independent of Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis* 2015; 42 (7): 358–63.
13. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Adv Exp Med Biol* 2016; 902: 83–93.
14. Sanders AP, Gennings C, Svensson K et al. Bacterial and cytokine mixtures predict the length of gestation and are associated with miRNA expression in the cervix. *Epigenomics* 2017; 9 (1): 33–45.
15. Макаров О.В., Озолина Л.А., Сумеди Т.Н. Изменение показателей иммунитета у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза в I триместре. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2008; 6: 28–32. / Makarov O.V., Ozolina L.A., Sumedi T.N. *Izmenenie pokazatelei immuniteta u patsientok s nevynasbivaniem beremennosti infektsionnogo geneza v I trimestre. Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2008; 6: 28–32. [in Russian]
16. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2010. / Sidelnikova V.M., Sukhikh G.T. *Nevynasbivanie beremennosti. Rukovodstvo dlia praktikuiuscbikh vrachei*. M.: MIA, 2010. [in Russian]

Инфекции генитального тракта у женщин с верифицированной при лапароскопии патологией маточных труб и нормальными результатами лапароскопии

С.О.Дубровина[✉], О.А.Ардинцева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

Введение. Трубный и перитонеальный фактор являются важными причинами бесплодия и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Хорошо известно, что *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis* – этиологические агенты тазового воспаления, ведущего к бесплодию. Существует крайне ограниченное число публикаций о том, какие представители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), или другие микроорганизмы могут быть обнаружены в маточных трубах во время реконструктивно-пластических операций. Знания в этой области нужны для правильного подбора антибиотикотерапии во время выполнения и после операций.

Цель исследования – определение микробного пейзажа содержимого маточных труб у бесплодных пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, диагностированным во время лапароскопии, и с нормальными маточными трубами.

Материалы и методы. Были включены в исследование 22 женщины с бесплодием, 12 из них (основная группа) имели трубно-перитонеальную патологию, 10 женщин были без патологии маточных труб (контрольная группа). Средний возраст пациенток в первой группе составил 25 лет (20–29), в контрольной группе – 31 год (20–36). Для всех женщин лапароскопия была частью обследования по бесплодию. В 1-й группе были выявлены изменения маточных труб по типу фиброза, гидросальпинкса или спаек в области периапулярного или фимбриального отдела. Во время лапароскопии маточные трубы были обмыты 2–4 мл физиологического раствора непосредственно после введения лапароскопа и лапароскопических инструментов. Через боковой троакар производился забор материала из маточных труб с помощью бактериологической петли с целью осуществления бактериологического посева. Идентификация ДНК возбудителей производилась методом полимеразной цепной реакции согласно инструкции. Идентификацию и определение чувствительности выделенных культур выполняли с использованием автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 Compact 30.

Результаты. У всех женщин без идентификации ИППП и ВЗОМТ в анамнезе и с отсутствием патологии маточных труб при лапароскопии (контрольная группа) мы не нашли каких-либо микроорганизмов в маточных трубах. Мы не выявили *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* или *Trichomonas vaginalis* в маточных трубах. Однако мы обнаружили дважды *Ureaplasma urealyticum* в маточных трубах (16,7%), при этом в контрольной группе также был однократно выявлен этот микроорганизм. Принципиальным признаком сальпингита является экстенсивное ремоделирование тканей, приводящее к хроническим последствиям, таким как рубцевание и обструкция, во время которых ИППП и другие микроорганизмы элиминируются иммунной системой. В данном исследовании мы выявили дважды в маточных трубах *U. urealyticum*. Возможно, *U. urealyticum* персистирует после антибактериальной терапии и селективной элиминации основных патогенов, поскольку определенные антибиотики поражают клеточную стенку, отсутствующую у этого микроорганизма.

Ключевые слова: хламидийная инфекция, бесплодие, обследование.

[✉]S.dubrovina@gmail.com

Для цитирования: Дубровина С.О., Ардинцева О.А. Инфекции генитального тракта у женщин с верифицированной при лапароскопии патологией маточных труб и нормальными результатами лапароскопии. Гинекология. 2018; 20 (1): 75–77. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.75-77

Infections of the genital tract in women with verified laparoscopy of the pathology of the fallopian tubes and normal laparoscopic results

S.O.Dubrovina[✉], O.A.Ardintseva

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevskii, d. 29

Introduction. Pipe and peritoneal factors are important causes of infertility and inflammatory diseases of the pelvic organs (PID). It is well known that *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* are etiologic agents of pelvic inflammation leading to infertility. There is a very limited number of publications about which representatives of sexually transmitted infections (STIs) or other microorganisms can be found in the fallopian tubes during reconstructive plastic surgery. Knowledge in this area is necessary for the proper selection of antibiotic therapy during and after operations.

The purpose of our study is to determine the microbial landscape of the contents of the fallopian tubes in infertile patients with a tubal peritoneal infertility factor diagnosed during laparoscopy and normal uterine tubes.

Materials and methods. 22 women with infertility were included in the study. 12 of them (the main group) had tubal peritoneal pathology, 10 women had no pathology of the fallopian tubes (control group). The average age of patients in the first group was 25 years (20–29), in the control group – 31 years (20–36). For all women, laparoscopy was part of the infertility survey. In the 1st group, the changes in the fallopian tubes according to the type of fibrosis, hydrosalpinx or adhesions in the region of the periaampullar or fimbrial part were identified. During laparoscopy, the fallopian tubes were washed with 2–4 ml of saline immediately after laparoscopic and laparoscopic instruments. Through the lateral trocar, the material was taken from the fallopian tubes using a bacteriological loop to perform bacteriological inoculation. Identification of the DNA of the pathogens was carried out by the polymerase chain reaction method according to the instructions. Identification and sensitivity determination of the isolated cultures was performed using an automatic bacteriological analyzer Vitek 2 Compact 30.

Results. In all women without an identification of STIs and PID in the history and absence of abnormalities of the fallopian tubes in laparoscopy (control group), we did not find any microorganisms in the fallopian tubes. We did not detect *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* or *Trichomonas vaginalis* in the fallopian tubes. However, we found twice *Ureaplasma urealyticum* in the fallopian tubes (16.7%), while in the control group this microorganism was also detected once. An important feature of salpingitis is extensive tissue remodeling, leading to chronic effects, such as scarring and obstruction, during which STIs and other microorganisms are eliminated by the immune system. In this study, we identified twice in the fallopian tubes of *U. urealyticum*. Perhaps *U. urealyticum* persists after antibiotic therapy and selective elimination of the main pathogens, since certain antibiotics affect the cell wall that is absent in this microorganism.

Key words: chlamydia infection, infertility, examination.

[✉]S.dubrovina@gmail.com

For citation: Dubrovina S.O., Ardintseva O.A. Infections of the genital tract in women with verified laparoscopy of the pathology of the fallopian tubes and normal laparoscopic results. Gynecology. 2018; 20 (1): 75–77. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.75-77

Введение

Трубный и перитонеальный фактор являются важными причинами бесплодия и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) [1]. Хорошо известно, что *Neis-*

seria gonorrhoeae и *Chlamydia trachomatis* – этиологические агенты тазового воспаления, ведущего к бесплодию [2]. Мы также должны принять во внимание роль разных микоплазм во ВЗОМТ, особенно *Mycoplasma genitalium* [3]. В слу-

Результаты ПЦР-диагностики ИППП			
Женщины с патологией маточных труб		Контрольная группа	
эндоцервикс	маточные трубы	эндоцервикс	маточные трубы
–	–	<i>U. urealyticum</i>	–

чае с потенциальным бесплодием после перенесенного ВЗОМТ обычно показана лапароскопическая операция для оценки возможного поражения маточных труб и выполнения реконструктивной хирургии. До операции мы должны быть уверены в отсутствии инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) в нижних отделах генитального тракта (эндоцервиксе).

Существует крайне ограниченное число публикаций о том, какие представители ИППП или другие микроорганизмы могут быть обнаружены в маточных трубах во время реконструктивно-пластических операций [4]. Знания в этой области нужны для правильного подбора антибиотикотерапии во время выполнения и после операций.

Цель исследования – определение микробного пейзажа содержимого маточных труб у бесплодных пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, диагностированным во время лапароскопии, и с неизменными маточными трубами.

Материалы и методы

Исследование выполнялось с сентября 2017 г. Были включены в исследование 22 бесплодные женщины. Всем пациенткам для исключения трубно-перитонеального фактора бесплодия была выполнена лапароскопия.

На момент выполнения операции результаты ПЦР-диагностики ИППП в нижних отделах генитального тракта были отрицательными. У 12 из них (1-я группа) была верифицирована патология маточных труб (фиброз, гидросальпинкс, спайки в периапулярном и/или фимбриальном отделе). Ранее в анамнезе у всех пациенток 1-й группы была диагностирована хламидийная инфекция в нижних отделах генитального тракта, наличие которой подтверждено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Серологический метод исследования не проводился. Проведена антибактериальная специфическая терапия с последующим отрицательным контролем излеченности. У всех женщин во время операции диагностирован спаечный процесс 3–4-й степени согласно классификации Американского общества фертильности (1998 г.).

У 10 пациенток (контрольная группа) во время проведения лапароскопии был исключен трубно-перитонеальный фактор бесплодия.

Средний возраст пациенток в первой группе составил 25 лет (20–29), в контрольной группе – 31 год (20–36).

Критерии включения для обеих групп были следующие:

- репродуктивный возраст;
- бесплодие;
- выполнение лапароскопической операции для исключения трубно-перитонеального фактора бесплодия;
- отсутствие ИППП в нижних отделах гениталий (эндоцервиксе).

Исследование было одобрено локально-этическим комитетом. Информированное согласие было получено от каждой пациентки перед выполнением исследования.

Во время лапароскопии маточные трубы были обмыты 2–4 мл физиологического раствора непосредственно после введения лапароскопа и лапароскопических инструментов и бережного захватывания ампулярного отдела около фимбриальной порции с помощью атравматичных трубных щипцов и введения эпидурального катетера внутрь ампулярного отдела. В случае наличия гидросальпинкса производился забор непосредственно содержимого гидросальпинкса. Кроме того, через боковой троакар производился забор материала из маточных труб с помощью бактериологической петли с целью осуществления бактериологического посева.

Идентификацию и определение чувствительности выделенных культур выполняли с использованием автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 Compact 30.

ПЦР-диагностику проводили с использованием тест-систем «НПФ ДНК-Технология», Москва, Россия. В клиническом материале определяли наличие маркеров ДНК *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus* spp. Исследуемую жидкость центрифугировали в течение 10 мин при 2 тыс. об./мин. Для анализа отбирали 100 мкл клеточного осадка. ДНК выделяли сорбентным методом с использованием наборов «ДНК-сорб. В» (фирма «АмплиСенс», производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва). Амплификацию ДНК *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* и др. проводили методом ПЦР с гибридационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени на приборе ДТ-96 производства «НПФ ДНК-Технология». В каждую реакцию были включены контрольные положительный и отрицательный образцы, входящие в состав тест-систем. Результаты ПЦР оценивались прибором автоматически.

Результаты

У всех женщин без идентификации ИППП и ВЗОМТ в анамнезе и с отсутствием патологии маточных труб при лапароскопии (контрольная группа) мы не нашли каких-либо микроорганизмов в маточных трубах (см. таблицу). В основной группе все пациентки имели ВЗОМТ и данные о перенесенной хламидийной инфекции (положительные результаты ПЦР в анамнезе). У них были тяжелая патология маточных труб и выраженный спаечный процесс. В связи с отсутствием перспектив на спонтанную беременность в послеоперационном периоде им было предложено позже прибегнуть к экстракорпоральному оплодотворению. Тем не менее мы не выявили *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* или *T. vaginalis* в маточных трубах. Однако мы обнаружили дважды *U. urealyticum* в маточных трубах – 16,7% (см. таблицу), при этом в контрольной группе также был однократно выявлен этот микроорганизм.

Бактериологический результат был отрицательный у пациенток всех групп.

Обсуждение

ВЗОМТ вызывают тяжелые повреждения и спаечный процесс, поражающие маточные трубы [1–3]. Однако не все женщины, страдающие трубным бесплодием, имеют указания в анамнезе на перенесенное ВЗОМТ [4]. Очевидно, что *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* – наиболее значимые факторы трубного повреждения [5]. Тем не менее недавние исследования связали микоплазменную инфекцию с поражением труб и эндометрия [6, 7]. Есть несколько исследований, подтверждающих присутствие ИППП в маточных трубах во время лапароскопии [4]. В исследовании A.Costoya и соавт. не было найдено ИППП у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием во время операции, несмотря на присутствие *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *T. vaginalis* в эндоцервиксе. В то же время в другой группе с неизменными маточными трубами авторы нашли разные инфекции (*U. urealyticum*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* или *M. genitalium*) в маточных трубах. Более того, в шейке были представлены иные ИППП, чем в маточных трубах, или они отсутствовали вовсе. Согласно мнению авторов, отсутствие ИППП в маточных трубах у женщин с тяжелыми поражениями может быть объяснено ремоделированием трубного эпителия во время воспаления [4].

Наше исследование показало аналогичные результаты, как у цитируемых авторов, в группе с патологией труб. Мы согласны с объяснением A.Costoya и соавт. По его мнению, принципиальным признаком сальпингита является экстенсивное ремоделирование тканей, приводящее к хроническим последствиям, таким как рубцевание и обструкция, во время которых ИППП и другие микроорганизмы элимини-

руются иммунной системой. На клеточном уровне инфекция также влечет к изменениям в локальном иммунном ответе, например, в поврежденных маточных трубах благодаря *N. gonorrhoeae* происходят выраженные изменения в экспрессии уровня протеинов, вовлеченных в ответ хозяина на патоген, изменения, которые являются ключевыми для жизнедеятельности патогенов из-за их способности манипулировать иммунным ответом. В норме иммунная система женского генитального тракта имеет разные механизмы для предотвращения иммунного ответа против гамет и продуктов оплодотворения. Как факт, женский генитальный тракт имеет иммунную привилегию, которая использует FAS-L/FAS-R-систему для индуцирования апоптоза активированных лимфоцитов в генитальном тракте, предотвращая их возвращение в лимфатические узлы и участие в иммунном ответе против антигенов [8, 9].

Это наиболее приемлемое объяснение наших результатов тоже. Низкая очевидность персистенции ИППП в маточных трубах у женщин с эктопической беременностью была выявлена нами прежде. В то же время почти все пациентки имели высокий титр *C. trachomatis*-антител [10].

В настоящем мы выявили дважды *U. urealyticum* в маточных трубах. Возможно, *U. urealyticum* персистирует после антибактериальной терапии и селективной элиминации основных патогенов, поскольку определенные антибиотики поражают клеточную стенку, отсутствующую у этого микроорганизма [4].

Мы планируем исследование специфических иммуноглобулинов к *C. trachomatis* и сравнение их уровня со степенью повреждения маточных труб [11]. В настоящее время мы проводим исследования среди пациентов с хламидийной инфекцией в анамнезе с нормальными или поврежденными трубами. Поскольку клиническое течение инфекционного процесса и исход заболевания в основной группе различны, роль генетических факторов хозяина также следует учитывать при анализе полученных результатов [12].

Литература/References

1. Macular M, Wright-Schnapps TJ, Chandra A et al. A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertil Steril* 2010; 93: 16e1–0.
2. Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G et al. Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet General Reprod Biol* 2008; 140: 3–11.
3. Svenstrup HF, Fedder J, Kristofferson SE et al. *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, and tubal factor infertility – a prospective study. *Fertil Steril* 2008; 90: 513–20.
4. Costoya A, Morales F, Borda P et al. *Mycoplasmateceae* species are not found in Fallopian tubes of women with tuba-peritoneal infertility. *Braz J Infect Dis* 2012; 16 (3): 273–8.
5. CDC. Sexually transmitted diseases. Treatment guidelines. *MMWR* 2015; 64 (3): 1–140.
6. Amiriozafari N, Mirnejad R, Kazemi B et al. Comparison of polymerase chain reaction and culture for detection of genital mycoplasma in clinical samples from patients with genital infections. *Saudi Med J* 2009; 30: 1401–5.
7. Grzeško J, Elias M, Maczynska B et al. Occurrence of *Mycoplasma genitalium* in fertile and infertile women. *Fertil Steril* 2009; 91: 2376–80.
8. Höglund P, Kärre K, Klein G. The uterine cervix – a new member of the family of immunologically exceptional sites? *Cancer Immun* 2003; 3: 6.
9. Green DR, Ferguson TA. The role of Fas ligand in immune privilege. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 917–24.
10. Dubrovina S, Lesovaya V. Deoxyribonucleic acid of different sexual transmitted infections in the Fallopian tubes of patients with ectopic pregnancy. In: *Proceedings of the 13th International Symposium on Human Chlamydial Infections*. Asilomar Conference Grounds, Pacific Grove, California, June 22–27, 2014. San Francisco, 2014; p. 375–8.
11. Geisler WM, Morrison SC, Doemland ML et al. Immunoglobulin-specific responses to *Chlamydia elementary bodies* in individuals with and at risk for genital *Chlamydial* infection. *J Infect Dis* 2012; 206 (12): 1836–43.
12. Brankovic I, van Ess EF, Noz MP et al. NOD1 in contrast to NOD2 functional polymorphism influence *Chlamydia trachomatis* infection and the risk of tubal factor infertility. *Pathog Dis* 2015; 73 (1): 1–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: S.dubrovina@gmail.com

Ардинцева Оксана Александровна – аспирант ФГБОУ ВО РостГМУ

Структурные изменения в тканях матки после эмболизации маточных артерий у больных лейомиомой, осложненной маточным кровотечением

Г.П.Титова¹, М.М.Дамиров^{✉1}, Л.С.Коков^{1,2}, О.Н.Олейникова¹, Г.Е.Белозеров¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы. 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Лейомиома матки (ЛМ) нередко осложняется развитием маточного кровотечения. В urgentной гинекологии для выполнения эндоваскулярного гемостаза применяется эмболизация маточных артерий (ЭМА). Выполнение ЭМА позволяет прекратить и/или значительно уменьшить интенсивность кровотечения и подготовить больную для хирургического вмешательства. Вместе с тем остаются неизученными морфологические изменения, возникающие в тканях матки у оперированных больных ЛМ после выполнения ЭМА.

Цель – изучить особенности патоморфологических изменений в опухолях и тканях матки у оперированных больных ЛМ, осложненной маточным кровотечением, после выполнения ЭМА.

Материал и методы. Проанализированы результаты морфологических изменений, возникающих в опухолях и тканях матки у 39 оперированных больных ЛМ, которым для остановки маточного кровотечения применяли ЭМА.

Результаты. После применения разных видов эмболизирующих средств при макроскопическом изучении матки были выявлены признаки ишемии ее тканей, причем наиболее выраженные нарушения определяли в узлах ЛМ. Морфологически установлено, что ЭМА микроэмболами приводила к окклюзии сосудов с нарастающим тромбозом в их дистальных отделах. ЭМА спиралью не сопровождалась окклюзией артерий и приводила к маломасштабным некрозам опухоли с полной регенерацией эндометрия.

Выводы. Результаты морфологического исследования показали, что после выполнения ЭМА миоматозные узлы подвергались дистрофическим, некробиотическим и некротическим изменениям. В зависимости от характера окклюзии маточных артерий развивались разные варианты некроза (масштаб и завершенность процесса) опухолевой ткани, который носил асептический характер.

Ключевые слова: лейомиома матки, маточное кровотечение, эмболизация маточных артерий, морфологическое исследование.

✉ damirov@inbox.ru

Для цитирования: Титова Г.П., Дамиров М.М., Коков Л.С. и др. Структурные изменения в тканях матки после эмболизации маточных артерий у больных лейомиомой, осложненной маточным кровотечением. Гинекология. 2018; 20 (1): 78–82. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.78-82

Structural changes in uterine tissues after uterine artery embolization in patients with leiomyoma complicated by uterine bleeding

G.P.Titova¹, M.M.Damirov^{✉1}, L.S.Kokov^{1,2}, O.N.Oleynikova¹, G.E.Belozеров¹

¹N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow. 129090, Russian Federation, Moscow, B. Sukharevskaya pl., d. 3;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Uterine leiomyoma (UL) is often complicated by the development of uterine bleeding. In urgent gynecology for the implementation of endovascular hemostasis, uterine artery embolization (UAE) is used. Performing UAE allows to stop and/or significantly reduce the intensity of bleeding and prepare a patient for surgical intervention. At the same time, the morphological changes that occur in uterine tissues in operated UL patients after performing the UAE are not studied.

The aim was to study the peculiarities of pathomorphological changes in uterine tumors and tissues in operated UL patients complicated by uterine bleeding after performing UAE.

Material and methods. The results of morphological changes appearing in tumors and tissues of the uterus in 39 operated UL patients, who were used for stopping uterine bleeding, were analyzed.

Results. After applying different types of embolizing agents in macroscopic study of the uterus, signs of ischemia of its tissues were revealed, and the most pronounced disorders were detected in the UL nodes. Morphologically it was established that UAE microemboli resulted in vessel occlusion with increasing thrombosis in their distal sections. UAE was not accompanied by occlusion of the arteries and resulted in small-scale necrosis of the tumor with complete regeneration of the endometrium.

Conclusions. The results of the morphological study showed that after the UAE was performed, the myomatous nodes underwent dystrophic, necrobiotic and necrotic changes. Depending on the nature of occlusion of the uterine arteries, various variants of necrosis (scale and completeness of the process) developed in the tumor tissue, which was aseptic in nature.

Key words: uterine leiomyoma, uterine bleeding, embolization of uterine arteries, morphological study.

✉ damirov@inbox.ru

For citation: Titova G.P., Damirov M.M., Kokov L.S. et al. Structural changes in uterine tissues after uterine artery embolization in patients with leiomyoma complicated by uterine bleeding. Gynecology. 2018; 20 (1): 78–82. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.78-82

Введение

Доброкачественная опухоль матки – лейомиома матки (ЛМ) [1–4] встречается у 39–52% женщин старше 35 лет. Эта патология занимает 2-е место в структуре гинекологической заболеваемости [5–8]. Следует отметить, что ЛМ нередко осложняется развитием маточного кровотечения, интенсивность кровотечения является одним из важнейших факторов, определяющих необходимость оказания экстренной медицинской помощи [9–11]. Традиционно применяемые методы остановки маточных кровотечений не всегда приводят к желаемому результату

[1, 4, 5]. В связи с этим наиболее распространенным методом лечения ЛМ, осложнившейся развитием маточного кровотечения, является хирургическое удаление матки (тотальная или субтотальная гистерэктомия) [5, 10, 12]. Больные ЛМ составляют основной контингент гинекологических хирургических стационаров, где им производится от 41 до 74% от числа всех выполненных оперативных вмешательств [2, 5, 9].

В последние годы для лечения ЛМ применяется миниинвазивный метод – эмболизация маточных артерий (ЭМА) [13–15]. В urgentной гинекологии этот метод преимуще-

Рис. 1. Некроз с геморрагическим пропитыванием периферических отделов узла лейомиомы. Макропрепарат субсерозного узла ЛМ (размер 20х17х18 см).



ственно используется для проведения эндоваскулярного гемостаза у больных ЛМ, осложненной маточным кровотечением [16–18].

В клинической практике для более точной диагностики ЛМ применяют дополнительные инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, гистероскопия и др.) [5, 19, 20]. Самым достоверным методом диагностики ЛМ является морфологическое исследование на основании детальной макроскопической оценки удаленного органа и при его микроскопическом исследовании [1, 21–23]. Дополнительные неинвазивные методы инструментальной диагностики, на которые ориентируются клиницисты, сопоставляют получаемые данные с результатами гистологического исследования. Однако до настоящего времени остаются неизученными морфологические изменения, возникающие в тканях матки у оперированных больных ЛМ после выполнения ЭМА. Анализ этих результатов может позволить клиницистам разрабатывать дифференцированный подход к оптимальным методам лечения у больных ЛМ с маточным кровотечением.

Цель исследования – изучить микроскопические особенности патоморфологических изменений в опухолях и тканях матки у оперированных больных ЛМ, осложненной маточным кровотечением, после выполнения рентгеноэндоваскулярной окклюзии маточных артерий разными эмболизующими средствами, для оптимизации лечебной тактики при оказании экстренной медицинской помощи.

Материалы и методы

Проведено морфологическое исследование тканей матки и узлов миомы у 39 больных ЛМ (средний возраст $42,7 \pm 3,96$ года), оперированных по поводу ЛМ, осложненной развитием маточного кровотечения. У наблюдаемой группы больных размеры ЛМ соответствовали от 13 до 28-й недели беременности.

Все больные поступили в Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского по поводу ЛМ, осложненной развитием маточного кровотечения. У всех больных была диагностирована анемия разной степени тяжести: легкой (концентрация гемоглобина – Hb от 110 до 90 г/л), средней (концентрация Hb от 90 до 70 г/л) и тяжелой (концентрация Hb менее 70 г/л) [24]. Следует отметить, что у большинства больных значительно чаще диагностировали наличие постгеморрагической анемии средней (17–43,6%) и тяжелой (13–33,3%) степени тяжести, тогда как легкая степень анемии была у 9 (23,1%) женщин.

Всем больным было показано оперативное лечение. Однако, принимая во внимание состояние больных, обусловленное развитием разной степени выраженности постгеморрагической анемии, наличием сопутствующей экстра-

генитальной патологии, оперативные вмешательства представляли высокий анестезиологический и хирургический риск. Это явилось показанием для проведения предоперационной подготовки, включающей в себя выполнение эндоваскулярного гемостаза для остановки маточного кровотечения методом ЭМА. ЭМА проводили в экстренном и/или экстренно-отсроченном порядке. Выполнение ЭМА как гемостатического метода в алгоритме ургентной терапии маточных кровотечений позволило прекратить и/или значительно уменьшить интенсивность кровотечения. На этом фоне была проведена комплексная инфузионно-трансфузионная терапия для подготовки больных к выполнению хирургического лечения. Длительность предоперационной подготовки зависела от тяжести состояния больных, выраженности постгеморрагической анемии. Оперативное вмешательство проводили в разные сроки постэмболизационного периода в зависимости от клинических данных.

Метод выполнения ЭМА

При проведении ЭМА применяли односторонний трансфеморальный доступ [17]. Исследования выполняли на ангиографической установке GE Advantx (США) и Siemens Artis (Германия). ЭМА проводили по стандартной методике Сельдингера. Для выполнения ЭМА использовали следующие эмболизующие средства: частицы поливинилалкоголя – ПВА (300–500 мкм), окклюзирующие спирали (фирмы COOK). Так, у 21 больной в качестве эмболизующего вещества применялись частицы ПВА. ЭМА окклюзирующими спиралями была выполнена у 7 пациенток. У 11 больных ЭМА проводили сочетанным применением окклюзирующих спиралей и ПВА в связи с выраженными анатомическими особенностями маточных артерий. При проведении ЭМА осложнений не было ни у одной больной.

Морфологические исследования структурных изменений в тканях матки и узлах миомы проводили в соответствии с общепринятыми критериями [21–23]. Проведена детальная оценка изменений в узлах ЛМ, миометрии, эндометрии, маточных артериях и их ветвях, возникающих после применения разных видов эмболизующих средств у 39 больных. При макроскопическом исследовании операционного материала в каждом наблюдении были изучены и описаны изменения в узлах опухоли, миометрия, эндометрия, маточных артериях и их ветвях, вскрытие которых проводили по ребру матки с обеих сторон. После макроскопического исследования проводили гистологическое и гистохимическое исследования лежащих узлов опухоли, ткани миометрия и эндометрия. При морфологическом исследовании применяли следующие окраски парафиновых срезов: обзорная – гематоксилином и эозином, на эластину – орсеином по Вейгерту; на особенности изменений соединительной и мышечной ткани – окраски по Lei и MSB [25].

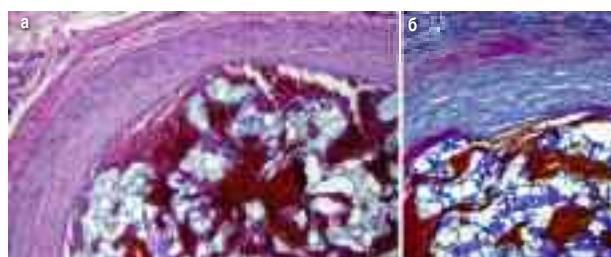
Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программных пакетов Excel MS Office Professional и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Установлено, что при макроскопическом исследовании миоматозные узлы имели разную локализацию и их диагностировали в разных слоях миометрия. У всех больных определяли мультицентрический характер роста узлов ЛМ с преимущественно интерстициальной его локализацией. По отношению к оси матки наиболее часто диагностировали корпоральное расположение опухоли (36–92,3%), тогда как корпорально-истмическая локализация была у 3 (7,7%) больных.

При макроскопическом изучении препаратов матки после применения разных видов эмболизующих средств были выявлены признаки ишемии ее тканей, причем наиболее выраженные нарушения определяли в узлах ЛМ. Ишемические изменения в узлах ЛМ и в ткани эндометрия проявлялись дистрофическими, некробиотическими и очаговыми некротическими изменениями и не сопровождалась развитием демаркационного воспаления (рис. 1).

Рис. 2. Морфология артерий через 1–2 сут после эмболизации микроэмболами ПБА, окклюзия просвета микроэмболами губчатой структуры со скоплением крови между ними (окраска гематоксилином и эозином и MSB, $\times 40$ и 100).



При макроскопическом исследовании прицельно изучали маточные артерии, вскрытие которых проводили по ребру матки с обеих сторон. В случаях эмболизации сосудов окклюзирующими спиралями отмечали, что при их применении не диагностировали развитие тромбов в просвете артерий. Только в одном наблюдении был обнаружен пристеночный красный тромб в просвете маточной артерии, который располагался дистальнее спирали.

На поперечных срезах макроскопически просветы артерий были полуспавшимися, без содержимого в них. При гистологическом исследовании после эмболизации спиралями во всех наблюдениях определяли сохранение просвета маточных артерий. Основной ствол маточных артерий имел широкий просвет, несколько утолщенную интиму, четкую локализацию расправленной эластической мембраны, отмечали дистрофические изменения гладкомышечных клеток мышечного слоя. Просветы крупных ветвей маточных артерий были резко сужены за счет утолщения и подушкообразного пролабирования интимы. На поперечных срезах выявляли фестончатость внутренней эластической мембраны с сетчатым расположением эластических волокон и феномен «гиперэластоза» интимы сосудов. Диагностированные морфологические изменения в стенке маточных артерий и ее крупных ветвей свидетельствовали о прекращении в них кровотока при введении в просвет сосуда эмболизирующих средств.

Дистрофические изменения гладкомышечных клеток интимы артерии проявлялись перинуклеарным отеком и фуксинофилией цитоплазмы (при специальной окраске срезов по методу MSB). Проявление фуксинофилии цитоплазмы гладкомышечных клеток указывало на нарушение сократительной способности миоцитов, что, скорее всего, являлось проявлением постишемических нарушений. Следует отметить, что во всех слоях стенки артерии отсутствовали воспалительные изменения.

После выполнения рентгеноэндоваскулярной окклюзии маточных артерий опухоли вне зависимости от локализации узлов подвергались дистрофическим, некробиотическим и некротическим изменениям. В миоматозных узлах преобладали очаги завершеного некроза с зоной отграничения его от окружающей жизнеспособной ткани опухоли. Пограничные зоны были представлены грануляционной тканью с вращением капилляров в зону некроза с диффузной макрофагальной инфильтрацией. При интерстициально-субмукозной локализации узлов некрозу подвергались периферические отделы опухоли, тогда как у основания сохранялась жизнеспособная ткань.

ЭМА окклюзирующими спиралями в первую очередь приводила к ишемии интерстициально-субмукозных и интерстициально-субсерозных узлов на широком основании. В очагах деструкции опухоли отсутствовали воспалительные изменения. Демаркационное асептическое воспаление в миометрии возникало только в случаях крупномасштабных некрозов опухоли. Организация очагов некроза опухоли с замещением ее соединительной тканью способствовала уменьшению объема опухоли.

Эндометрий во всех случаях ЭМА спиралями на 5–7-е сутки был представлен регенерирующими тканями, с плотной цитогенной стромой, узкими просветами трубчатых желез с истонченным слоем эпителия.

Рис. 3. Морфология артерий через 7–10 сут после ЭМА микроэмболами: а, б – сформированный смешанный тромб на микроэмболах, окклюзирующий просвет сосуда; в – тромб вокруг микроэмболов; г – воспалительная лейкоцитарная инфильтрация интимы (а, в, г – окраска гематоксилином и эозином; б – окраска по MSB; а, в – $\times 40$; б, г – $\times 200$).

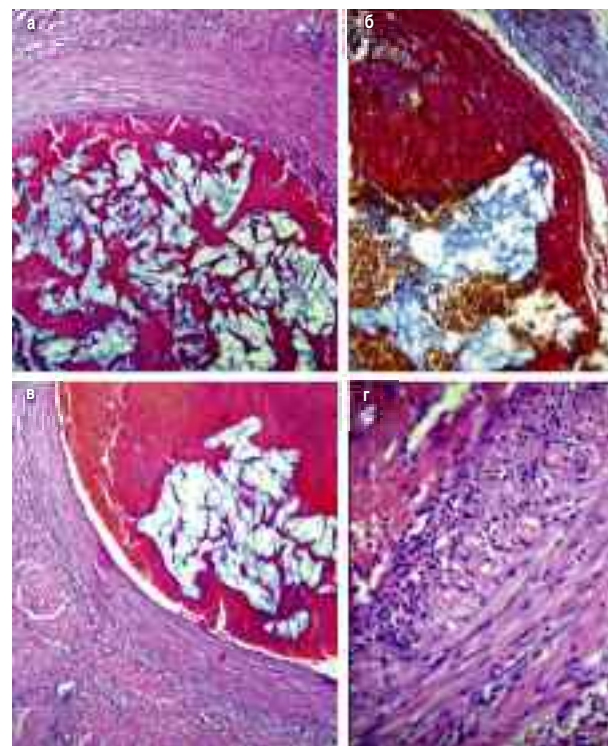
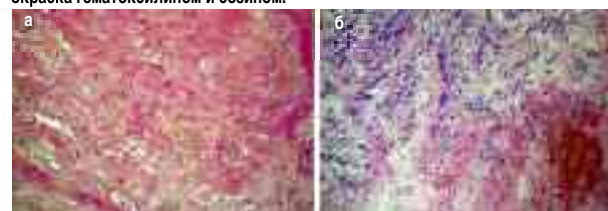


Рис. 4. Гистологические изменения в опухоли через 7–10 сут после ЭМА микроэмболами ($\times 100$): а – завершённый некроз лейомиомы, окраска по Ли; б – некроз с геморрагическим пропитыванием на границе некробиоза ткани опухоли, окраска гематоксилином и эозином.



У большинства наблюдаемых больных проводили рентгеноэндоваскулярную окклюзию маточных артерий частями ПБА. Следует отметить, что при их применении диагностировали несколько иные механизмы остановки маточного кровотока, чем при использовании окклюзирующих спиралей.

В случаях применения для ЭМА микроэмболов (ПБА) макроскопическое исследование показало наличие в просвете маточных артерий и их ветвей эмболизирующего средства, напоминающего тромбы. Гистологическое исследование подтвердило наличие в широких просветах артерий микроэмболов губчатого вида с формированием красных тромбов между их ячейками в пустотах (рис. 2). Стенка артерий была несколько истончена, а эластическая мембрана выпрямлена. Адвентиция артерий была разрыхлена и инфильтрирована клетками воспалительного инфильтрата.

При морфологическом исследовании было диагностировано, что во всех наблюдениях просвет маточных артерий и их ветвей был полностью выполнен эмболизирующим средством (ПБА) губчатого вида с формированием красных тромбов между их ячейками в пустотах. В случаях тугого заполнения просветов сосудов эмболизирующим веществом дистальнее на нем формировались тромбы (рис. 3, а–в). Стенка артерий была несколько истончена, а

эластическая мембрана выпрямлена. Адвентиция артерий была разрыхлена и инфильтрирована клетками воспалительного инфильтрата. На отдельных участках сегментарные лейкоциты мигрировали в мышечный слой и интиму сосуда, подтверждая наличие реактивного воспаления на эмболизирующее средство и некробиотические изменения миоцитов (рис. 3, г).

При введении микроэмболов (ПВА) происходит замедление кровотока по системе маточных артерий. Они туго заполняют просвет артерий с последующим развитием тромба на микроэмболах и в просвете сосуда дистальнее основной массы эмболизирующего вещества. ЭМА микроэмболами на длительный срок приводят к прекращению кровотока по системе маточных артерий, ишемии стенки самих сосудов и тканей кровоснабжения. Уменьшение притока артериальной крови к матке в первую очередь приводит к ишемии органа с развитием некробиотических и некротических изменений в тканях лейомиомы и в меньшей степени – в миометрии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в зависимости от характера окклюзии маточных артерий (микроэмболы, окклюзирующие спирали) развиваются разные варианты некроза (масштаб и завершенность процесса) опухолевой ткани, который носит асептический характер.

Клинически полученный эффект гемостаза у больных ЛМ с маточным кровотечением после выполнения ЭМА в зависимости от использования эмболизирующих средств морфологически имел определенные различия. Так, при применении окклюзирующих спиралей в узлах ЛМ и в ткани миометрия отмечали признаки отека, очаговых кровоизлияний при сохранении розового цвета и волокнистого строения опухолевой ткани. Только в краевых отделах интерстициально-субмукозных и интерстициально-субсерозных узлов выявляли участки некроза в виде тусклых зон со стертым строением и геморрагическим пропитыванием. Гистологическое изучение выявило сохранение разнонаправленного волокнистого строения ЛМ с включением участков фиброза ткани. В узлах ЛМ определяли полнокровие отдельных венозных сосудов, периваскулярный отек и разномасштабные участки некробиотических изменений миоцитов (в виде пикноза их ядер). При этом ядра приобретали удлинённую форму, отличались интенсивно плотно расположенным хроматином, а волокна формировали решетчатые структуры. В очагах некроза опухоли определяли только единичные фибробласты и полнокровные сосуды с некрозом стенки. Эндометрий, выстилающий интерстициально-субмукозные узлы, как правило, был резко истончен, представлен базальными структурами за счет нарушения его целостности, возникшей в результате некроза и отторжения его поверхностных отделов. При изучении эндометрия вне зон опухоли было обнаружено полное сохранение его структуры при наличии в нем малокровных сосудов.

При сочетании использовании микроэмболов и эмболизирующих спиралей при морфологическом исследовании диагностировали окклюзию просвета маточных артерий и ее ветвей, выраженную ишемию и некроз тканей опухоли. В исходе ишемии после ЭМА во всех случаях некробиотических и некротических изменений тканей опухоли не развивалось воспаление в очагах тканевой деструкции. В данных наблюдениях прослеживался некроз ткани эндометрия, выстилающего поверхность узлов. При макроскопическом исследовании эндометрий имел тусклый вид, серый цвет, крошащуюся консистенцию.

Отличительной особенностью структурных изменений в узлах опухоли и миометрия явились большие масштабы некроза в этих областях матки с характерным геморрагическим пропитыванием некротизированных тканей. Гистологически это картина завершенного некроза ткани опухоли с выраженным эритростазом в капиллярах, венулах и наличием периваскулярных, стромальных кровоизлияний. Эритроциты в просвете сосудов и в строме опухоли отличались полным или частичным гемолизом, что указывало на определенную давность их развития. Следует отметить, что при этом отсутствовали четкие границы некроза. Как правило, вокруг очагов повреждения в узлах лейо-

миомы отсутствовали признаки демаркационного воспаления. Только на отдельных участках перифокального воспаления с зонами некроза встречались сосуды с признаками эритростаза и эритродиapedеза в периваскулярное пространство. В перифокальных зонах некроза отсутствовали признаки демаркации и преобладали признаки некробиоза, указывающие на прогрессирование деструкции (рис. 4).

Морфологическое исследование операционного материала показало, что ЭМА микроэмболами приводила к окклюзии сосудов с нарастающим тромбозом в их дистальных отделах. При этом в узлах ЛМ возникали разномасштабные некрозы, как с зонами отторжения, так и без них. Во всех случаях некротических изменений в опухоли отсутствовали признаки воспаления. ЭМА спиралью не сопровождалась окклюзией артерий и приводила к маломасштабным некрозам опухоли с полной регенерацией эндометрия. Эндометрий вне зон опухоли оставался с сохраненной структурой строения, тогда как в эндометрии, выстилающем субмукозные узлы, были выявлены очаги некроза.

Таким образом, результаты проведенного морфологического исследования структурных изменений в тканях матки и узлах ЛМ после выполнения ЭМА показали, что вне зависимости от локализации узлов они подвергались дистрофическим, некробиотическим и некротическим изменениям. В миоматозных узлах преобладали очаги завершенного некроза с зоной отторжения его от окружающей жизнеспособной ткани опухоли. В зависимости от характера окклюзии маточных артерий (микроэмболы, окклюзирующие спирали) развивались разные варианты некроза (масштаб и завершенность процесса) опухолевой ткани, который носил асептический характер.

Литература/References

1. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. / Vihlyayeva E.M. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniiu leiomiomy матки*. M.: MEDpress-inform, 2004. [in Russian]
2. Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И.Кулакова, Г.М.Савельевой, И.Б.Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / *Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Pod red. V.I.Kulakova, G.M.Savel'evoy, I.B.Manukhina. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
3. Дамиров М.М. Лейомиома матки: диагностика и лечение в экстренной гинекологии. М.: Бином, 2016. / *Damirov M.M. Leiomioma матки: diagnostika i lechenie v ekstremnoi ginekologii*. M.: Binom, 2016. [in Russian]
4. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). М.: МИА, 2003. / *Sidorova I.S. Mioma матки (sovremennyye problemy etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniia)*. M.: MIA, 2003. [in Russian]
5. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных (проект). Под ред. Л.В.Адамян. М., 2015. / *Mioma матки: diagnostika, lechenie i reabilitatsiia. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh (proekt)*. Pod red. L.V.Adamian. M., 2015. [in Russian]
6. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практ. руководство для врачей. Под ред. Э.К.Айламазяна 3-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ, 2007. / *Ginekologiya ot pubertata do postmenopauzy: prakt. rukovodstvo dlia vrachei*. Pod red. E.K.Ailamaziana 3-e izd., dop. M.: MEDpress-inform, 2007. [in Russian]
7. Дамиров М.М. Современные подходы к патогенезу лейомиомы матки, осложненной маточным кровотечением (обзор литературы). Журн. им. Н.В.Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2015; 2: 11–5. / *Damirov M.M. Sovremennyye podkhody k patogenezu leiomiomy матки, oslozhnennoi matocnym krovotecheniem (obzor literatury)*. Zhurn. im. N.V.Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch». 2015; 2: 11–5. [in Russian]
8. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии: диагностика и лечение. Под ред. М.Пирлмана, Дж.Титиналли, П.Дин. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2009. / *Neotlozhnye sostoiانيا v akusberstve i ginekologii: diagnostika i lechenie*. Pod red. M.Pirlmana, Dzh.Titinalli, P.Din. M.: BINOM, Laboratoriia znaniy, 2009. [in Russian]
9. Тухомиров А.Л., Лубнин Б.М. Миома матки. М.: МИА, 2006. / *Tikhomirov A.L., Lubnin B.M. Mioma матки*. M.: MIA, 2006. [in Russian]

10. Гинекология: руководство для врачей. Под ред. В.Н.Серова, Е.Ф.Кира. М.: Литтерра, 2008. / *Ginekologija: rukovodstvo dlja vrachei. Pod red. V.N.Serova, E.F.Kira. M.: Litterra, 2008. [in Russian]*
11. Дамиров М.М. Современные подходы к тактике ведения больных с лейомиомой матки: пособие для врачей. М., 2014. / *Damirov M.M. Sovremennye podkbody k taktike vedeniia bol'nykh s leiomiomoi matki: posobie dlja vrachei. M., 2014. [in Russian]*
12. Лебедев В.А., Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. Доброкачественные заболевания матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / *Lebedev V.A., Strizhakov A.N., Davydov A.I., Pashkov V.M. Dobrokachestvennye zabolevaniia matki. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]*
13. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Краснова И.А. и др. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Современное состояние вопроса. Журн. акушерства и женских болезней. 2010; 2: 81–7. / *Saveleva G.M., Breusenko V.G., Krasnova I.A. i dr. Embolizatsii matochnykh arterii v lechenii miomy matki. Sovremennoe sostoianie voprosa. Zhurn. akusherstva i zhenских болезней. 2010; 2: 81–7. [in Russian]*
14. Эмболизация маточных артерий в практике акушера-гинеколога. Под ред. Ю.Э.Доброхотова, С.А.Каприанова. М.: Литтерра, 2011. / *Embolizatsiia matochnykh arterii v praktike akushera-ginekologa. Pod red. Ju.E.Dobrokhotovai, S.A.Kapranova. M.: Litterra, 2011. [in Russian]*
15. Давыдов А.И., Лебедев В.А., Пашков В.М. и др. Эмболизации маточных артерий: спорные и нерешенные проблемы. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (3): 80–5. / *Davydov A.I., Lebedev V.A., Pashkov V.M. i dr. Embolizatsii matochnykh arterii: spornye i nereshennye problemy. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2009; 8 (3): 80–5. [in Russian]*
16. Чунихина Н.А. Селективная артериальная эмболизация в urgentной терапии кровотечений при миоме матки. Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2010. / *Chunikhina N.A. Selektivnaia arterialnaia embolizatsiia v urgentnoi terapii krovotecenii pri miome matki. Dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2010. [in Russian]*
17. Дамиров М.М., Белозеров Г.Е., Олейникова О.Н., Титова Г.П. Эмболизация маточных артерий в urgentной терапии лейомиомы матки: пособие для врачей. М.: Бином, 2014. / *Damirov M.M., Belozеров G.E., Oleinikova O.N., Titova G.P. Embolizatsiia matochnykh arterii v urgentnoi terapii leiomiomy matki: posobie dlja vrachei. M.: Binom, 2014. [in Russian]*
18. Дамиров М.М., Коков Л.С., Белозеров Г.Е. и др. Эндоваскулярный гемостаз при маточном кровотечении у больных лейомиомой матки. Журн. им. Н.В.Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2017; 1 (1): 24–9. / *Damirov M.M., Kokov L.S., Belozеров G.E. i dr. Endovaskuliarnyi gemostaz pri matochnom krovotecenii u bol'nykh leiomiomoi matki. Zhurn. im. N.V.Sklifosovskogo «Neotlozhnaia meditsinskaiia pomoshch'». 2017; 1 (1): 24–9. [in Russian]*
19. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Видар-М, 2013. / *Ozerskaia I.A. Ekhografiia v ginekologii. 2-e izd., pere-rab. i dop. M.: Vidar-M, 2013. [in Russian]*
20. Смит Н.Ч., Смит Э.П. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии понятным языком. Пер. с англ. М.: Практическая медицина, 2014. / *Smit N.Ch., Smit E.P.M. Ultrazvukovaiia diagnostika v akusberstve i ginekologii poniatnym iazykom. Per. s angl. M.: Prakticheskaia meditsina, 2014. [in Russian]*
21. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки: руководство. СПб.: Сотис, 2000. / *Khmelnitskii O.K. Tsitologicheskaiia i gistologicheskaiia diagnostika zabolevanii sheiki i tela matki: rukovodstvo. SPb.: Sotis, 2000. [in Russian]*
22. Кондриков Н.И. Патология матки. М.: Практическая медицина, 2008. / *Kondrikov N.I. Patologiia matki. M.: Prakticheskaia meditsina, 2008. [in Russian]*
23. Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2015. / *Andreeva Ju.Ju., Frank G.A. Opukholi tela i sheiki matki. Morfologicheskaiia diagnostika i genetika: rukovodstvo dlja vrachei. M.: Prakticheskaia meditsina, 2015. [in Russian]*
24. Стуков Н.И., Альпиловский В.К., Огурцов П.П. Анемии. Клиника, диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / *Stuklov N.I., Al'pidovskii V.K., Ogurtsov P.P. Anemii. Klinika, diagnostika i lechenie. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]*
25. Лилли Р. Патологическая техника и практическая гистохимия. Пер. с англ. М.: Мир, 1969. / *Lilli R. Patologicheskaiia tekhnika i prakticheskaia gistokhimiia. Per. s angl. M.: Mir, 1969. [in Russian]*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Титова Галина Павловна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. патологической анатомии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского»

Дамиров Михаил Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. науч. отд.-нием острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского».

E-mail: damirov@inbox.ru

Коков Леонид Сергеевич – чл.-кор. РАН, проф., зав. научным отд.-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского»; зав. каф. лучевой диагностики Института профессионального образования врачей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Олейникова Ольга Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд.-ния острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского»

Белозеров Георгий Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд.-ния рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского»

Способ герметизации ятрогенных повреждений плодных оболочек при проведении фетальных хирургических вмешательств

М.Г.Шнейдерман[✉], Т.Х.Фатхудинов, Н.К.Тетруашвили, К.В.Костюков, В.А.Сакало, И.В.Арутюнян, К.А.Гладкова, Р.Г.Шмаков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

В статье представлен новый метод лечения ятрогенного повреждения плодных оболочек при фетоскопических вмешательствах. Поскольку хирургическое лечение во время беременности связано с применением троакара и пункцией амниотического пузыря плода, то наиболее частым осложнением этой процедуры являются преждевременное излитие околоплодных вод и прерывание беременности (28–67%). Новый метод лечения основан на использовании методики безопасной и эффективной герметизации плодных оболочек при фетоскопии, что позволит уменьшить частоту ятрогенных осложнений. В ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова» разработана методика и созданы основные компоненты для герметизации плодных оболочек: тканевый герметик из компонентов крови матери – плазма, обогащенная тромбоцитами, которую возможно вводить инъекционно в область дефекта плодного пузыря в виде геля, и амниотический катетер, обеспечивающий эффективную герметизацию троакарного отверстия с внутренней и наружной поверхности плодных оболочек. Нами описаны результаты лабораторного эксперимента на животных, обсуждены эффективность нового метода лечения и возможность его практического применения.

Ключевые слова: фетоскопия, фетальная хирургия, диафрагмальная грыжа, фето-фетальный трансфузионный синдром, преждевременный разрыв плодных оболочек, тканевый герметик, плазма, обогащенная тромбоцитами, амниотический катетер.

[✉]innamike@lmi.net

Для цитирования: Шнейдерман М.Г., Фатхудинов Т.Х., Тетруашвили Н.К. и др. Способ герметизации ятрогенных повреждений плодных оболочек при проведении фетальных хирургических вмешательств. Гинекология. 2018; 20 (1): 84–87. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.84-87

The method of hermetic sealing of iatrogenic damage of fetal membranes during fetal surgical interventions

M.G.Shneyderman[✉], T.Kh.Fatkhudinov, N.K.Tetruashvili, K.V.Kostyukov, V.A.Sakalo, I.V.Arutyunyan, K.A.Gladkova, R.G.Shmakov

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The article presents a new method for treating iatrogenic damage to membranes in fetoscopic interventions. Since surgical treatment during pregnancy is associated with the use of trocar and amniotic fetal puncture, the most frequent complication of this procedure is premature discharge of amniotic fluid and abortion (28–67%). The new method of treatment is based on the use of the technique of safe and effective hermetic sealing of fetal membranes in fetoscopy, which will reduce the frequency of iatrogenic complications. The Ministry of Health of the Russian Federation has developed a method and created the main components for hermetic sealing of membranes: a tissue sealant from the blood components of the mother – a plasma enriched with platelets, which can be injected into the area of the defect of the fetal bladder in the form of a gel and an amniotic catheter providing effective sealing of the trocar hole from the inner and outer surfaces of the membranes. We described the results of a laboratory experiment on animals, discussed the effectiveness of a new method of treatment and the possibility of its practical application.

Key words: fetoscopy, fetal surgery, diaphragmatic hernia, feto-fetal transfusion syndrome, premature rupture of membranes, tissue sealant, plasma enriched with platelets, amniotic catheter.

[✉]innamike@lmi.net

For citation: Shneyderman M.G., Fatkhudinov T.Kh., Tetruashvili N.K. et al. The method of hermetic sealing of iatrogenic damage of fetal membranes during fetal surgical interventions. Gynecology. 2018; 20 (1): 84–87. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.84-87

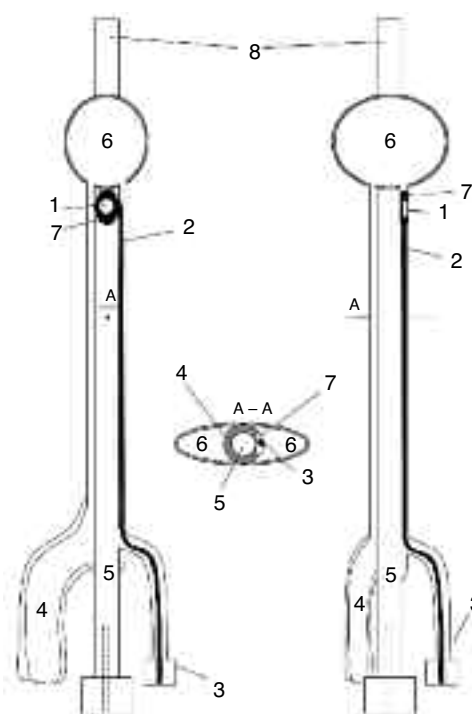
Фетальная хирургия – новая высокотехнологичная область хирургии, которая позволяет выполнять антенатальную коррекцию патологических состояний плода во время беременности. Фетоскопический метод при этом является самым доступным и безопасным по сравнению с открытым доступом. Применение фетальной хирургии в нашей стране в настоящее время ограничено по множеству причин. Основным препятствующим фактором является частота осложнений, связанных с преждевременным разрывом плодных оболочек, развитием преждевременных родов с неблагоприятными перинатальными исходами. В данной статье описана методика безопасной и эффективной герметизации плодных оболочек при фетоскопии, которая позволяет уменьшить частоту ятрогенных осложнений и расширить показания к фетальным хирургическим операциям. Проведенное исследование будет способствовать повышению безопасности проводимых процедур и улучшению перинатальных исходов.

Настоящее исследование направлено на решение проблемы ятрогенного разрыва околоплодных оболочек при фетоскопических вмешательствах, частота встречаемости которого достигает 28–67% [1]. Это во многом ограничивает развитие фетальной хирургии, которая яв-

ляется эффективным способом коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС), синдрома обратной артериальной перфузии, диафрагмальной грыжи, обструкций мочевыводящих путей, крестцово-копчиковой тератомы и других патологий. Причинами излития околоплодных вод являются не только хирургическое воздействие, но и особенности гистологического строения тканей амниотической оболочки: весьма бедно кровоснабжаемая ткань, низкая плотность клеток, высокая экспрессия матриксных металлопротеиназ 9 и 11, низкая регенераторная способность ткани. Все это приводит к длительному сохранению дефекта амниотической оболочки, истечению околоплодных вод между оболочками, что ведет к их расслоению и дальнейшему разрыву. На сегодняшний день не существует эффективного метода закрытия такого дефекта в связи с технической сложностью/невозможностью ушивания дефекта, его тампонады или локальной аппликации биологического клея.

В современной литературе мы встретили небольшое количество исследований по разработке методов герметизации плодных оболочек. Как правило, в клинических исследованиях для герметизации применяют хорошо и давно изученные компоненты крови матери (криопреципитат, плазму, тромбоциты), которые вводят в амниотическую по-

Рис. 1. Примеры конструктивного выполнения амниотического катетера в разных проекциях.



Примечание: 1 – отверстие для введения биологического герметика; 2 – канал подачи препаратов; 3 – внутренний воздуховод с каналом для подачи препаратов; 4 – дополнительный воздуховод для раздувания манжетки; 5 – центральный канал катетера для дополнительной подачи биологического герметика; 6 – зона надува манжетки-баллончика; 7 – зона врезки в основной канал, где расположено отверстие для подачи препаратов; 8 – проксимальное отверстие катетера.

лость, рассчитывая на то, что эти компоненты адгезируют к поверхности дефекта [2]. В некоторых клиниках применяют методику amniopatch (амниозаплата), которая относительно хорошо зарекомендовала себя и заключается в последовательном введении в полость амниона достаточно больших объемов (до 150 мл) тромбоцитарной массы и плазмы крови [3]. Тромбоциты при этом должны адгезировать на поверхность дефекта, дегранулироваться и активировать полимеризацию фибриногена с образованием «белого тромба» в области дефекта. Данная методика опасна тем, что требует введения большого объема тромбоцитарного концентрата, а при дегрануляции тромбоцитов высвобождается большое количество серотонина, что может вызывать острую брадикардию плода. Поэтому данную методику применяют для лечения, а не для профилактики преждевременного разрыва плодных оболочек. В экспериментах на лабораторных животных применялась тампонада путем лазерной коагуляции дефекта. При этом использовали синтетические и биологические материалы. В качестве биологического компонента применялась аллогенная децеллюляризованная амниотическая оболочка [2, 4, 5]. Однако эти экспериментальные разработки, проведенные в моделях на животных, не осуществлялись в клинической практике и оставались недоступны для использования в клиниках, занимающихся проведением фетальных операций. Для решения проблемы в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» разработана методика локальной герметизации ятрогенного дефекта плодных оболочек, которая представлена двумя основными компонентами:

- 1) безопасным и эффективным тканевым герметиком, который будет не только приводить к закрытию дефекта, но и обеспечивать регенерацию за счет собственной новообразованной соединительной ткани;
- 2) амниотическим катетером, позволяющим локально герметизировать троакарное отверстие и безопасно удалить катетер из амниотической полости.

Герметик представлен плазмой, обогащенной тромбоцитами с концентрацией тромбоцитов более 1 млн/мкл и активаторами – тромбин + кальций. Методика получения компонентов герметика заключается в следующем: эксфузия цельной крови 400–450 мл; мягкое центрифугирование цельной крови; фракционирование крови на эритроциты и обогащенную плазму; второе жесткое центрифугирование для получения тромбоцитарного концентрата – 50 мл обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) с $1,1-1,4 \times 10^9$ тромбоцитов в 1 мл. В дальнейшем проводится хранение в тромбоцитарной камере с температурой 22–24°C в течение 5 сут. Главными достоинствами разработанного герметика являются: состав – содержит только компоненты аутокрови; высокая концентрация тромбоцитов; высокая концентрация факторов роста. Разработанная методика апробирована в эксперименте на эксплантате амниотической оболочки *in vitro*, крысах и экспериментальной модели ятрогенного разрыва плодных оболочек при фетоскопии беременной овцы.

Большинство врожденных пороков развития плода при отсутствии лечения во время беременности могут привести к значительному увеличению перинатальной заболеваемости и смертности. Такие заболевания и состояния, как врожденная диафрагмальная грыжа, клапан уретры, спинномозговая грыжа, крестцово-копчиковая тератома, осложнения монохориальной многоплодной беременности (ФФТС, синдром обратной артериальной трансфузии), требуют оперативного лечения на ранних этапах беременности [6]. Впервые «открытое» оперативное вмешательство на плоде было выполнено более 30 лет назад Майклом Харрисоном и соавт. [7]. В настоящее время практически все оперативные внутриматочные вмешательства во время беременности могут выполняться эндоскопическим доступом. Фетоскопический доступ является малоинвазивным и малотравматичным, что позволяет использовать его для большинства внутриутробных операций.

По разработанной нами методике основными компонентами для производства герметизации ятрогенного разрыва плодных оболочек являются биологический герметик и амниотический катетер, с помощью которого производится процедура герметизации. Существует большое количество разнообразных катетеров, применяемых в разных областях медицины, которые различаются по материалу изготовления, физико-химическим свойствам для возможности временного и постоянного применения в зависимости от клинической ситуации и целому ряду других факторов.

В настоящее время различают эластичные и ригидные катетеры. Первые обычно изготовлены из пластика или силикона, они могут содержать напыление, препятствующее бактериальной адгезии. Силикон – один из самых широко используемых и исследованных материалов для изготовления катетеров, который отличает ряд моментов: максимальная биосовместимость, химическая инертность, низкое поверхностное натяжение, химическая и термическая стабильность, наличие гидрофобных свойств. Силикон не вызывает местных реакций и не провоцирует отложение в просвете катетера солей. Это термореактивный материал, способный выдерживать термическую обработку температурой до 230°C. Также используются катетеры из латекса (сок каучукового дерева), стабилизированного путем вулканизации (натуральный латекс) или эмульсионной полимеризации (синтетический латекс). В состав латекса входят протеины, липиды, неорганические соли, именно наличие первых в составе латекса провоцирует развитие аллергии при использовании его материалов. С целью избегания аллергических реакций современные катетеры из латекса покрыты силиконом. Используются катетеры из поливинилхлорида, которые обладают химической стабильностью и инертностью. Поливинилхлорид является рентгеноконтрастным материалом. Редко применяются металлические катетеры из латуни.

По составу катетеры бывают мягкие – резиновые и полимерные; полужесткие – эластические; жесткие – металлические. По количеству каналов в теле катетера – одноканальные, двухканальные, трехканальные.

Недостатком известных катетеров в их современном исполнении при применении в фетальной хирургии является

Рис. 2. Амниотический катетер в троакаре.

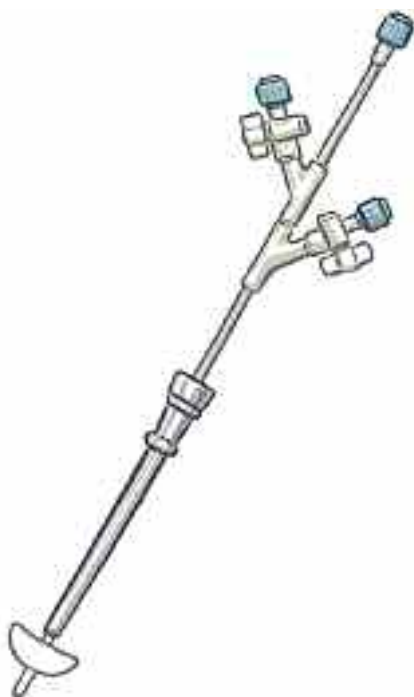


Рис. 4. Показан этап раздувания баллончика через воздушный канал амниотического катетера и прижатия манжеты баллончика к плодной оболочке.

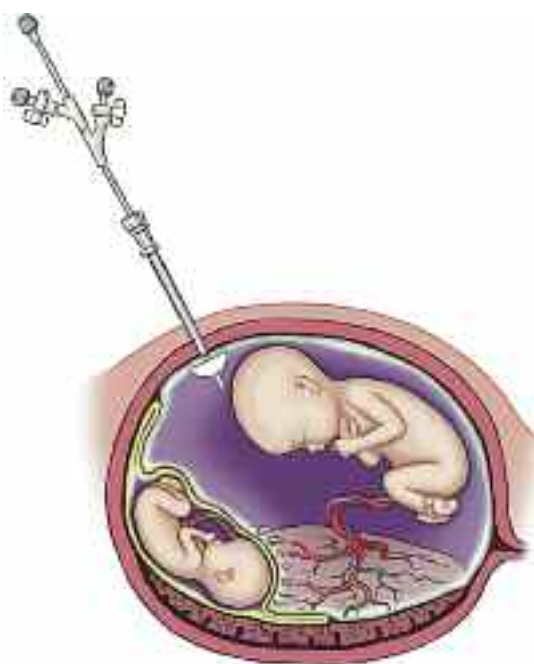


Рис. 3. Этап операции на примере хирургического лечения ФФТС при монохориальной двойне, момент введения амниотического катетера через троакар.

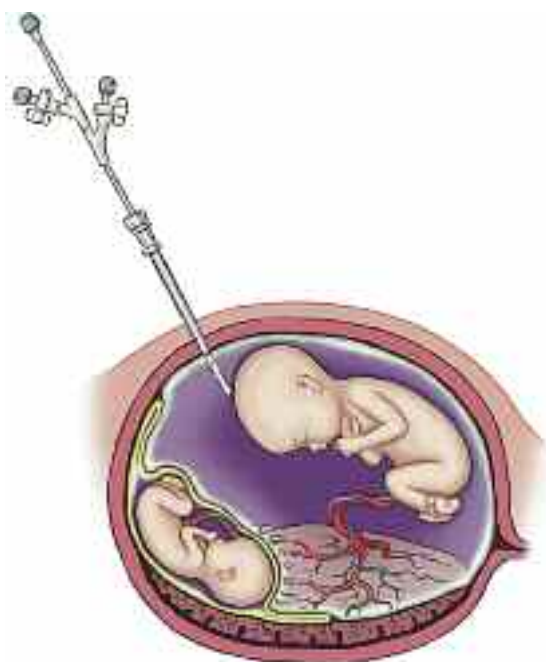
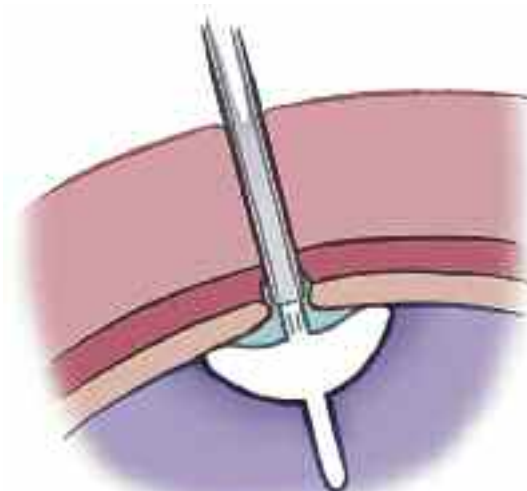


Рис. 5. Этап введения биологического герметика и герметизации троакарного отверстия со стороны амниотической полости.



невозможность герметизации ятрогенных разрывов плодных оболочек.

В результате многочисленных экспериментов в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» был создан катетер (рис. 1, 2), который препятствует отслойке плодных оболочек и вытеканию амниотической жидкости, что позволяет снизить риск прерывания беременности и обеспечить возможность безопасного хирургического лечения, повышая выживаемость плода при различных патологиях, требующих экстренного проведения фетальных хирургических вмешательств.

Новая модель амниотического катетера имеет несколько каналов со стороны проксимального конца, через два из

которых вводят герметические препараты, а третий используют для раздувания манжеты-баллончика округлой или полулунной формы. Отверстие для вывода препаратов из одного канала располагается под раздувающейся манжетой, второе отверстие для вывода герметика находится в проксимальном конце катетера. После проведения фетальной операции в амниотическую полость через троакар вводят катетер (рис. 3), который располагают так, чтобы стенка раздутой манжеты баллончика упиралась в стенку плодной оболочки (рис. 4), после чего через отверстие для вывода препаратов подают биологический герметик (рис. 5), затем выпускают воздух из баллончика и, постепенно извлекая катетер, добавляют биологический герметик из проксимального отверстия катетера (рис. 6), полностью герметизируя троакальное отверстие (рис. 7).

На представленных ниже рисунках показаны этапы герметизации плодных оболочек с использованием амниотического катетера и биологического герметика.

В связи с расширением возможностей антенатальной хирургии одной из важнейших задач современного аку-

Рис. 6. Показан этап герметизации с наружной стороны плодной оболочки.

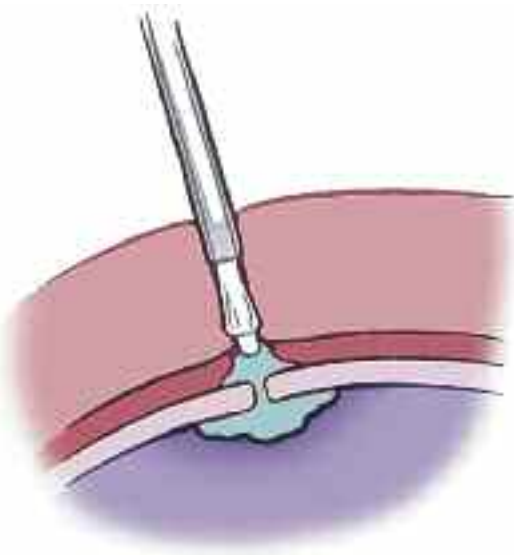
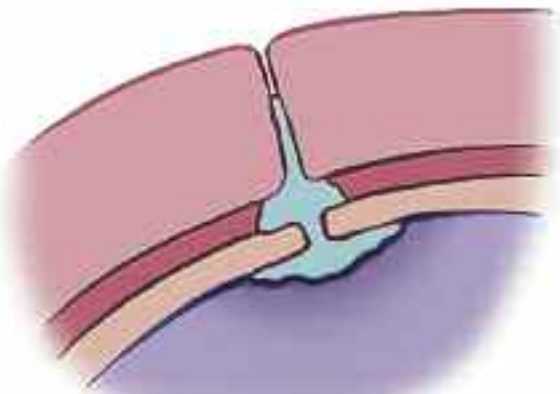


Рис. 7. Показан этап после извлечения катетера и полной герметизации троакарного отверстия в плодной оболочке.



шерства является разработка новых методов профилактики возникновения постоперационных осложнений. Нами разработан современный и безопасный метод герметизации троакарного отверстия амниотических оболочек, позволяющий снизить частоту возникновения ятроген-

ного преждевременного излития околоплодных вод. Перспективным является продолжение научных исследований в этой области для уменьшения перинатальных рисков и дальнейшего развития фетальных хирургических вмешательств.

Литература/References

1. Beck V, Pexsters A, Gucciardo L et al. The use of endoscopy in fetal medicine. *Gynecol Surg* 2010; 7: 113–25.
2. Devlieger R, Millar LK, Bryant-Greenwood G et al. Deprest Fetal membrane healing after spontaneous and iatrogenic membrane rupture: A review of current evidence *American J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1512–20.
3. Deprest J, Emonds MP, Richter J et al. Amniopatch for iatrogenic rupture of the fetal membranes. *Prenat Diagn* 2011; 31 (7): 661–6. DOI: 10.1002/pd.2780.
4. Mann LK, Pappanna R, Moise KJ et al. Fetal membrane patch and biomimetic adhesive coacervates as a sealant for fetoscopic defects. *Acta Biomaterialia* 2012; 8: 2160–5.
5. Liekens D, Lewi L, Jani J et al. Deprest Enrichment of collagen plugs with platelets and amniotic fluid cells increases cell proliferation in sealed iatrogenic membrane defects in the foetal rabbit model. *J Prenat Diagn* 2008; 28 (6): 503–7. DOI: 10.1002/pd.2010
6. Farmer D. Fetal surgery. *BMJ* 2003; 326: 461–2.
7. Harrison MR, Golbus MS, Filly RA et al. Fetal surgery for congenital hydronephrosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 591–3B.
8. Harrison MR. Surgically correctable fetal disease. *Am J Surg* 2000; 180: 335–42.
9. Шнейдерман М.Г., Фатхудинов Т.Х., Костюков К.В. и др. Разработка способа герметизации ятрогенных разрывов плодных оболочек в процессе проведения фетальных операций. Материалы XXX Юбилейного международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». Москва, 6–9 июня 2017 г.; с. 169–70. / Shneiderman M.G., Fatkhudinov T.Kh., Kostikov K.V. i dr. Razrabotka sposoba germetizatsii iatrogennykh razryvov plodnykh obolochek v protsesse provedeniia fetal'nykh operatsii. Materialy KhKhKh Iubileinogo mezhdunarodnogo kongressa s kursom endoskopii «Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanii». Moskva, 6–9 iunია 2017 g.; s. 169–70. [in Russian]
10. Шнейдерман М.Г., Фатхудинов Т.Х., Костюков К.В. и др. «Перинатальная медицина – от истоков к современности». Тр. научно-практич. конференции, посвященной 140-летию ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, 13–14 октября 2017 г. / Shneiderman M.G., Fatkhudinov T.Kh., Kostikov K.V. i dr. «Perinatal'naia meditsina – ot istokov k sovremennosti». Tr. nauchno-praktich. konferentsii, posviashchennoi 140-letiiu FGBU «NII OMM» Minzdrava Rossii, 13–14 oktiabria 2017 g.[in Russian]
11. Schneiderman M, Kostyukov K, Fatkhudinov T et al. A New Method for Preventing the Iatrogenic Breaks of Fetal Membrane and Amniotic Fluid Disposal in Fetal Surgery and a New Amniotic Catheter Model for its Implementation. 10th American Pediatrics Healthcare Congress, September 20–22, 2017, Toronto, Canada.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шнейдерман Михаил Григорьевич – канд. мед. наук, акушер-гинеколог отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: innamike@lmi.net

Фатхудинов Тимур Хайсмуудинович – д-р мед. наук, доц., зав. лаб. регенеративной медицины ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: tfat@yandex.ru

Тетраушвили Нана Карлосовна – д-р мед. наук, зав. 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: tetrauly@mail.ru

Костюков Кирилл Витальевич – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: kostyukov_k@yahoo.com

Сакало Виктория Анатольевна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_sakalo@oparina4.ru

Арутюнян Ирина Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: tfat@yandex.ru

Гладкова Кристина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: k_gladkova@oparina4.ru

Шмаков Роман Георгиевич – д-р мед. наук, глав. врач ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mdshmakov@mail.ru, r_shmakov@oparina4.ru

Взгляд хирурга на нерешенные вопросы пролапса тазовых органов

В.В.Чурсин¹, В.Е.Жорова², Н.А.Буралкина^{✉1}, Д.В.Чурсин², В.Д.Чупрынин¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье освещены современные представления об этиологии и патогенезе пролапса тазовых органов, факторы риска, клинические проявления, оперативные методы коррекции.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, недержание мочи, запоры, диспареуния, дисплазия соединительной ткани, эластические волокна, коллаген, фибулин-5, методы оперативного лечения.

✉natalyaburalkina@yandex.ru

Для цитирования: Чурсин В.В., Жорова В.Е., Буралкина Н.А. и др. Взгляд хирурга на нерешенные вопросы пролапса тазовых органов. Гинекология. 2018; 20 (1): 88–91. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.88-91

The surgeon's look at the unresolved issues of prolapse of pelvic organs

V.V.Chursin¹, V.E.Zhorova², N.A.Buralkina^{✉1}, D.V.Chursin², V.D.Chuprynin¹

¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The article highlights modern ideas about the etiology and pathogenesis of pelvic prolapse, risk factors, clinical manifestations, surgical methods of correction.

Key words: prolapse of pelvic organs, urinary incontinence, constipation, dyspareunia, connective tissue dysplasia, elastic fibers, collagen, fibulin-5, methods of surgical treatment.

✉natalyaburalkina@yandex.ru

For citation: Chursin V.V., Zhorova V.E., Buralkina N.A. The surgeon's look at the unresolved issues of prolapse of pelvic organs. Gynecology. 2018; 20 (1): 88–91. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.88-91

Актуальность проблемы

Проплапс тазовых органов (ПТО) – опущение или выпадение одного или нескольких тазовых органов из нормального анатомического местоположения через влагалище [1]. Согласно мировым данным, распространенность ПТО в женской популяции составляет от 2,9 до 53% в зависимости от экономического и социального уровня развития стран [2]. Так, в странах Европы ПТО страдают 30,8% женщин [3], в странах Ближнего Востока – 19,9–49,6% [4, 5]. В Северной Африке (Египет) и Восточной Африке (Гамбия) пролапс гениталий составляет 46–56% среди гинекологических заболеваний и занимает 2-е место в показаниях к гистерэктомии после разрыва матки в родах [2]. Имеются сообщения о расовой предрасположенности к пролапсам и их рецидивам. Отмечено, что у представительниц европеоидной расы ПТО наблюдается чаще, чем у негроидной, как и их рецидивы после хирургического лечения [6, 7]. Удельный вес ПТО среди гинекологических нозологий в отделениях оперативной гинекологии высокопрофилированных учреждений России составляет 28–38,9% [2]. Данная нозология занимает 3-е место после доброкачественных опухолей женских половых органов и эндометриоза в структуре показаний для планового оперативного лечения.

Отмечено, что в последние годы во всем мире отмечается тенденция к «омоложению» заболевания, и 30–37,5% больных с пролапсом составляют женщины в возрасте до 45 лет (у 2–26% из них имеется пролапс тяжелой степени) [8]. Для оценки степени выраженности ПТО, а именно положения тазового дна при максимальном натуживании (проба Вальсальвы), были предложены различные классификации. Однако наибольшее распространение получила классификация POP-Q, которая была рекомендована к использованию в повседневной практике врача-урогинеколога Международным обществом по удержанию мочи (International Continence Society, ICS) [9]. Заболеваемость и частота рецидивов (30% оперированных женщин) не имеют тенденции к снижению. Данная патология актуальна для современного здра-

воохранения не только в связи с широкой распространенностью, но и высокими материальными затратами на лечение данного заболевания.

Этиология

Среди причин, оказывающих влияние на состояние тазового дна и связочного аппарата матки, как правило, выделяют возраст, наследственность, условия труда и повышение внутрибрюшного давления, беременность, влагалищные роды, акушерский травматизм, гормональную недостаточность (изменение в продукции половых стероидов, оказывающих влияние на реакцию гладкой мускулатуры), дисплазию соединительной ткани [10, 11]. В последнее время все чаще стали появляться сообщения о выпадении половых органов у молодых женщин после родов через естественные родовые пути, после операции кесарева сечения и даже у нерожавших женщин. Это связывают с тяжелым физическим трудом, астеническим типом телосложения и пониженным питанием, со слабостью тканей малого таза, окружающих половые органы, нарушениями иннервации или случайной травмой. Эти факты заставляют предполагать, что прежде всего патологические изменения соединительной ткани и только затем роды и акушерская травма тазового дна способствуют возникновению выпадения тазовых органов у молодых женщин [12, 13]. Однако в зависимости от комбинации этих факторов риска в каждом конкретном случае на протяжении всей жизни женщины ПТО может либо развиваться, либо нет. В настоящее время обсуждаются вопросы влияния молекулярно-генетических факторов, однако потенциально четкой зависимости от них пока не выявлено [14].

Клиника

ПТО значительно ухудшает качество жизни женщин в связи с нарушением функции тазовых органов. Пациентки чаще всего предъявляют жалобы на ноющие боли, чувство тяжести внизу живота, чувство инородного тела во влагалище, расстройства мочеиспускания (недержание мочи,

трудности с опорожнением мочевого пузыря) и дефекации (запоры, недержание газов), нарушение сексуальной функции, выделения из влагалища [10]. Так, авторы из Австралии показали, что 64% пациенток предъявляли жалобы на недержание мочи при напряжении, 61% – на императивное недержание мочи, 38% – на учащенное мочеиспускание, 38% – на ночное мочеиспускание, 56% – на обструктивное мочеиспускание [15].

Патогенез

До настоящего времени нет единого мнения относительно патогенеза пролапса гениталий. В мировом научном сообществе уделяется большое внимание этому вопросу в связи с необходимостью понимания причин развития ПТО для дальнейшего определения тактики диагностики и лечения данной патологии [9]. Однако центральным звеном проблемы принято считать нарушения в структуре соединительной ткани, вызванные теми или иными причинами. Основными компонентами соединительной ткани являются протеогликаны, гликопротеины (адгезивные белки), коллагеновые, эластические, ретикулярные волокна. Уменьшение общего содержания коллагена (до 25%) с усилением коллагенолитической активности, приводящее к потере коллагена в тканях, отмечено в вагинальной эпителиальной ткани пациентов с пролапсом. Менее часто в литературе отражена роль эластина в генезе ПТО. Известно, что сердцевина эластических волокон, состоящая из эластиновых цепей, защищена снаружи матричными белками: гликобелками микрофибрилл, которые включают фибриллы (гены FBN1, FBN3), фибулины (гены FBLN1, FBLN2, FBLN5) и эмилины (EMILIN1, EMILIN2, EMILIN3, EMILIN4). Начиная с 1997 г. проводились исследования о роли этих белков в патогенезе развития ПТО на лабораторных животных [11]. Фибулины регулируют взаимосвязь между эластиновой сердцевинной и микрофибриллами. Ключевая роль принадлежит фибулину-5 (FBLN5). Исследователи, изучавшие мышей, лишенных гена FBLN5, показали, что FBLN5 необходим для связывания экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы (ec-SOD) с сосудистой тканью. Снижение уровня тканевых ec-SOD в аорте у FBLN5-отрицательных мышей (имевших выраженный дефицит FBLN5) было связано с повышением сосудистых свободных радикалов кислорода. Поэтому FBLN5 может регулировать оксидантный стресс во влагалищной стенке после родов или быть вовлеченным в другие физиологические процессы восстановления влагалища после родов. Однако до настоящего времени эти белки также остаются малоизученными.

В синтезе и объединении эластических волокон непосредственно участвуют также тропоэластин и лизилоксидаза 1 (LOXL1). Синтез тропоэластина и FBLN5 может быть необходим для противодействия разрыву эластических волокон тазового дна во время вагинальных родов и регенерации их в послеродовом периоде. LOXL1 – один из пяти представителей семейства лизилоксидазных ферментов, который необходим для синтеза эластиновых волокон. Целенаправленное разрушение LOXL1 у мышей приводит к неспособности восстановления эластиновых волокон после родов, что являлось причиной развития ПТО у животных. Отмечено, что у этих мышей рано развиваются эластинопатии – эмфизема, морщинистая кожа, сосудистые отклонения и др. Однако ПТО развивается после того, как эти животные перенесут вагинальные роды [2, 11, 14, 16].

Также изучалось влияние матричных металлопротеиназ на развитие ПТО [17]. Выявлена связь несбалансированного протеолиза компонентов экстрацеллюлярного матрикса, порождаемого избыточной активностью матричных металлопротеиназ, с рядом заболеваний, в том числе с артритом, раком, атеросклерозом, аневризмом аорты и фиброзом [16].

Доказано, что риск рецидива ПТО увеличивают: генотип GG гена миозина (MYBP2), генотип CC гена лиминина (LAMC1), наличие аллеля T (CT, TT) гена металлопротеиназы 2-го типа и аллеля G (AG, GG) гена металлопротеиназы 9-го типа [18].

В экспериментах на животных (мышях) было установлено, что растяжение влагалища с раздуванием, имитирую-

щим роды, привело к повышению содержания матричной металлопротеиназы 2 и 9-го типов во влагалищной стенке беременных и небеременных животных. Это сопровождалось видимой фрагментацией и разрушением эластических волокон во влагалищной стенке. У небеременных животных количество тропоэластина и FBLN5 во влагалище больше не увеличилось при растяжении. Напротив, у беременных животных сниженные уровни обоих белков увеличились в 3 раза после влагалищного растяжения [11].

В литературе нам встретилась работа, в которой изучалась выраженность фибулина-5 в коже у мужчин с пролапсом прямой кишки. Было показано, что экспрессия фибулина-5 в образцах кожи молодых мужчин с пролапсом прямой кишки значительно ниже, чем в группе пациентов без пролапса. Но у женщин с ректальным пролапсом выраженность фибулина-5 в коже не имела существенных различий с контрольной группой. Таким образом, авторы сделали вывод, что фибулин-5 может быть вовлечен в этиологию пролапса прямой кишки у молодых мужчин [19].

Лечение

На начальном этапе заболевания лечение ПТО, как правило, консервативное. Проведение хирургического лечения показано женщинам либо при неэффективности консервативного лечения или отказе от него, либо с симптоматическими проявлениями пролапса. Целями оперативного лечения являются избавление от симптомов, одномоментное восстановление нормального анатомического положения органов, вовлеченных в пролапс, устранение нарушений в структуре тазового дна, восстановление функции тазовых органов, использование малоинвазивных оперативных вмешательств с минимальным числом рецидивов.

Важно отметить, что в настоящее время единых стандартов хирургического лечения пролапса гениталий нет. Распространенным видом оперативного вмешательства при пролапсе является укрепление тазового дна с использованием собственных тканей (передняя кольпорафия, кольпоперинеорафия, леваторопластика). Для восстановления промежности предложено много модификаций и приемов, которые отличаются друг от друга формой лоскута, выкраиваемого из задней стенки влагалища. Кольпоперинеорафию производят как самостоятельную операцию, но нередко она сочетается с другими вмешательствами: передней и срединной кольпорафией, экстирпацией матки влагалищным путем и т.д. Срединная кольпорафия по методу Нейгебауэра–Лефора показана женщинам старшего возраста, не живущим половой жизнью, при полном выпадении матки. Операция Лабгарта представляет собой неполный влагалищно-промежностный клезис (неполный кольпоперинеоклезис). Данный вид операции обеспечивает мощную поддержку для тазовых органов, а наличие узкого входа во влагалище позволяет в случае необходимости осмотреть шейку матки.

Другая группа операций направлена на укрепление фиксирующего аппарата матки. Так, для сохранения репродуктивной функции у молодых женщин В.С.Фриновским при опущении и выпадении матки была предложена операция крестовидного укорочения круглых связок с обязательной кольпоперинеорафией. При этом на первом этапе производят кольпоперинеорафию. Такой порядок обусловлен тем, что матка после укорочения ее связочного аппарата при последующем производстве пластики тазового дна неизбежно будет насильственно низводиться и смещаться книзу, растягивая укороченные связки. Вагинопексия по МакКолу направлена на укрепление крестцово-маточных связок и чаще служит дополнением к какой-либо другой корригирующей операции. MESH-вагинопексия представляет собой операцию апоневротической вагинопексии с применением синтетической сетки с фиксацией к крестцово-маточным связкам. Сакровагинопексия направлена на создание искусственной связки, дублирующей функцию крестцово-маточной связки. С этой целью используют синтетическую нерассасывающуюся ленту. Влагалищная экстирпация матки в модификации Мейо с кольпоперинеорафией показана женщинам с выпадением матки и влагалища в сочетании с миомой матки, эрозией

шейки матки, длительно не заживающей декубитальной язвой. Манчестерская операция является сочетанием ампуляции шейки матки, укорочения кардинальных связей, передней кольпорафии и кольпоперинеорафии. Она рекомендуется при опущении матки с одновременной эластичей ее шейки [9, 20].

Использование синтетических сеток (MESH) направлено на «замену» поврежденной и неполноценной тазовой фасции на новую (создание неофасции), что обеспечивает надежный каркас для органов таза и патогенетически обосновано. Проведенные исследования показали преимущества использования полипропиленовых сеток. Однако влагалищные операции с применением синтетических имплантатов остаются предметом дискуссии. Так, на конгрессе ICS (Монреаль, 2005) была представлена технология хирургического лечения пролапса органов малого таза с помощью влагалищных сетчатых эндопротезов (Prolift, Arogee и Perigee). По мнению ряда авторов, эффективность оперативного лечения ПТО с применением предложенных технологий на ранних сроках наблюдения значительно превышала таковую у традиционных методов. В последующие годы наблюдалось активное применение данного вида операций. Большинство специалистов не проходили специальной подготовки перед выполнением подобных операций. При длительном наблюдении за пациентками, которым были проведены данные операции, был зарегистрирован высокий процент имплантат-ассоциированных осложнений (эрозии слизистой влагалища, хронический болевой синдром, диспареуния и др.). Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) было опубликовано официальное предостережение, связанное с применением влагалищных сеток в хирургическом лечении пролапса гениталий. Было принято решение о запрете вывода на рынок новых протезов без предварительных рандомизированных клинических исследований.

Синтетические сетки (MESH), используемые сегодня в хирургии, классифицированы по P.K.Amid (Los Angeles, 1997) на 4 типа:

- 1-й тип – синтетическая сетка содержит только макропоры размером более 75 м (Marlex, Bard, США; Surgipro Mesh SPM, AutoSuture, США; Prolene, Ethicon, США; Gyne-Mesh soft, Ethicon, США). Размер ячейки сетки оптимален для инфильтрации макрофагами, фибробластами, прорастания кровеносными сосудами и коллагеновыми волокнами, но проницаем для бактерий. Использование монофиламентной нити значительно снижает фитильные свойства протеза и, соответственно, риск инфекционных осложнений;
- 2-й тип – синтетическая сетка содержит микропоры менее 10 м (Gore Tex). Такой протез непроницаем как для макрофагов и фибробластов, так и для бактерий, что замедляет формирование собственного коллагена, повышает риск развития инфекционных осложнений;
- 3-й тип: синтетическая сетка из мультифиламентной нити с макро- или микропорами (Mersilene, Micromesh, Parietex, Surgipro Mesh SPM, Teflon). Главным недостатком таких протезов является высокая фитильная способность материала, что значительно повышает риск развития инфекционных осложнений;
- 4-й тип – синтетическая сетка с субмикронным размером пор (>1 м). Эти материалы (Silastic, Cellguard) применяются с материалами 1-го типа с целью замещения брюшины при имплантации сетки в брюшную полость [21].

Еще одним из направлений в реконструктивной хирургии пролапса гениталий является использование аутологичных и гетерологичных тканей доноров: трупных фасций (Human fascia lata Tuto-plast Mentor), дермы человека (Rep-lifform Boston Scientific, Duraderm CR Bard) и свиной, подслизистой тонкого кишечника (Stratasis Cook), биогенного материала из твердой мозговой оболочки (Аллоплант). Однако трансплантаты могут инкапсулироваться и фиброзироваться с потерей опорных свойств и желаемого ремоделирования тканей. Необходимо также учитывать возможную реакцию отторжения аутологичного трансплантата и риск инфицирования в связи с наличием анти-

генов донорского материала, поэтому данная техника не нашла широкого применения [22].

Несмотря на значительное количество способов коррекции ПТО, рецидив заболевания, по данным литературы, имеют около 30% оперированных женщин [14]. Чаще всего рецидив наблюдается у женщин после хирургического лечения с использованием собственных тканей (до 40%). Это объясняется тем, что в патогенезе ПТО важное значение имеет дисплазия соединительной ткани и использование заведомо несостоятельных собственных тканей приводит к большему проценту рецидивов. Кроме того, хирургическое лечение пролапсов может сопровождаться тяжелыми осложнениями, которые могут представлять серьезную опасность для жизни и здоровья больных. Частота встречаемости специфических (имплантат-ассоциированных) осложнений после оперативного лечения ПТО с использованием синтетических сеток составила: эрозии слизистой влагалища – 1–19%; синехии влагалища – 0,3%; эрозия мочевого пузыря – 0,2%; уретровлагалищный свищ – 0,15%; сморщивание протеза – 1%; хронический болевой синдром – 2,9–18,3%; диспареуния de novo – 2,2–27,7%; инфицирование – 0,6%; экстррузии сеток – 0–30% [23–25]. Так, М.Ю.Солунов и соавт. в своей работе проанализировали осложнения использования MESH-имплантатов в лечении ПТО. Авторы отметили, что при использовании данной технологии возрастает риск таких имплантат-ассоциированных осложнений, как синехии влагалища, эрозии, сморщивание протеза и боли. Таким образом, профилактикой осложнений, по их мнению, являются строгий отбор пациенток для лечения, точное соблюдение технологии установки имплантата [26]. По данным К.Н.Абрамян, к факторам риска имплантат-ассоциированных осложнений относятся также молодой возраст больных, опущение (без выпадения) матки и стенок влагалища. Сопутствующая гистерэктомия повышает число как общехирургических (в 2,8 раза), так и имплантат-ассоциированных (в 2,4 раза) осложнений [24].

В настоящее время применение полипропиленовых сеток в коррекции ПТО при наличии показаний обосновано и целесообразно, а порой просто необходимо. Однако существенными недостатками использования наборов для лечения ПТО являются осложнения при установке имплантатов, увеличение числа имплантат-ассоциированных осложнений. В связи с этим важными задачами становятся разработка четких показаний к операциям с использованием полипропиленовых имплантатов, совершенствование данного способа операции и поиск путей профилактики возможных осложнений.

Заключение

Высокая распространенность, значительное ухудшение качества жизни женщин, недостаточное понимание патогенетических механизмов формирования ПТО при отсутствии единых стандартов хирургического лечения диктуют необходимость поиска современных, эффективных и безопасных способов оперативного лечения. Хирурги смежных специальностей (гинекологи, урологи, проктологи) неустанно продолжают разработку новых методик, применение которых, иногда в комбинации друг с другом, позволяет получать не только хорошие, но и стойкие результаты.

Литература/References

1. Пересада О.А., Барсуков А.Н., Куликов А.А. и др. Проблема опущения тазовых органов у женщин: современные возможности профилактики в родах. *Мед. новости*. 2010; 10: 35–41. / Peresada O.A., Barsukov A.N., Kulikov A.A. i dr. Problema opuscbeniia tazovykh organov u zhensbchin: sovremennye vozmozhnosti profilaktiki v rodakh. *Med. novosti*. 2010; 10: 35–41. [in Russian]
2. Камоева С.В., Савченко Т.Н., Иванова А.В., Абаева Х.А. Современные генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин. *Акушерство, гинекология, репродукция*. 2013; 7 (1): 17–21. / Kamoeva S.V., Savchenko T.N., Ivanova A.V., Abaeva K.A. Sovremennye geneticheskie aspekty prolapsa tazovykh organov u zhensbchin. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduksiia*. 2013; 7 (1): 17–21. [in Russian]
3. Samuelsson E.C., Victor F.T., Tibblin G., Svarsdud K.F. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years age and possible related factors. *Am. J. Obstet Gynecol* 1999; 180: 299–305.

4. Смольнова Т.Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. / Smolnova T.Yu. Kliniko-patogeneticheskie aspekty opuschneniia i vyupadeniia vnutrennikh polovykh organov i patologii struktur tazovogo kompleksa u zhenshin pri displazii soedinitel'noi tkani. Taktika vedeniia. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2009. [in Russian]
5. Deeb ME, Auwad J, Yeretian JS, Kaspar HG. Prevalence of reproductive tract infections, genital prolapse, and obesity in arural community in Lebanon. *Bull World Health Organ* 2003; 81 (9): 639–45.
6. Marana HR et al. Vaginal Hysterectomy for Correcting Genital Prolapse: Long-Term Evaluation. *J Reprod Med* 1999; 44: 529–534.
7. Безменко АА, Берлев ИВ. Этиология и патогенез генитального пролапса. Журн. акушерства и женских болезней. 2011; LX (Выпуск 1): 129–38. / Bezmenko AA, Berlev IV. Etiologiya i patogeneza genital'nogo prolapsa. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2011; LX (Vypusk 1): 129–38. [in Russian]
8. Luber KM, Boero S, Choe JY. The demographics of pelvic floor disorders: current observations and future projections. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 6 (7): 184.
9. Гвоздев М.Ю., Тупикова Н.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Пропалс тазовых органов в клинической практике врача-уролога. Методические рекомендации №3. М., 2016. / Gvozdev M.Yu., Tupikova NV, Kasyan GR, Pushkar D.Yu. Prolaps tazovykh organov v klinicheskoi praktike vrachurologa. Metodicheskie rekomendatsii №3. M., 2016. [in Russian]
10. Радзинский В.Е., Ханзадян М.Л., Демур Т.А. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в патогенезе пролапса тазовых органов. Доктор.ру. 2014; 1 (5): 7–10. / Radzinskii VE, Kbanzadyan ML, Demura TA. Matriksnye metalloproteinazy i ikh inhibitory v patogeneze prolapsa tazovykh organov. *Doktor.ru*. 2014; 1 (5): 7–10. [in Russian]
11. Камоева С.В., Савченко Т.Н., Демур Х.А., Иванова А.В. Роль матриксных белков Fbln-5 и LOXL-1 в патогенезе пролапса тазовых органов. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2013; 3: 33–7. / Kamoeva SV, Savchenko TN, Demura KhA, Ivanova AV. Rol' matriksnykh belkov Fbln-5 i LOXL-1 v patogeneze prolapsa tazovykh organov. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2013; 3: 33–7. [in Russian]
12. Гутикова Л.В., Новицкая Т.В., Зверко В.Л. Дисплазия соединительной ткани в генезе пролапса гениталий: определение тактики ведения пациенток. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: материалы Республиканской науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 50-летию каф. акушерства и гинекологии УО «ГрГМУ» (20–21 октября 2011 г.). Гродно, 2011; с. 42–4. / Gutikova LV, Novitskaya TV, Zverko VL. Displaziia soedinitel'noi tkani v geneze prolapsa genitalii: opredelenie taktiki vedeniia patsientok. Aktualnye voprosy akusherstva i ginekologii: materialy Respublikanskoi nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem, posviashchennoi 50-letiiu kaf. akusherstva i ginekologii UO «GrGMU» (20–21 oktjabria 2011 g.). Grodno, 2011; s. 42–4. [in Russian]
13. Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д. и др. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005; 5: 15–8. / Buyanova SN, Savelev SV, Petrova VD. i dr. Rol' displazii soedinitel'noi tkani v patogeneze prolapsa genitalii i nederzhanii mочи. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2005; 5: 15–8. [in Russian]
14. Камоева С.В. Ранняя диагностика развивающегося пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста при отсутствии клинических признаков. Лечение и профилактика. 2013; 2 (6): 88–93. / Kamoeva SV. Ranniaia diagnostika razvivaiushchegosia prolapsa tazovykh organov u zhenshin reproduktivnogo vozrasta pri otsutstvii klinicheskikh priznakov. *Lechenie i profilaktika*. 2013; 2 (6): 88–93. [in Russian]
15. Dietz HP, Haylen BT, Vancailie TG. Female pelvic organ prolapse and voiding function. *Int Urogynecol J* 2002; 13 (5): 284–8.
16. Shingleton WD, Hodges DJ, Brick P, Causton TE. Collagenase: a key enzyme in collagen turnover. *Biochemistry Cell Biology* 1996; 74 (6): 759–75.
17. Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leucocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol* 2007; 82 (6): 1375–81.
18. Апокина А.Н. Прогнозирование эффективности хирургической коррекции пролапса тазовых органов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012; с. 25. / Apokina AN. Prognozirovaniye effektivnosti khirurgicheskoi korrektsii prolapsa tazovykh organov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2012; s. 25. [in Russian]
19. Joshi HM, Gosselink MP, Smyth EA et al. Expression of fibulin-5 in the skin of patients with rectal prolapse. *Colorectal Disease* 2015; 17 (11): 996–1001.
20. Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Белоглазова С.Е. Руководство по оперативной гинекологии. М.: Мед. информ. агентство, 2006. / Kulakov VI, Selezneva ND, Beloglazova SE. Rukovodstvo po operativnoi ginekologii. M.: Med. inform. agentstvo, 2006. [in Russian]
21. Ануров М.В., Титкова С.М., Эттингер А.П. Классификация протезов для пластики грыжевых дефектов передней брюшной стенки (обзор литературы). Вестн. РГМУ. 2015; 1: 5–10. / Anurov MV, Titkova SM, Ettinger AP. Klassifikatsiya protezov dlia plastiki gryzhevykh defektov perednei briushnoi stenki (obzor literatury). *Vestn. RGMU*. 2015; 1: 5–10. [in Russian]
22. Васин Р.В., Филимонов В.Б., Васина И.В. Генитальный пролапс: современные аспекты оперативного лечения (обзор литературы). Эксперим. и клин. урология. 2017; 1: 104–15. / Vasin RV, Filimonov VB, Vasina IV. Genital'nyi prolaps: sovremennyye aspekty operativnogo lecheniia (obzor literatury). *Eksperim. i klin. urologiya*. 2017; 1: 104–15. [in Russian]
23. Witbagen MJ, Milani AL, Boon J et al. Re: Trocar-Guided Mesh Compared With Conventional Vaginal Repair in Recurrent Prolapse. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (2): 242–50.
24. Абрамян К.Н. Профилактика и лечение осложнений экстраперитонеальной вагинопексии (операции Prolift). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011; с. 25. / Abramyan KN. Profilaktika i lechenie oslozhnenii ekstraperitoneal'noi vaginopeksii (operatsii Prolift). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2011; s. 25.
25. Iglesia CB, Sokol A, Gutman RE et al. Vaginal mesh for prolapse: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (2 pt 1): 293–303.
26. Солуянов М.Ю., Ракитин Ф.А., Шумков О.А. и др. Анализ осложнений использования меш-имплантатов в лечении пролапса тазовых органов. Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 7 (3): 423–6. / Soluyanov M.Yu., Rakitin FA, Shumkov OA. i dr. Analiz oslozhnenii ispol'zovaniia mesh-implantatov v lechenii prolapsa tazovykh organov. *Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; 7 (3): 423–6. [in Russian]
27. Chin K, Wieslander C, Sbi H, Balgobin S et al. Pelvic Organ Support in Animals with Partial Loss of Fibulin-5 in the Vaginal Wall. *PLoS ONE* 2016; 11 (4): e0152793.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чурсин Вячеслав Владимирович – врач-хирург высшей квалификационной категории хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова»

Жорова Вероника Евгеньевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

Чурсин Денис Вячеславович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова»

Недержание мочи: методы лечения

И.Ю.Ильина[✉], Ю.Э.Доброхотова, М.Р.Нариманова, А.А.Чикишева, В.О.Маликова, И.Ю.Гончаров
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»
Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Недержание мочи является серьезной социальной и медицинской проблемой в России и во всем мире. Однако даже из небольшого процента женщин, которые целенаправленно обращаются к врачу по поводу наличия симптомов инконтиненции, только 2% пациенток получают квалифицированную урологическую помощь. Медикаментозную терапию применяют в качестве первичного метода для всех пациенток с гиперактивным мочевым пузырем. В качестве препаратов выбора рекомендуется применение М-холинолитиков, воздействующих на мускариновые рецепторы мочевого пузыря. В статье представлены данные, указывающие на возможности применения тропсия хлорида у пациенток разных возрастных категорий.

Цель исследования – определение эффективности применения М-холинолитического препарата (тропсия хлорид) у женщин разных возрастных категорий.

Материал и методы. В исследование включены 68 пациенток с симптомами гиперактивного мочевого пузыря, которые в зависимости от возраста были разделены на 2 группы. Все пациентки получали тропсия хлорид (Спазмекс®) на протяжении 6 мес.

Результаты. Через 3 и 6 мес применения тропсия хлорида у пациенток обеих групп жалобы значительно уменьшились. Обращает на себя внимание тот факт, что более значительное снижение количества жалоб в процессе лечения произошло в первые 3 мес. У женщин репродуктивного возраста результаты более значимы, чем у пациенток, находящихся в периоде постменопаузы, что можно объяснить наличием у пациенток 2-й группы гипоестрогенного состояния, утяжеляющего течение данного патологического состояния и требующего назначения этиопатогенетического лечения.

Заключение. Тропсия хлорид может быть рекомендован пациенткам репродуктивного и постменопаузального периодов для купирования симптомов гиперактивного мочевого пузыря с учетом противопоказаний. У женщин постменопаузального периода следует дополнительно к приему тропсия хлорида рассмотреть вопрос о необходимости назначения менопаузальной гормональной терапии (системной, локальной) с целью восполнения дефицита эстрогенов. При наличии пролапса гениталий и стрессового компонента недержания мочи следует решить вопрос о необходимости своевременного оперативного лечения, направленного на купирование стрессового недержания мочи и коррекцию пролапса гениталий.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, стрессовое недержание мочи, пролапс гениталий, тропсия хлорид, Спазмекс.

[✉]iliyina@mail.ru

Для цитирования: Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Нариманова М.Р. и др. Недержание мочи: методы лечения. Гинекология. 2018; 20 (1): 92–95. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.92-95

Urinary incontinence. Methods of treatment

I.Yu.Ilyina[✉], Yu.E.Dobrokhotova, M.R.Narimanova, A.A.Chikisheva, V.O.Malikova, I.Yu.Goncharov
N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitjanova, d. 1

Urinary incontinence is a serious social and medical problem in Russia and throughout the world. However, even a small percentage of women who purposefully go to the doctor about having incontinence symptoms, only 2% of patients receiving the qualified urological aid. Medical therapy is used as the primary method for all patients with an overactive bladder. As the drugs of choice, the use of M-cholinolytics affecting muscarinic receptors of the bladder is recommended. The article presents data indicating the possibility of using trospium chloride in patients of different age categories.

Objective – to determine the effectiveness of the use of M-cholinolytic drug (trospium chloride) in women of different age categories.

Material and methods. The study included 68 patients with symptoms of a hyperactive bladder, which, depending on their age, were divided into 2 groups. All patients received trospium chloride (Spasmex®) for 6 months.

Results. After 3 and 6 months of the use of trospium chloride in patients of both groups, the complaints decreased significantly. Attention is drawn to the fact that the decrease in the number of complaints during the treatment significantly decreased more in the first three months. In women of the reproductive period, the results are more significant than in postmenopausal patients, which can be explained by the presence of hypoestrogenic condition in patients of the 2nd group, which can make the pathology worse and require the appointment of etiopathogenetic treatment.

Conclusion. Trospium chloride can be recommended to patients reproductive and postmenopausal periods for relief of symptoms of overactive bladder with the contraindications. In postmenopausal women, in addition to taking trospium chloride, the need to prescribe menopausal hormone therapy (systemic, local) should be considered to compensate for the deficiency of estrogen. In the presence of prolapse of the genitals and stress component of urinary incontinence, it is necessary to resolve the issue of the need for timely surgical treatment aimed at coping with stress urinary incontinence and correction of prolapse of the genitals.

Key words: hyperactive urinary bladder, stress urinary incontinence, genital prolapse, trospium chloride, Spasmex.

[✉]iliyina@mail.ru

For citation: Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Narimanova M.R. et al. Urinary incontinence. Methods of treatment. Gynecology. 2018; 20 (1): 92–95. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.92-95

Недержание мочи является серьезной социальной и медицинской проблемой [1–3] в России и во всем мире. Однако из небольшого процента женщин, которые целенаправленно обращаются к врачу по поводу наличия симптомов инконтиненции, только 2% пациенток получают квалифицированную урологическую помощь. Даже в высокоразвитых странах с другим менталитетом населения и большей оснащенностью лечебных учреждений сохраняются трудности в ранней диагностике всех форм расстройств мочеиспускания [4].

Стрессовое недержание мочи (СНМ), или недержание мочи при напряжении, определяют как состояние, которое характеризуется непроизвольной утечкой мочи из наружного отверстия уретры при повышении внутрибрюшного давления и отсутствии сокращений детрузора, что вызывает социальные или гигиенические проблемы [1]. При этом СНМ входит в десятку самых распространенных нарушений у женщин и, по данным различных исследований, имеет место более чем у 46% женщин Европы и Америки [5–7].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что основным методом лечения СНМ у женщин является опе-

ративное вмешательство [7, 8]. Достоверная информация о частоте развития осложнений после оперативного вмешательства по поводу СНМ отсутствует, что связано с недостаточным числом стандартизированных методов оценки результатов исследований. Однако известно, что после открытой кольпосуспензии по Берчу и операций позадилоной и трансобтураторной уретропексии примерно у 15% больных сохраняется СНМ, а также нередко появляется обструктивное или вновь возникшее ургентное и учащенное мочеиспускание [7, 9, 10].

С возрастом значительно увеличивается число больных с расстройствами функции нижних мочевых путей, особенно это относится к гиперактивному мочевому пузырю (ГАМП). ГАМП оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни. Ургентное и учащенное мочеиспускание и ургентное недержание мочи значительно отражаются на дневной деятельности и ночном сне [11].

ГАМП у женщин, на первый взгляд, кажется довольно простой и понятной проблемой. Однако нельзя не учитывать возможные нейрогенные факторы. Недержание мочи чаще является смешанным явлением, когда не только гиперактивность, но и недостаточность функции сфинктер-

ного аппарата мочевого пузыря составляют суть расстройства мочеиспускания [3].

ГАМП – симптомокомплекс, характеризующийся недержимыми (императивными) позывами к мочеиспусканию (ургентностью), учащенным мочеиспусканием (поллакиурией), ночным мочеиспусканием (ноктурией) и ургентным недержанием мочи. Проблема ГАМП в настоящее время является одной из самых широко обсуждаемых среди урологов, гинекологов, неврологов, врачей общей практики [3, 12].

Фармакотерапия – один из первых и самых распространенных методов лечения ГАМП и обусловленного им ургентного недержания мочи. Медикаментозную терапию применяют в качестве первичного метода для всех пациентов с ГАМП и ургентным недержанием мочи. Метод вызывает интерес, прежде всего, благодаря доступности, возможности длительного применения, индивидуального подбора дозы и режима терапии [3]. В качестве препаратов выбора рекомендуется применение М-холинолитиков, воздействующих на мускариновые рецепторы мочевого пузыря. Однако большинство из этих препаратов вызывают неизбежные нежелательные явления, что обуславливает необходимость поддержания баланса между их преимуществами и недостатками [3, 13].

Современные лекарственные средства группы селективных антагонистов мускариновых рецепторов обладают высокой эффективностью в отношении симптомов ГАМП. В большинстве случаев достигаются выраженный клинический эффект и улучшение качества жизни пациентов. Решение о том, какова должна быть длительность терапии, остается за врачом [14].

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» было проведено исследование, целью которого явилось определение эффективности применения М-холинолитического препарата (троспия хлорид) у женщин разных возрастных категорий.

Троспия хлорид – парасимпатолитик с периферическим, атропиноподобным действием, а также ганглионарным миотропным действием, подобным таковому у папаверина. Дозу подбирают индивидуально: от 30 до 90 мг/сут [2, 13]. Выбор был сделан в пользу троспия хлорида из всех М-холинолитических препаратов в связи с тем, что данный препарат в меньшей степени проникает через гематоэнцефалический барьер, что позволяет его использовать у больных с нарушением когнитивных функций.

Материал и методы

В исследование были включены 68 пациенток репродуктивного и постменопаузального периодов с симптомами ГАМП. Критериями включения в исследование были: симптомы ГАМП, отсутствие противопоказаний к применению М-холинолитического препарата (троспия хлорида), согласие паци-

ентки на участие в клиническом исследовании. Критериями исключения явились: отсутствие симптомов ГАМП, наличие воспалительного процесса мочевых путей, органической патологии мочевыделительной системы, неврологической патологии, пролапса гениталий 3–4-й степени выраженности.

Пациентки были распределены в две группы, в 1-ю группу вошли 23 женщины репродуктивного периода, во 2-ю группу – 45 пациенток постменопаузального периода. Средний возраст пациенток 1-й группы составил $43,5 \pm 3,6$ года, 2-й группы – $58,3 \pm 4,1$ года. Больные обеих групп были сопоставимы по анамнезу, наследственности, особенностям менструальной и детородной функций, наличию сопутствующей патологии. В 1-й группе у 10 (43,5%) пациенток отмечался смешанный тип недержания мочи, т.е. помимо симптомов ГАМП у них наблюдались симптомы СНМ, во 2-й группе смешанный тип недержания мочи был у 19 (42,2%) женщин.

Для определения типа недержания мочи и оценки степени выраженности нарушений со стороны мочеиспускания пациентки заполняли дневник мочеиспускания. Кроме того, пациентки обеих групп заполняли опросник PFDI-20 (Pelvic Floor Disorders Distress Inventory).

Опросник PFDI-20 состоит из 20 вопросов, из которых 6 относятся к симптомам пролапса тазовых органов, 8 – к колоректально-анальным симптомам и 6 – к симптомам недержания мочи. Каждый вопрос в зависимости от степени выраженности и частоты проявления симптома оценивается от 0 до 4 баллов. Далее по каждой из трех шкал симптомов высчитывается среднее значение по всем вопросам, которое умножается на 25, затем значения складываются (конечное значение может быть в диапазоне от 0 до 300) [15].

Анализ жалоб пациенток до начала лечения по опроснику PFDI-20 показал следующие результаты: в 1-й группе – в среднем $59,8 \pm 10,4$ балла (от 50 до 83 баллов), во 2-й группе – в среднем $63,4 \pm 13,8$ балла (от 50 до 92 баллов); рис. 1.

Для количественной оценки пролапса тазовых органов использовали стандартизированную классификацию POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification), разработанную International Continence Society (ICS) в 1996 г. При гинекологическом осмотре у пациенток диагностировали пролапс гениталий 1 и 2-й степени выраженности.

Пролапс гениталий 1–2-й степени выраженности наблюдался в 1-й группе у 6 (26,1%) пациенток, во 2-й группе – у 16 (35,6%). Причем сочетание смешанного типа недержания мочи с пролапсом гениталий 1–2-й степени выраженности в 1-й группе наблюдалось у 4 (17,4%) пациенток, а во 2-й группе – у 11 (24,4%) женщин.

Кроме того, при гинекологическом осмотре оценивали тургор промежности по следующей методике оценки промежности [5]: указательный палец

вводится во влагалище, а большой палец позиционируют в области промежностного шва. Оценивается толщина промежности между исследующими пальцами. Далее пальпаторно оценивается тонус промежности, для чего большой палец поочередно устанавливают слева и справа от промежностного шва, а пациентку просят напрячь тазовое дно: степень сокращения мышц промежности определяют субъективно (нормальный тонус, тонус снижен, тонус отсутствует). Наконец, определяется степень дистопии мышц тазового дна при помощи способа, при котором во влагалище вводят один, затем два пальца левой руки, методично увеличивая расстояние между ними, аналогично исследованию степени открытия маточного зева, и просят пациентку сжать введенные пальцы мышцами промежности. Минимальная позиция, при которой исследователь ощущает тонус промежности, отражает степень дистопии мышц тазового дна. Мнение о послойной характеристике тонуса мышц промежности составляют по числу фаланг исследующих пальцев, ощущающих тонус в минимальной позиции [5].

По результатам оценки тургора промежности у 4 (66,7%) пациенток 1-й группы из 6 с пролапсом гениталий 1–2-й степени выраженности он был снижен, у 2 (33,3%) пациенток – отсутствовал. У 13 (81,2%) пациенток 2-й группы тургор промежности был снижен, у 3 (18,8%) – отсутствовал.

Также при гинекологическом осмотре проводили кашлевую пробу с полным мочевым пузырем (150–200 мл) в положении на гинекологическом кресле. Пациентке предлагают покашлять, повторив 3 кашлевых толчка 3–4 раза, в промежутках между сериями кашлевых толчков необходим полный вдох. Проба положительна при подтекании мочи при кашле.

В обязательном порядке всем пациенткам проводили бактериоскопическое исследование мазков из влагалища, цервикального канала и уретры, цитологические исследования соскобов с поверхности шейки матки и цервикального канала, бактериоскопическое исследование осадка мочи. Только при отсутствии патологии пациентки продолжали дальнейшее участие в исследовании.

После того как пациентки были обследованы, им назначали тропсия хлорид 15 мг 3 раза в день на протяжении 6 мес с учетом противопоказаний к приему препарата. Спустя 3 и 6 мес от начала исследования оценивали жалобы больных, проводя опрос с использованием PFDI-20.

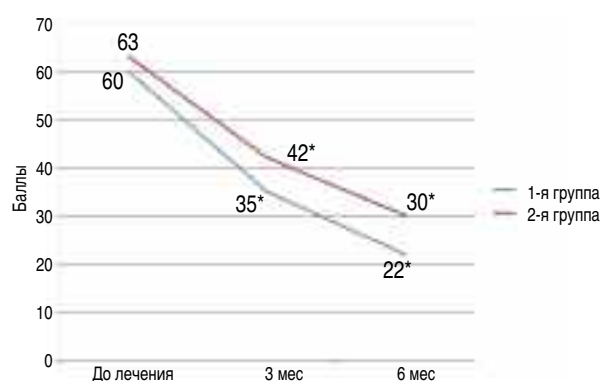
Через 3 мес применения тропсия хлорида у пациенток 1-й группы количество жалоб значительно снизилось. По данным опроса пациенток с использованием PFDI-20 были получены следующие результаты: у больных 1-й группы через 3 мес лечения – 35,2±16,5 балла (от 14 до 76 баллов); у больных 2-й группы – 42,3±14,9 балла (от 21 до 74 баллов); см. рис. 1. У больных 1-й группы через 6 мес лечения было 22,4±13,7 балла (от 5 до 52 баллов), у пациенток 2-й группы – 29,5±12,3 балла (от 10 до 56 баллов); см. рис. 1.

Результаты

При анализе полученных данных обращает на себя внимание тот факт, что снижение количества жалоб в процессе лечения значительно уменьшилось у пациенток 1 и 2-й групп, причем больше в первые 3 мес. У женщин репродуктивного периода результаты более значимы, чем у пациенток в постменопаузальном периоде, что можно объяснить наличием у пациенток 2-й группы гипострогенного состояния, что может утяжелять течение данного патологического состояния и требовать назначения этиопатогенетического лечения [17]. Однако и у них отмечается достоверное снижение количества баллов при оценке PFDI-20.

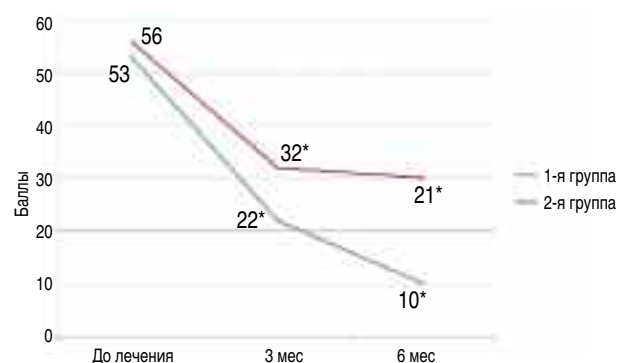
Высокие цифры PFDI-20 у женщин 1 и 2-й группы через 3 и 6 мес объяснялись наличием стрессового компонента недержания мочи и наличием пролапса гениталий. У тех женщин, у которых отмечались только симптомы ГАМП, было более выраженное уменьшение жалоб в процессе лечения (рис. 2).

Рис. 1. Динамика жалоб пациенток репродуктивного и постменопаузального периодов на фоне лечения.



* $p < 0,05$ при сравнении со значениями до лечения.

Рис. 2. Динамика жалоб пациенток репродуктивного и постменопаузального периодов с ГАМП на фоне лечения.



* $p < 0,05$ при сравнении со значениями до лечения.

До лечения у пациенток 1-й группы с изолированными симптомами ГАМП PFDI-20 было 53,2±2,3 балла (от 50 до 56 баллов). Через 3 мес применения тропсия хлорида у пациенток данной категории группы жалобы значительно уменьшились, и по результатам опроса было получено 21,9±5,7 балла (от 14 до 32 баллов), а через 6 мес – 10,5±4,4 балла (от 5 до 18 баллов); см. рис. 2. У пациенток 2-й группы при оценке PFDI-20 было получено 55,5±7,8 балла (от 50 до 82 баллов). Через 3 мес применения тропсия хлорида у пациенток данной категории было 32,4±7,9 балла (от 21 до 54 баллов), а через 6 мес – 21,3±6,8 балла (от 10 до 42 баллов); см. рис. 2.

У пациенток с изолированными симптомами ГАМП сохраняется такая же тенденция, как и у пациенток с пролапсом гениталий 1–2-й степени выраженности и смешанным типом недержания мочи: у женщин репродуктивного периода уменьшение симптомов более значимо, чем у женщин постменопаузального периода.

Заключение

Таким образом, тропсия хлорид может быть рекомендован пациенткам репродуктивного и постменопаузального периодов для купирования симптомов ГАМП с учетом противопоказаний. У женщин постменопаузального периода следует дополнительно к приему тропсия хлорида рассмотреть вопрос о необходимости назначения менопаузальной гормональной терапии (системной, локальной) с целью восполнения дефицита эстрогенов. При наличии пролапса гениталий и стрессового компонента недержания мочи следует решить вопрос о необходимости своевременного оперативного лечения, направленного на купирование СНМ и коррекцию пролапса гениталий.

Литература/References

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function. *Neurol Urolog* 2002; 21: 167–78.
2. Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания. Под ред. Ю.Г.Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Gadzhieva Z.K. Narusheniia mocheispushkaniia. Pod red. Yu.G.Aliaeva. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
3. Недержание мочи у женщин. Клинические рекомендации. М., 2016. / *Nederzhanie mochi u zhenshchin. Klinicheskie rekomendatsii*. M., 2016. [in Russian]
4. Алексеева Г.С., Трифонова Н.Ю., Вирысов А.В., Лившиц С.А. Обоснование организации возрастнo-ориентированного оказания помощи женщинам пожилого возраста с недержанием мочи. Социальные аспекты здоровья населения. 2015; 2. / Alekseeva G.S., Trifonova N.Yu., Virysov A.V., Livshits S.A. Obosnovanie organizatsii vozrastno-orientirovannogo okazaniia pomoshchi zhenshchinam pozbilogo vozrasta s nederzhaniiem mochi. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ia naseleniia*. 2015; 2. [in Russian]
5. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Маликова В.О., Чикишева А.А. Особенности мочеиспускания у гинекологических больных. Гинекология. 2013; 15 (5): 48–50. / Ilina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Malikova V.O., Chikisheva A.A. Osobennosti mocheispushkaniia u ginekologicheskikh bol'nykh. *Gynecology*. 2013; 15 (5): 48–50. [in Russian]
6. Bottero R, Urquhart DM, Davis SR, Bell RJ. Prevalence and incidence of urinary incontinence in women: review of the literature and investigation of methodological issues. *Int J Urol* 2008; 15: 230–4.
7. Даренков С.П., Кривобородов Г.Г., Ефремов Н.С. и др. Регулируемый субуретральный слинг в лечении анатомического типа стрессового недержания мочи у женщин. Вест. РГМУ. 2012; 1: 66–70. / Darenkov S.P., Krivoborodov G.G., Efremov N.S. i dr. Reguliruemyy suburetral'nyi sling v lechenii anatomicheskogo tipa stressovogo nederzhanii mochi u zhenshchin. *Vest. RGMU*. 2012; 1: 66–70. [in Russian]
8. Serati M, Salvatore S, Uccella S et al. Surgical treatment for female stress urinary incontinence: what is the gold-standard procedure? *Urogynecol J* 2009; 20: 619–21.
9. Angioli R, Plotti F, Muzii L et al. Tension-free vaginal tape versus trans-obturator suburethral tape: five-year follow-up results of a prospective, randomised trial. *Eur Urol* 2010; 58: 671–7.
10. Al-Badr A, Ross S, Soroka D et al. Voiding patterns and urodynamics after a tensionfree vaginal tape procedure. *J Obstet Gynecol Can* 2003; 25: 725–30.
11. Мазо Е.Б., Школьников М.Е., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь у больных пожилого возраста. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (12): 97–101. / Mazo E.B., Shkol'nikov M.E., Krivoborodov G.G. *Giperaktivnyi mochevoi puzyr' u bol'nykh pozbilogo vozrasta*. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (12): 97–101. [in Russian]
12. Борисов В.В. Гиперактивный мочевой пузырь: эффективное лечение. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (7): 22–8. / Borisov V.V. *Giperaktivnyi mochevoi puzyr': effektivnoe lechenie*. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (7): 22–8. [in Russian]
13. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Вече, 2003. / Mazo E.B., Krivoborodov G.G. *Giperaktivnyi mochevoi puzyr'*. M.: Veche, 2003. [in Russian]
14. Ромик В.В. Гиперактивный мочевой пузырь: на перекрестке урологии и гинекологии. Гинекология. 2007; 9 (4): 34–7. / Romik V.V. *Giperaktivnyi mochevoi puzyr': na perekrestke urologii i ginekologii*. *Gynecology*. 2007; 9 (4): 34–7. [in Russian]
15. Камоева С.В. Патогенетические аспекты прогнозирования, диагностики и лечения пролапса тазовых органов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2014. / Kamoeva S.V. *Patogeneticheskie aspekty prognozirovaniia, diagnostiki i lecheniia prolapsa tazovykh organov*. *Autoref. dis. ... d-ra med. nauk*. M., 2014. [in Russian]
16. Радзинский В.Е. Перинеология. М.: Мед. информ. агентство, 2006. / Radzinskii V.E. *Perineologia*. M.: Med. inform. agentstvo, 2006. [in Russian]
17. Прилепская В.Н., Назаренко Е.Г. Эстриол в терапии различных гинекологических заболеваний. Мед. совет. 2017; 2: 12–1. / Prilep'skaia V.N., Nazarenko E.G. *Estriol v terapii razlichnykh ginekologicheskikh zabolevanii*. *Med. sovet*. 2017; 2: 12–1. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ильина Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: iliyina@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Нариманова Метанат Рафиг-кызы – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Чикишева Айше Ахметовна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Маликова Виктория Олеговна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Гончаров Иван Юрьевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Метод фототермической реконструкции тканей в современной врачебной практике с использованием ER:YAG-лазера

И.А.Куликов^{1,2}, Л.Б.Спокойный³, Е.А.Горбунова¹, И.А.Аполихина^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

³Европейская лазерная академия здоровья (LA&HA). 119517, Россия, Москва, ул. Нежинская, д. 8, корп. 1

Данная статья посвящена обзору отечественных и зарубежных данных об эффективности и безопасности неинвазивной терапии эрбиевым лазером, направленной на повышение тонуса мышц тазового дна. Проведенный поиск литературных данных позволил выявить множество исследований, описывающих успешный опыт применения неинвазивных лазерных процедур в гинекологии, а также не только высокую эффективность метода, но и его безопасность. Данный вид терапии представляет перспективную технологию лечения с высоким уровнем эффективности и оптимальным профилем безопасности.

Ключевые слова: недержание мочи, пролапс мышц тазового дна, синдром вагинальной релаксации.

✉ ginkulikov@yandex.ru

Для цитирования: Куликов И.А., Спокойный Л.Б., Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Метод фототермической реконструкции тканей в современной врачебной практике с использованием ER:YAG-лазера. Гинекология. 2018; 20 (1): 96–101. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.96-101

Method of photothermal tissue reconstruction in modern medical practice using ER:YAG laser

I.A.Kulikov^{1,2}, L.B.Spokoyny³, E.A.Gorbunova¹, I.A.Apolikhina^{1,2}

¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

³European Laser Academy of Health (LA&HA). 119517, Russian Federation, Moscow, ul. Nezhinskaia, d. 8, korp. 1

This article is devoted to the review of domestic and foreign data on the efficacy and safety of non-invasive erbium laser therapy aimed at increasing the tone of the pelvic floor muscles. The search for literature data allowed to reveal a lot of studies describing the successful experience of non-invasive laser procedures in gynecology, as well as not only the high effectiveness of the method, but also its safety. This type of therapy represents a promising treatment technology with a high level of efficacy and an optimal safety profile.

Key words: urinary incontinence, pelvic floor prolapse, vaginal relaxation syndrome.

✉ ginkulikov@yandex.ru

For citation: Kulikov I.A., Spokoyny L.B., Gorbunova E.A., Apolikhina I.A. Method of photothermal tissue reconstruction in modern medical practice using ER:YAG laser. Gynecology. 2018; 20 (1): 96–101. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.96-101

Применение лазерных технологий в лечении пациенток гинекологического и урогинекологического профиля является реальным достижением современной медицины. Первые публикации на тему применения малоинвазивного воздействия ER:YAG-лазером в гинекологической практике появились в 2010 г. В 2011 г. опубликованы описания клинических случаев применения ER:YAG-лазера для лечения стрессового недержания мочи (stress urinary incontinence, SUI) и синдрома растянутого влагалища (laser vaginal tightening, LVT), а с 2013 г. список возможных технологий расширился методами лечения атрофии слизистой при генитоуринарном синдроме и пролапса гениталий. С 2015 г. лазерные системы применяются в области хирургии, пластической хирургии, дерматокосметологии. В период с 2010 по 2013 г. среди лазерного оборудования существовали только приборы компаний Fotona и DEKA, вследствие чего лазерные технологии в гинекологии разделились на два направления.

Первое основано на применении сверхдлинного пакетного импульса ER:YAG-лазера. Обязательным условием проведения процедуры является отсутствие повреждения многослойного плоского эпителия слизистой оболочки вульвы и влагалища. Ведущим фактором, обеспечивающим лечебный эффект, является тепло, распространяющееся в тканях методом термодиффузии.

Второе направление базируется на использовании фракционного луча CO₂-лазера. Передача энергии на ткани с

помощью сканера обеспечивает равномерное распределение участков повреждения слизистой в абляционно-коагуляционном режиме.

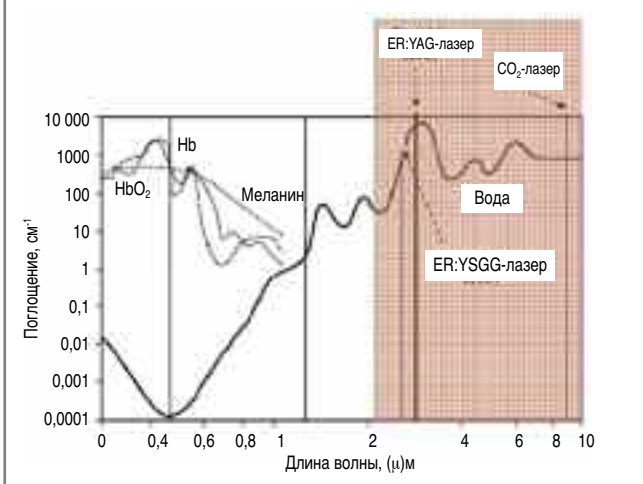
Огромное количество лазерных систем, способов применения лазеров в эстетической гинекологии побудило авторов данной публикации к изучению более подробной информации о применении ER:YAG-лазера со сверхдлинным пакетным импульсом компании Fotona [1].

Основные теоретические аспекты технологии Fotona SMOOTH

1. Длина волны 2940 нм, генерируемая ER:YAG-лазером, совпадает с главным пиком поглощения воды, которая является основным компонентом слизистой оболочки вульвы и влагалища. Глубина оптического проникновения ER:YAG-лазера в ткань слизистой оболочки составляет 5 мкм, что делает это идеальным для поверхностной тепловой обработки стенок влагалища (рис. 1) [2].

2. Абляционный порог для данной длины волны составляет 0,8 Дж/см², поэтому такая плотность энергии обеспечивает субабляционный эффект взаимодействия лазерного луча и биологической ткани.

3. Длительность импульса менее 100 мкс (меньше времени тепловой релаксации поверхностных слоев эпидермиса кожи и многослойного плоского эпителия слизистой влагалища и вульвы) обеспечивает «холодную» абляцию. Длительность импульса в диапазоне от 100 до 1000 мкс

Рис. 1. Глубина оптического проникновения CO₂ и ER:YAG-лазеров.

приводит к созданию зоны абляции и коагуляции, а длительность импульса 1000 мкс также приводит к нарушению целостности поверхностных слоев ткани. Для воздействия в неабляционном режиме для ER:YAG-лазера применяется длительность импульса более 200 мс.

4. Тепло в тканях распространяется методом термодиффузии (метод теплопередачи от горячего к холодному). Глубина распространения тепла зависит от типа ткани, количества свободной воды в тканях и характера лазерного излучения.

5. Сверхдлинный пакетный импульс состоит из 6 импульсов с длительностью по 300 мкс и пауз между ними, общая длительность пакетного импульса составляет 250 мс, а глубина оптического проникновения лазерной энергии 5 мкм, глубина термодиффузии – 400 мкм. Применяется субабляционная плотность энергии 0,4–0,7 Дж/см². Данные параметры обеспечивают только тепловое воздействие лазерной энергии, при этом поверхностные слои тканей не разрушаются [3].

6. Оптимальная температура активации фибробластов с целью запуска процесса неокollaгеногенеза составляет 60–62°C. Для сохранения тканей без повреждения в гинекологической практике применяется методика этапного или дискретного нагрева тканей (технология Fotona SMOOTH) с повторным воздействием пакетных импульсов в одну точку через паузу в 400 мс (рис. 2).

Технология этапной передачи на ткани пакетных импульсов Fotona SMOOTH позволяет добиться управляемого нагрева ткани до температуры 60–63°C за 2,5 с без повреждения слизистой оболочки (рис. 3). Глубина распространения тепла от одного импульса составляет 500 мкм. За четыре пакетных импульса тепло распространяется в тканях на глубину в несколько миллиметров и индивидуальна для каждой пациентки, зависит от анатомо-физиологических особенностей и увлажненности тканей [4, 5].

7. Фототермическая реконструкция тканей – это комплексное изменение тканей, возникающее в результате дискретной передачи тепловой энергии на поверхность и последующей термодиффузии. Эффект теплового воздействия выражается в быстром сокращении существующего коллагена, стимуляции неокollaгеногенеза и неoангиогенеза. Фототермическая реконструкция осуществляется на глубине до 7 мм.

8. Клинические эффекты связаны с прямым воздействием теплового компонента на молекулы коллагена. Отсроченный эффект связан с сокращением тканей по площади и реконструкцией глубоких структур.

В результате лазерного воздействия укорачиваются межмолекулярные поперечные связи тройной спирали коллагена, что приводит к мгновенному сокращению волокон на 2/3 их длины по сравнению с состоянием до процедуры. Помимо мгновенной реакции сокращения коллагена в ткани запускаются процессы реконструкции коллагеновых волокон и неокollaгеногенеза. В результате обработанная

Рис. 2. Технология Fotona SMOOTH.

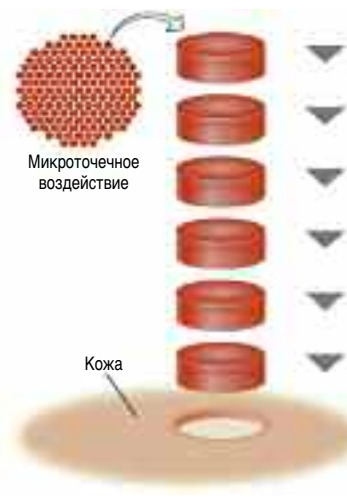


Рис. 3. ER:YAG SMOOTH – технология пакетного импульса.

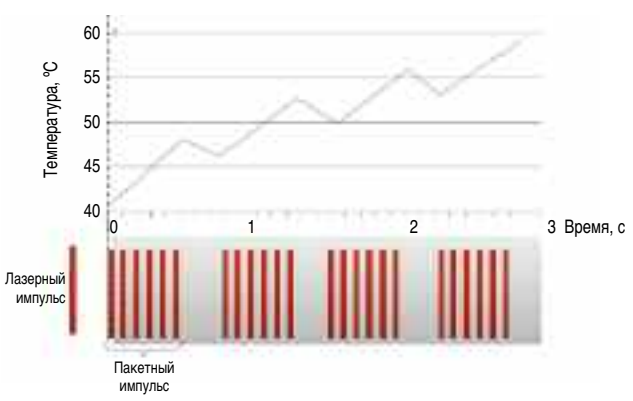
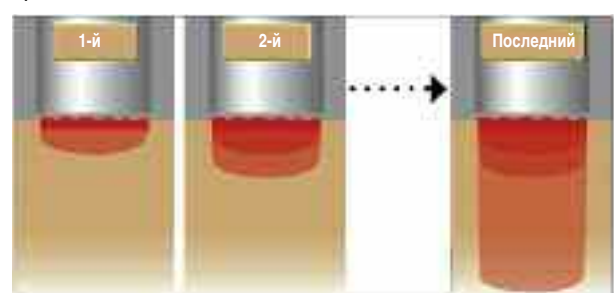


Рис. 4. Оптимальная последовательность субаблятивных микроимпульсов в режиме SMOOTH.



ткань обогащается новым молодым коллагеном, становится упругой и эластичной (рис. 4) [6, 7].

9. Эффективность и необходимое количество процедур для получения стойкого клинического эффекта зависят от индекса активации фибробластов (Collagen Remodeling Capacity – CRC), который является индивидуальным для каждой пациентки. Если индекс достигнут, результат от проведенной процедуры будет стойким. Запуск процесса неокollaгеногенеза на основе реакций местного иммунитета и появление молекул нового коллагена происходят в течение 28 дней [7].

I фаза – немедленное сокращение собственных коллагеновых волокон сразу же после лазерного воздействия (до 30%).

II фаза – кратковременный отек тканей (через 1–2 дня).

III фаза – образование новых коллагеновых волокон (от 4–6 нед до 6 мес после).

IV фаза – стабильный период сокращения (уменьшения длины), стимуляция неокollaгеногенеза продолжается (1 год или более).

Рис. 5. Фазы ремоделирования коллагена.

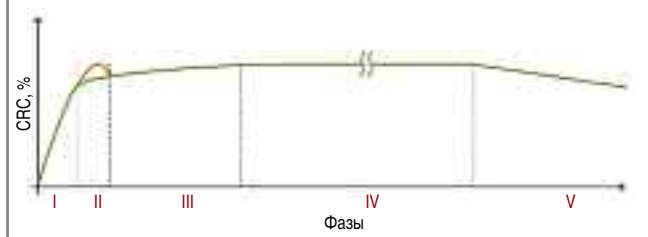


Рис. 6. Эффекты повторных процедур.

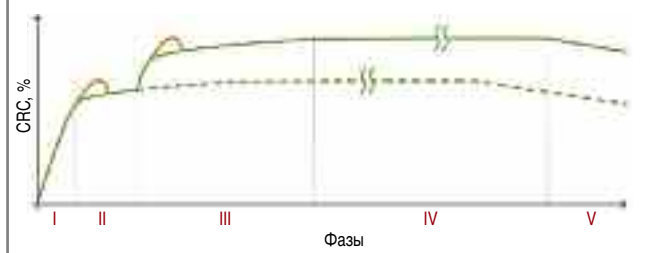
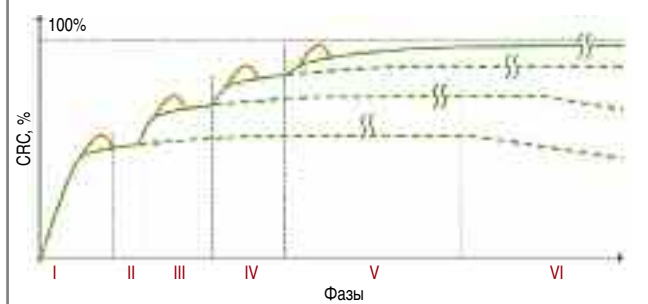


Рис. 7. Схема процедур для достижения клинического эффекта.



V фаза — постепенная деградация собственных коллагеновых волокон, снижение тонуса подлежащих тканей (рис. 5).

С целью получения выраженных стойких результатов необходимы повторные лазерные процедуры [8].

Если эффект после первой процедуры недостаточный, повторная процедура может быть проведена через 4–6 нед (не ранее 21-го дня), когда процессы стимуляции неоколлагенотенеза активированы. В ходе повторной процедуры обрабатываются собственные волокна коллагена, которые, предположительно, не ответили на воздействие сразу, и снова стимулируется дополнительная выработка молодых волокон (рис. 6) [9].

Среднее количество процедур, максимально целесообразное для получения клинического результата, составляет не более 4. Теоретически обосновано и практически доказано, что в рамках первой процедуры активируется не более 30–35% фибробластов, вторая процедура повышает индекс CRC до 50–55%, третья позволяет достигнуть 60–65% активации, четвертая достигает порога в 80–85%. Дальнейшие процедуры не приводят к изменению состояния пациентки (рис. 7) [9].

10. Поддерживающие процедуры необходимо проводить в период, когда вновь созданный коллаген еще сохраняет свои свойства и эффект от первого лечения сохранен. Поддерживающие процедуры проводятся через 12–14 мес (рис. 8).

11. Реализация технологии Fotona SMOOTH возможна только с использованием запатентованной конструкции инструментов (рис. 9).

Технология Fotona G-Set разработана для перпендикулярного и радиального лазерного воздействия на вульву и влагалище. Она состоит из лазерного рефлектора G-set, углового (G-set) и кругового адаптеров G-set. Используется в комбинации с полнолучевой манипулой R11 и фракционной манипулой PS03 [10]. Специальная конструкция инструментов, наличие влагалищного расширителя и соблю-

Рис. 8. Схема поддерживающей терапии.

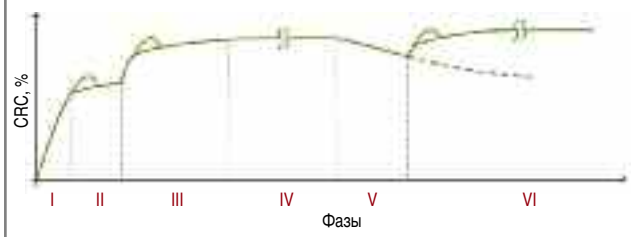


Рис. 9. Инструменты для вульвовагинального воздействия Er:YAG-лазером.



дение рекомендованных параметров лазерного воздействия не сопровождаются повреждением слизистой. Расширитель обеспечивает разглаживание стенок влагалища и центральное положение манипулы, при этом отсутствует воздействие на шейку матки. Удаленность тканей влагалища от источника лазерного излучения обеспечивает сохранение плотности энергии на каждом квадратном сантиметре поверхности (для тканей источником излучения является середина отражающего зеркала манипулы). Для проведения процедуры применяется два типа зеркал, расположенных в торцевой, конечной точке инструмента.

Коническое зеркало рассеивает полный луч лазера на 360°. Использование рабочего луча лазера диаметром 7 мм и соответствующего конического зеркала с золотым напылением обеспечивает распределение энергии на фиксированное количество квадратных сантиметров поверхности слизистой. Каждый квадратный сантиметр получает энергию на 0,5–0,7 Дж/см². Разворот луча на 90° и распределение энергии на стенках позволяют обработать около 20 см² поверхности слизистой. Извлечение манипулы на 5 мм (на ней находится градуированная шкала) дает возможность пошагово обрабатывать все стенки влагалища на 360° [11].

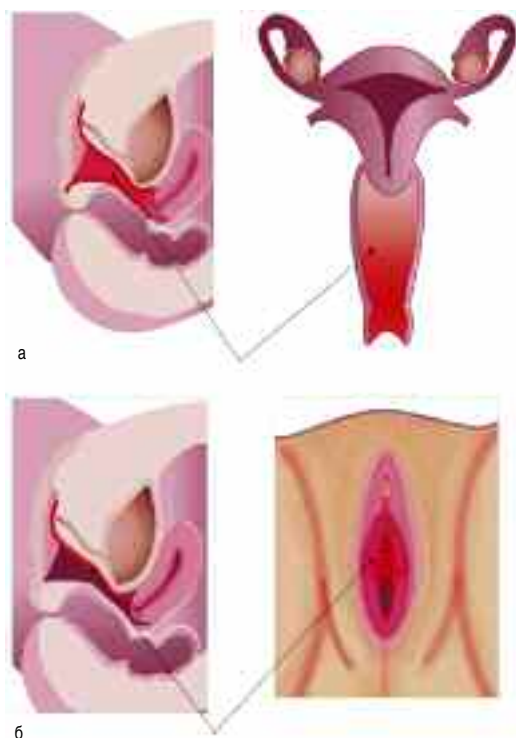
Для прицельной обработки сегмента окружности в 30° (только передняя, задняя или боковая стенки влагалища) применяется плоское зеркало, расположенное в торце другой манипулы под углом 45°. Луч лазера поворачивается на 90°, перпендикулярно к стенке, и таким образом лазерная энергия подается прицельно на сегмент. Для сохранения безопасности процедуры применяется фракционный луч. Микротермальные зоны, образующиеся в месте контакта микролучей и слизистой, получают такую же плотность энергии, т.е. 0,5–0,7 Дж/см².

Для реализации технологии манипулы должны передавать параллельный луч лазера, что обеспечивает достижение лазерной энергии каждого участка слизистой влагалища даже с учетом складчатости [12].

Технологии IncontiLase® и IntimaLase®

Почти 1/2 процедур проводятся для лечения стрессового или смешанного недержания мочи. Они осуществляются строго по показаниям с учетом индивидуальных особенностей пациентки [13].

Рис. 10. Технологии IncontiLase® и IntimaLase®: а – фототермическая реконструкция всех стенок влагалища; б – фототермическая реконструкция передней стенки влагалища, вульвы и уретры.



В мире выполнено более 100 тыс. процедур, в России в период с 2013 г. – более 3 тыс. процедур. Только в ФГБУ «НМИЦ АПГ им. В.И.Кулакова» осуществлено более 1048 процедур.

Процедура направлена на прицельную обработку передней стенки влагалища посредством плавного неаблятивного глубокого прогрева ER:YAG-лазером с применением технологии SMOOTH (рис. 10). Это приводит к повышению эластичности передней стенки влагалища, укреплению мочеиспускательного канала, уменьшению подвижности ретроуезикального соединения, улучшению работы мышц тазового дна за счет уплотнения фасции [14].

Трактовка термина «синдром растянутого влагалища» широко обсуждается среди гинекологов (рис. 11). Методика восстановления коллагенового каркаса и нормального функционирования мышц тазового дна является достаточным основанием для применения данного метода лечения. В настоящее время эта методика активно применяется для восстановления после родов и лечения сексуальных расстройств [15].

Технология RenovaLase®

RenovaLase® – это инновационная неинвазивная лазерная процедура с использованием технологии Fotona SMOOTH, основанная на фототермической реконструкции влагалища и вульвы [16].

Для лечения атрофических изменений слизистой вульвы и влагалища до появления лазерных технологий применялись локальная эстрогензаместительная и фотодинамическая терапия. Сравнение эффективности лечения вульвовагинальной атрофии с помощью неинвазивного воздействия ER:YAG-лазера Fotona SMOOTH и локальной эстрогензаместительной терапии провели в 2015–2016 гг. Adrian Gaspar (Аргентина) и Zdenko Vizintin (Словения) [17].

Целью исследования было установить эффективность и безопасность фототермической реконструкции тканей по технологии RenovaLase® и сравнить эффективность методики с локальной эстрогензаместительной терапией [17, 18].

Критериями оценки являлись: цитологическое исследование, контроль уровня pH влагалища, уменьшение клини-

Рис. 11. Синдром растянутого влагалища.

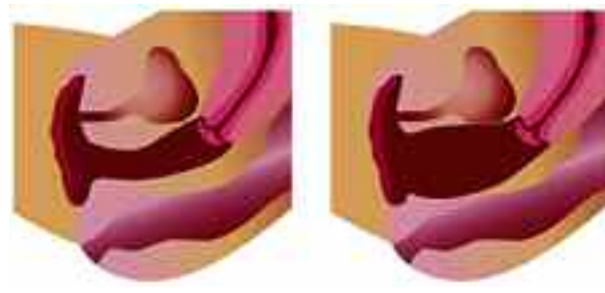
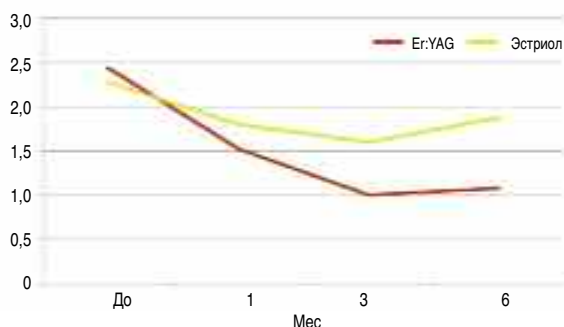


Рис. 12. Динамика индекса созревания эпителия.



Рис. 13. Динамика симптомов диспареунии.



ческой симптоматики (диспареуния, сухость, раздражение, хроническая лейкорея).

Результаты данного исследования приведены на рис. 12–17.

Индекс созревания эпителия (степени пролиферации вагинального эпителия) представляет собой численное соотношение всех парабазальных промежуточных и поверхностных клеток в вагинальном мазке, выраженное в процентах.

Статистически значимое ($p < 0,05$) снижение всех оцениваемых симптомов наблюдалось в группе воздействия лазером при всех последующих наблюдениях до 18 мес после лечения. Значительное улучшение значения созревания эпителия и снижение pH в группе лазера было зафиксировано до 12 мес после лечения. Улучшение во всех конечных точках было более выраженным и более продолжительным также в группе лазера. Цитологическое исследование показало изменения в тропизме слизистой влагалища, а также ангиогенез, застой и реструктурирование собственной пластинки в лазерной группе. Побочные эффекты были минимальными и временными в обеих группах, затрагивая 4% пациентов в группе лазера и 12% – в группе эстриола [17, 18].

Результаты демонстрируют благоприятные изменения трофики слизистой вульвы и влагалища, увеличение содержания коллагена и васкуляризации, а также уровня гликогена и толщины эпителия. Конечным результатом являются увеличение толщины эпителия, а также васкуляризация

Рис. 14. Динамика симптомов раздражения.

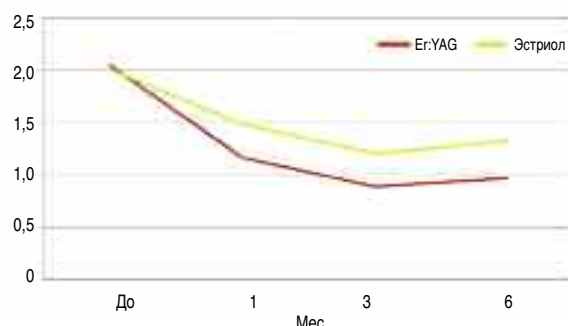


Рис. 15. Динамика симптомов сухости.

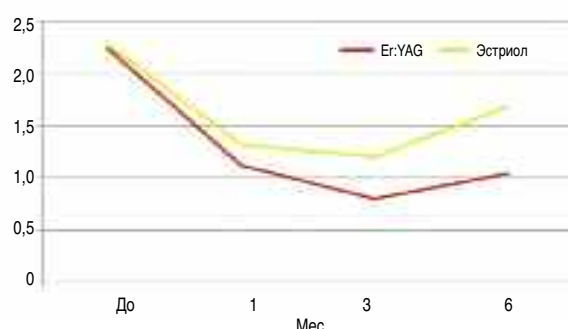
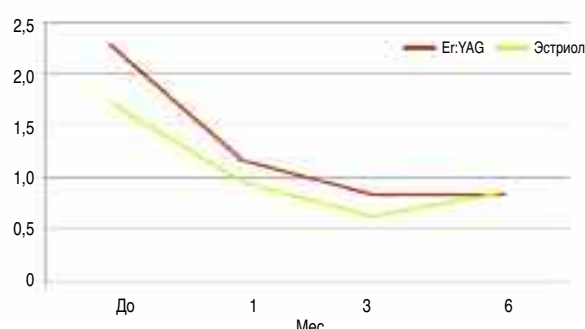


Рис. 16. Динамика симптомов лейкореи.



собственной пластинки слизистой оболочки вместе с уменьшением таких симптомов, как сухость, зуд, жжение и диспареуния [17–19].

Положительные эффекты были долговременными, так как результат после процедуры сохранялся в течение 6 мес.

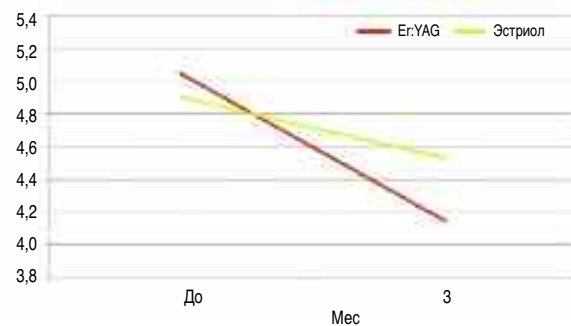
RenovaLase® также подходит для пациенток с эстрогенозависимым раком (эндометрия, груди и т.д.) или с такими видами семейного рака, как было показано в клинических исследованиях J.Bojanini и M.Gambaccian [16, 17, 20].

Технология ProlapLase®

ProlapLase® – это инновационная неинвазивная лазерная процедура, основанная на фототермической реконструкции влагалища. В результате курса процедур восстанавливаются количество и качество коллагенового каркаса стенки влагалища и фасций, что обеспечивает нормализацию функционирования мышц тазового дна. Восстановление поддерживающей функции мышц тазового дна ведет к компенсации начальных стадий пролапса или уменьшению тяжести пролапса на одну степень. Результат процедуры выражается также в улучшении трофики слизистой влагалища с увеличением содержания коллагена, повышением васкуляризации и увеличением толщины эпителия [21–23].

В рамках процедуры производится распределение энергии на коническом (360°) и угловом зеркале (30°). В местах, в которых присутствует выраженное опущение, прово-

Рис. 17. Изменение значений pH.



дится дополнительная обработка для увеличения количества тепла в участке тканей. Максимальное число процедур в рамках курса – 4. В ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» методика эффективно применяется для лечения начальных стадий пролапса (1 и 2-я степень), но и при выраженной степени пролапса, как при подготовке к оперативному лечению, так и в послеоперационном периоде с целью реабилитации [24].

Таким образом, применение ER:YAG-лазера для фототермической реконструкции тканей вульвы и влагалища позволяет улучшить их морфофункциональное состояние за счет интегральных реакций соединительнотканых структур (быстрое сокращение существующего коллагена, стимуляция неоколлагенеза и неоангиогенеза) под действием неабляционного лазерного излучения.

Литература/References

1. Vizintin Z et al. Novel minimally invasive VSP Er:YAG laser treatments in Gynecology. J Laser Health Academy 2012; 1.
2. Fistonc I et al. Minimally invasive laser procedure for early stages of stress urinary incontinence (SUI). J Laser Health Academy 2012; 1.
3. Gaviria J et al. Laser Vaginal Tightening (LVT) – evaluation of a novel noninvasive laser treatment for vaginal relaxation syndrome, J Laser Health Academy 2012; 1.
4. Sencar S, Bizjak-Ogrinc U. Improvement of stress urinary incontinence in women after Er:YAG laser treatment, ICS Barcelona. 2013.
5. Garcia V et al. Laser Vaginal Tightening and Sexual Gratification, Laser Europe, London. 2012.
6. Bizjak-Ogrinc U, Sencar S. Non-surgical minimally invasive Er:YAG laser treatment for higher-grade cystocele, 38th IUGA conference. Dublin, 2013.
7. Gaspar A. Comparison of new minimally invasive Er:YAG laser 26. treatment and hormonal replacement therapy in the treatment of vaginal atrophy. Climacteric 2014; 17 (Suppl. 1): 124.
8. Bezmenko AA et al. Treatment of stress urinary incontinence with Er:YAG laser: some biochemical parameters of connective tissue metabolism. J Experiment Clin Urology 2014.
9. Bezmenko AA et al. Conservative ways of urinary stress incontinence treatment. J Rus Military Med Academy 2014.
10. Bezmenko AA et al. Morphological Substantiation of Applying the Er:YAG laser for the treatment of Stress Urinary Incontinence in Women. J Obstet Women Dis 2014; 3.
11. Lukanovic A et al. Non-ablative Er:YAG laser therapy effect on SUI related quality of life and sexual function: a randomized controlled trial, ICS conference. Rio de Janeiro, 2014.
12. Bojanini BJF, Mejia CAM. Laser Treatment of Vaginal Atrophy in Postmenopause and Post-gynecological Cancer Patients. J Laser Health Academy 2014; 1: 65–71.
13. Gambacciani M et al. Short term effect of vaginal erbium laser on the genitourinary syndrome of menopause. Minerva Ginecol 2015.
14. Gambacciani M, Levancini M. Vaginal Erbium Laser: the Second Generation Thermotherapy for the Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) in Breast Cancer Survivors. A preliminary report of a pilot study. Ital J Gynecol Obstet 2015; 27 (1).
15. Gambacciani M, Levancini M, Cervini M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. Climacteric 2015; 18: 1–7.
16. Gambacciani M, Torelli MG, Martella L et al. Rationale and design for the Vaginal Erbium Laser Academy Study (VELAS): an international multicenter observational study on genitourinary syndrome of meno-

- pause and stress urinary incontinence. *Climacteric* 2015; 18 (Suppl. 1): 43–8.
17. Vizintin Z, Lukac M, Kazic M, Tettamanti M. Erbium laser in Gynecology. *Climacteric* 2015; 18 (Suppl): 4–8.
 18. Gaspar A, Brandt H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG Laser Treatment Compared to Topical Estriol Treatment for Symptoms of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Laser Surg Medicine* 2016.
 19. Tien YW, Hsiao SM, Lee CN, Lin HH. Effects of laser procedure for female urodynamic stress incontinence on pad weight, urodynamics, and sexual function. *Int Urogynecol J* 2016. DOI: 10.1007/s00192-016-3129-y
 20. Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors, Menopause. *J North Am Menopause Soc* 2016; 24. DOI: 10.1097/GME.0000000000000761
 21. Fistonc N, Fistonc I, Lukanovic A, Franic. First assessment of short term efficacy of Er:YAG laser treatment on stress urinary incontinence in women: prospective cohort study. *Climacteric* 2015; 18 (Suppl): 37–42.
 22. Fistonc N, Fistonc I, Findri Gustek ŠS et al. Minimally invasive, non-ablative Er:YAG laser treatment of stress urinary incontinence in women – a pilot study. *J Laser Med Sci* 2016.
 23. Pardo J, Sola V, Morales A. Treatment of female stress urinary incontinence with Erbium YAG laser in non-ablative mode. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 204: 1–4.
 24. Аполихина ИА, Горбунова ЕА, Одиноква ВА Малоинвазивные инновационные лазерные технологии в гинекологической практике. *Акуш. и гинекол.* 2014; 11: 17–22. / Apolikhina IA, Gorbunova EA, Odinokova VA Maloinvazivnye innovatsionnye lazernye tekhnologii v ginekologicheskoi praktike. *Akush. i ginekol.* 2014; 11: 17–22. [in Russian]
 25. Kbalafalla MM, Elbiaa AM, Abdelazim IA, Hussain M. Minimal Invasive Laser Treatment for Female Stress Urinary Incontinence. *Obstet Gynecol Int J* 2015; 2 (2): 00035.
 26. Ogrinc UB, Sencar S, Lenasi H. Novel Minimally Invasive Laser Treatment of Urinary Incontinence in Women. *Laser Surg Medicine* 2015.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Куликов Илья Александрович – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова», доц. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ginkulikov@yandex.ru

Спокойный Леонид Борисович – международный эксперт по лазерным технологиям Европейской лазерной академии здоровья (LA&NA), врач анестезиолог-реаниматолог

Горбунова Елена Алексеевна – врач акушер-гинеколог, физиотерапевт отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова»

Аполихина Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., врач акушер-гинеколог высшей категории, физиотерапевт, рук. отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: клинический случай

Ю.Э.Доброхотова¹, С.Э.Аракелов², С.Ж.Данелян², Е.И.Боровкова^{✉1}, А.Е.Зыков², С.А.Залеская¹, Е.А.Нагайцева²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы. 129301, Россия, Москва, ул. Касаткина, д. 7

Ассоциированным с беременностью является рак молочной железы, который впервые выявлен во время беременности, в течение первого года после родов или в любое время на фоне лактации. Диагностика заболевания в I триместре является показанием для прерывания беременности. Выявление болезни после 20 нед и желание женщины сохранить беременность являются основанием для проведения тотальной мастэктомии с последующей полихимиотерапией доxorubicin с циклофосфамидом или фторурацилом. Лучевая терапия во время беременности не применяется. Сроки и метод родоразрешения определяются индивидуально и зависят от стадии процесса и срока беременности, когда он был выявлен. Представлен клинический случай ведения пациентки с отчетно-инфильтративной формой рака молочной железы IV стадии, впервые диагностированной в 22 нед беременности.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, химиотерапия, метастаз, рак яичника.

✉katyanikitina@mail.ru

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Аракелов С.Э., Данелян С.Ж. и др. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: клинический случай. Гинекология. 2018; 20 (1): 102–108. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.102-108

Breast cancer associated with pregnancy: a clinical case

Yu.E.Dobrokhotova¹, S.E.Arakelov², S.Zh.Danelyan², E.I.Borovkova^{✉1}, A.E.Zykov², S.A.Zalesskaya¹, E.A.Nagaytseva²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²City Clinical Hospital №40 of the Department of Health of Moscow. 129301, Russian Federation, Moscow, ul. Kasatkina, d. 7

Associated with pregnancy is breast cancer, which was first detected during pregnancy, during the first year after childbirth or at any time against lactation. Diagnosis of the disease in the first trimester is an indication for abortion. The detection of the disease after 20 weeks and the desire of the woman to maintain pregnancy is the basis for conducting a total mastectomy followed by polychemotherapy with doxorubicin with cyclophosphamide or with fluorouracil. Radiation therapy during pregnancy is not applied. The timing and method of delivery are determined individually and depend on the stage of the process and the period of pregnancy, when it was identified. A clinical case of a patient with edematous-infiltrative form of breast cancer of the IV stage, diagnosed for the first time in 22 weeks of pregnancy, is presented.

Key words: breast cancer, pregnancy, chemotherapy, metastasis, ovarian cancer.

✉katyanikitina@mail.ru

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Arakelov S.E., Danelyan S.Zh. et al. Breast cancer associated with pregnancy: a clinical case. Gynecology. 2018; 20 (1): 102–108. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.102-108

Ассоциированным с беременностью называется рак молочной железы (РМЖ), который впервые диагностирован во время беременности, в течение первого года после родов или в любое время на фоне лактации [1]. Суммарная распространенность заболевания составляет от 15 до 35% на 100 тыс. родов [1–5].

Большинство случаев гестационного РМЖ выявляется на поздней стадии, процент распространенных форм достигает 85, а в 20% имеются отдаленные метастазы [6–9]. По гистологическому строению РМЖ у беременных чаще всего представлен протоковой аденокарциномой, преимущественно низкодифференцированной и без экспрессии рецепторов к эстрогенам (РЭ) и прогестерону – РП (неоминимальный HER2+ или базальноподобный трипл-негативный типы) [5, 10–13].

Диагностика РМЖ у беременных затруднена в связи с физиологическими изменениями, происходящими в структуре железы [1]. Но при выявлении у пациентки любых образований молочной железы, а также при указании на изменение ее плотности и симметричности врач акушер-гинеколог должен проявлять онкологическую настороженность [7, 14]. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с фиброаденомой, фиброзно-кистозной болезнью, очаговой гиперплазией, ретенционными кистами (галактоцеле), абсцессом, липомой, гамартомой и значительно реже с лейкозом, лимфомой, саркомой или невриномой [5].

Наиболее доступным методом диагностики РМЖ является ультразвуковое исследование (УЗИ) [15, 16]. Для уточнения диагноза возможно проведение маммографии, которая безопасна при условии дополнительного экранирования живота, однако чувствительность метода снижается во время беременности из-за увеличения concentra-

ции внеклеточной жидкости и уменьшения контрастности жировой ткани [16, 17]. Магнитно-резонансная томография без контрастирования разрешена со II триместра, но окончательный диагноз формулируется только на основании результатов гистологического исследования материалов, полученных путем Core-биопсии, или интраоперационно [18].

Самым сложным во время беременности являются стадирование процесса и оценка наличия отдаленных метастазов в легкие, печень, кости и головной мозг. Для этих целей возможно проведение УЗИ, рентгеновского исследования (с экранированием живота) и магнитно-резонансной томографии без контрастирования. Компьютерная томография (КТ) противопоказана во время беременности [19, 20].

В табл. 1 представлены расчетные дозы облучения для плода в зависимости от применяемого диагностического метода и зоны исследования [20].

Доказано, что при внешнем облучении в 50 Гр в I триместре к плоду проникает от 0,04 до 0,15 Гр, в III триместре – до 2 Гр [21, 22]. До 16 нед беременности порог условно безопасного пренатального воздействия радиации составляет от 0,1 до 0,2 Гр (10–20 рад). После 16 нед он увеличивается до 0,5–0,7 Гр (50–70 рад) [23].

Выбор тактики ведения пациенток с гестационным РМЖ определяется сроком беременности, формой и стадией опухолевого процесса. В I триместре при местно-распространенном и отчетно-инфильтративных формах, когда необходимо проведение системной химиотерапии, показано прерывание беременности [14, 24, 25]. Со II триместра (при желании пациентки сохранить беременность) проводится тотальная мастэктомия с последующей химиотерапией [5]. Реконструкция молочной железы должна быть отложена до послеродового периода. Удаление подмышечных лим-

Таблица 1. Расчетные дозы облучения для плода	
Процедура	Плодовая доза, мрад
Рентген грудной клетки (прямые и боковые проекции)	<1
Пиелограмма внутривенная	400–900
Бариевая клизма	700–1600
Рентген шейного отдела позвоночника	<1
Рентген грудного отдела позвоночника	<1
Рентген поясничного отдела позвоночника	400–600
Рентген пояснично-крестцовой области	200–600
Рентген бедра	100–400
Рентген зубов	0,01
Маммография	Ничтожно мало
Церебральная ангиография	<10
КТ груди	30
КТ брюшной полости	250
Перфузионное сканирование легких с ⁹⁹ Tc	6–12
Сканирование легочной вентиляции	1–19
Ангиография легких через бедренную вену	221–374
Ангиография легких через плечевую вену	<50

фатических узлов с биопсией контрлатеральных узлов является обязательным и позволяет оценить прогноз эффективности терапии [26].

Системная химиотерапия

Проведение системной химиотерапии возможно со II триместра [27, 28]. Дозы препаратов во время беременности не отличаются от стандартных, несмотря на происходящее увеличение объема циркулирующей крови, ускорение скорости клубочковой фильтрации (увеличение клиренса и снижение концентрации лекарств в плазме), замедление моторики желудочно-кишечного тракта (снижение всасывания препаратов), снижение концентрации альбумина в плазме (увеличение концентрации несвязанного активного препарата), появление «третьего пространства» амниотической жидкости и развитие множественной лекарственной устойчивости (появление р-гликопротеина fetalного происхождения) [29].

Назначение химиопрепаратов противопоказано в I триместре, особенно в сроки от 5 до 10 нед в связи с 15–20% увеличением частоты развития врожденных и хромосомных аномалий, мертворождений и выкидышей [30, 31]. Во II или III триместрах химиотерапия допустима, но ассоциирована с развитием задержки роста плода, преждевременными родами и низкой массой новорожденных в 50% [5, 28, 29]. В связи с этим сроки и длительность проведения лечения определяются индивидуально, но промедление в начале терапии от 3 до 6 мес приводит к увеличению риска метастазирования до 10% [29].

Наиболее часто используемой схемой лечения беременных с РМЖ является назначение доксорубина с циклофосфамидом или с фторурацилом [29, 32]. Опыт применения производных антрацилина во время беременности указывает на их относительную безопасность и эффективность, но количество наблюдений пока недостаточно [33]. В 2010 г. было сообщено о 40 случаях эффективного использования таксанов во время беременности (паклитаксел – в 21, доцетаксел – 16 и оба препарата – в 3 случаях) [34]. Использование трастузумаба во время беременности противопоказано, так как приводит к развитию гипоплазии легких, скелетным дисплазиям и увеличивает показатель неонатальной смертности [35]. Лапатиниб – обратимый ингибитор тирозинкиназы, применяется при ErbB2 (HER2-позитивном) распространенном РМЖ, достоверно и значительно снижает риск прогрессирования заболевания, а также метастазирования в головной мозг. Однако информации о возможности его использования во время беременности недостаточно [36]. Селективные модуляторы

эстрогеновых рецепторов, такие как тамоксифен, на фоне гестации не используются, так как ассоциированы с кровотечением, невынашиванием, врожденными пороками развития и антенатальной гибелью плода [37].

Установление диагноза гестационного РМЖ всегда сопряжено с необходимостью принятия решения о возможности прерывания беременности или целесообразности ее прерывания. В настоящее время имеется достаточно данных о том, что прерывание беременности не улучшает отдаленных результатов терапии. Имеющиеся публикации, свидетельствующие об улучшении показателей 5-летней выживаемости пациенток, которым было проведено прерывание беременности, основываются на результатах ретроспективных исследований и не учитывают погрешности в связи с различными стадиями процесса [21]. По данным последних исследований, наличие беременности не влияет на прогноз заболевания [38, 39]. По данным FAmant и соавт., при сравнении 300 беременных с РМЖ и 870 небеременных с РМЖ не было выявлено существенных различий в показателях прогрессирования заболевания (отношение шансов 1,34; 95% доверительный интервал – ДИ 0,93–1,91) или общей выживаемости (отношение шансов 1,19, 95% ДИ 0,73–1,93) [38]. В когортном исследовании, проведенном J.Litton и соавт., 75 женщин с РМЖ получали стандартную химиотерапию во II и III триместрах. Были продемонстрированы лучшие показатели 5-летнего безрецидивного течения (72% против 57%) по сравнению с небеременными пациентками того же возраста и с той же стадией заболевания [39]. Результаты метаанализа, опубликованного в 2012 г. и включившего более 3 тыс. пациенток с гестационным РМЖ и 37 100 женщин с РМЖ вне беременности, свидетельствуют о том, что выявление заболевания на фоне лактации ассоциировано с более высокими показателями смертности (отношение рисков 1,84; 95% ДИ 1,28–2,65), чем в группе пациенток с РМЖ, выявленным во время беременности (отношение рисков 1,29; 95% ДИ 0,72–2,24) [19].

Химиотерапию заканчивают за 3–4 нед до родов с целью исключения лейкопении у плода. Многие цитостатические препараты, особенно алкилирующие агенты, экскретируются с грудным молоком и могут вызывать развитие нейтропении новорожденных [40–42]. Как правило, грудное вскармливание не рекомендовано пациенткам, проходящим системную химиотерапию, но допустимо сохранение грудного вскармливания контрлатеральной молочной железой на фоне лучевой терапии [25, 40, 43].

В родильном доме при ГКБ №40 за 2017 г. были родоразрешены 4 пациентки с верифицированным диагнозом РМЖ, ассоциированным с беременностью.

Клинический случай 1

В родильный дом при ГКБ №40 была госпитализирована пациентка А. 22 лет с диагнозом: беременность 26–27 нед, ассоциированная с РМЖ. Головное предлежание. Плацентарная недостаточность, компенсированная форма. РМЖ IV стадии. T4bN3M1. Метастазы в яичник, лимфатические узлы шеи справа. Правосторонний метастатический плеврит. Состояние после 1-го курса полихимиотерапии (ПХТ).

Anamnesis vitae. Хронических заболеваний, операций и переломов в анамнезе нет. Наследственность по женской линии не отягощена.

Anamnesis morbi. Данная беременность первая, на учете в женской консультации состояла с 7 нед. В 9 нед пациентка самостоятельно обнаружила безболезненное уплотнение в правой молочной железе, но за медицинской помощью не обращалась. По данным УЗИ в 12–13 нед патологических изменений органов малого таза не обнаружено.

С 22 нед пациентка отмечает появление уплотнения, припухлости и болезненности в области шеи справа. С описанными жалобами беременная была госпитализирована в отделение общей онкологии Центросоюза России, где 22.09.2017 по данным УЗИ диагностированы опухоль правой молочной железы (инфильтративно-отечная форма), метастазы в аксиллярные, под-, надключичные и шейные лимфатические узлы справа, метастазы в яичники, асцит. С целью верификации диагноза выполнена трепанобиопсия опухоли правой молочной железы, под-

Рис. 1. Опухоль правой молочной железы при беременности 26–27 нед.



Рис. 2. Опухоль правой молочной железы.

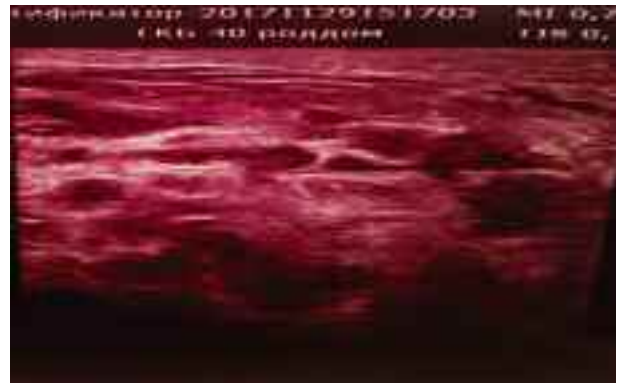


Рис. 3. Опухоль левого яичника.



мышечного лимфатического узла справа, опухоли левого яичника.

Результат **гистологического исследования**: инвазивный рак правой молочной железы, специальный тип, светлоклеточная карцинома, богатая гликогеном, grade 3, метастазы в подмышечный лимфоузел и левый яичник. Молекулярно-биологический подтип метастатической карциномы молочной железы в яичник. Тройной негативный базальноподобный тип опухоли.

Рентгенографическое исследование органов грудной клетки подтвердило увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов справа до 2,5 см и слева до 1,5 см, плеврит.

Пациентка 09.10.2017 самостоятельно обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр радиологии в Обнинске и была госпитализирована. Проведен пересмотр стекол от трепанобиопсии образования правой молочной железы, подмышечного лимфатического узла справа, опухоли яичника. **Гистологическое заключение**: инвазивный РМЖ, специальный тип, светлоклеточная карцинома, богатая гликогеном, РЭ отр., РП отр., HER2/neu отр., Ki65 – 35% (трипл-негативный рак).

По данным КТ органов грудной клетки были выявлены увеличение лимфатических узлов средостения, корней легких, правой подмышечной области, двусторонний экссудативный плеврит. Выполнен торакоцентез справа, эвакуировано 650 мл серозной жидкости.

Учитывая стадию и распространенность процесса, пациентке 10.10.2017 проведен 1-й курс ПХТ по схеме: доксорубин 80 мг + циклофосфан 80 мг. С целью профилактики тромботических осложнений введен фрагмин 500 ЕД №3. Повторный курс рекомендовано провести через 3 нед.

Для проведения повторного курса терапии пациентка госпитализирована в родильный дом при КГБ №40 27.10.2017. При поступлении состояние относительно удовлетворительное, жалобы на умеренную слабость.

Status localis: молочные железы асимметричны, правая железа увеличена, болезненна, кожа в правых наружных квадрантах гиперемирована, отечна, симптом «лимонной корки», при пальпации четкие границы образования не определяются. Сосок не изменен, выделений нет. Правые аксиальные, над- и подключичные лимфатические узлы увеличены до 2 см, в области шеи – пальпируется болезненный конгломерат лимфатических узлов диаметром до 4 см (рис. 1). Матка увеличена соответственно сроку беременности, смещена вправо образованием диаметром до 10 см плотной консистенции, локализованным в левой подвздошной области.

В условиях стационара проведено дополнительное обследование.

УЗИ молочных желез: структура левой молочной железы в пределах физиологической нормы, патологических образований не выявлено. В правой молочной железе на фоне расширенных млечных протоков визуализируется

образование размером 43×30 мм неоднородной экоструктуры пониженной эхогенности, занимающее весь верхний наружный квадрант, без четких контуров, неопределенной пространственной ориентации, с акустической тенью, инфильтрацией по периферии до подкожного слоя. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) визуализируются интранодулярные сосуды с радиальным ходом. Справа регионарные лимфатические узлы (аксиллярные, шейные, над-, подключичные) представлены единичными увеличенными образованиями и конгломератом с кистозной дегенерацией и усиленным кровотоком при ЦДК (рис. 2).

УЗИ органов малого таза: в проекции левого яичника визуализируется образование с неровными бугристыми контурами 137×90×116 мм гетерогенной экоструктуры с анэхогенными включениями, радиально пронизывающими сосудами с высокоскоростными (22 см/с) и низкорезистентными (индекс резистентности 0,25) характеристиками кровотока (рис. 3). Область правых придатков не доступна осмотру. Свободной жидкости в малом тазу и брюшной полости не выявлено.

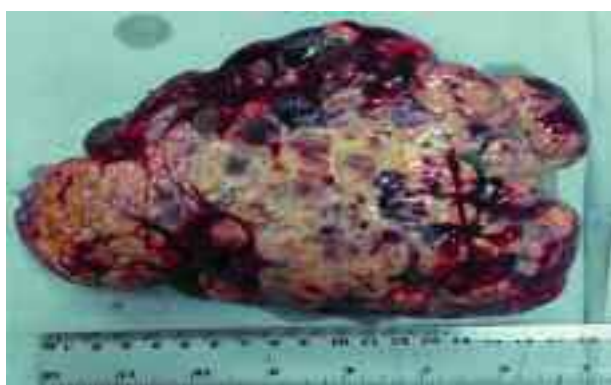
Ультразвуковая фетометрия 27.10.2017: плод соответствует 24–25 нед (5-й перцентиль). Предполагаемая масса тела – 730 г. Анатомия плода в норме. Плацента расположена по задней стенке, толщина 29 мм, структура однородная. Степень зрелости – 0. Индекс амниотической жидкости – 15 см. Допплерометрия: показатели гемодинамики маточно-плацентарного и плодового кровотока в норме.

30.10.2017 проведен междисциплинарный онкологический **консилиум**, который постановил: принимая во внимание распространенность процесса у беременной с BRCA1-ассоциированным РМЖ отечно-инфильтративной формы, трипл-негативным с множественными метастазами в лимфатические узлы средостения, над-, подключичные, шейные, яичники, плевру, после проведенного 1-го курса ПХТ показано паллиативное лечение с последующим родоразрешением в 32–33 нед беременности.

Рис. 4. Опухоль левого яичника.



Рис. 5. Макропрепарат опухоли левого яичника.



Был проведен 2-й курс ПХТ: доксорубин 60 мг/м² – 80 мг, циклофосфан 600 мг/м² – 80 мг. 30.10.2017, учитывая тяжелую анемию, перелито 646 мл эритроцитарной взвеси. На фоне ПХТ проводился динамический контроль за состоянием плода и показателями маточно-плацентарного кровотока, нарушений выявлено не было. Через 7 дней от начала 2-го курса ПХТ пациентка была выписана. Результаты лабораторного обследования после 2-го курса ПХТ представлены в табл. 2.

Повторная госпитализация была проведена через 3 нед после 2-го курса ПХТ. При поступлении **ультразвуковая фетометрия** 20.11.2017: плод соответствует 28 нед беременности (5-й перцентиль), предполагаемая масса плода – 1200 г, плацента 1-й степени зрелости, индекс амниотической жидкости – 14 см. Допплерометрия: индекс резистентности в правой маточной артерии – 0,67 (повышен), в левой маточной артерии – 0,61 (норма), в артериях пуповины – 0,69 (норма). Заключение: беременность 28 нед. Нарушение маточно-плацентарного кровотока 1А степени.

Контрольное УЗИ молочных желез 21.11.2017: в левой молочной железе визуализируется образование в верхнем наружном квадранте 35×27 мм с гипоехогенными включениями и усиленным кровотоком при ЦДК. Определяется группа увеличенных аксиальных лимфатических узлов 17×10 и 26×10 мм. В правой молочной железе сохраняется образование 43×30 мм, конгломераты увеличенных регионарных лимфатических узлов. **Заключение:** прогрессирование заболевания, метастазы в левую молочную железу, аксиальные и надключичные лимфатические узлы слева.

При **УЗИ** органов брюшной полости и малого таза в области печени, желчного пузыря, селезенки, поджелудочной железы, надпочечников, почек опухолевой патологии не обнаружено, отмечается расширение чашечно-лоханочной системы левой почки. В проекции левого яичника сохраняется образование с неровными бугристыми контурами 137×94×116 мм равномерно гетерогенной структуры с кистозными включениями с радиально пронизываю-

Таблица 2. Результаты лабораторного обследования

07.11.2017	Результат
Клинический анализ крови	
WBC	5,3×10 ⁹ /л
RBC	3,84×10 ¹² /л
HGB	10 ² г/л
HCT	31%
PLT	209×10 ⁹ /л
LYMPH	23×10 ⁹ /л
Биохимический анализ крови	
Белок общий	60,6 г/л
Глюкоза	3,5 ммоль/л
Креатинин	27 ммоль/л
Азот мочевины	1,8 ммоль/л
Билирубин общий	7,3 мкмоль/л
Аспаратаминотрансфераза	23 ед/л
Аланинаминотрансфераза	12,2 ед/л
Коагулограмма	
Активированное частичное тромбопластиновое время	25,1 с
Протромбиновое время	10,4 с
Фибриноген	5,1 г/л
Международное нормализованное отношение	0,93

щими сосудами с высокоскоростными и низкорезистентными характеристиками кровотока. Область правых придатков осмотру не доступна. При обзорном осмотре в брюшной полости и полости малого таза свободной жидкости не выявлено. Увеличения парааортальных лимфатических узлов не выявлено.

Проведен повторный общебольничный консилиум 22.11.2017.

Диагноз: рак правой молочной железы cT4bN3M1 (метастазы в плевру, лимфоузлы шеи справа, яичники); 2 курса ПХТ. Прогрессирование (метастазы в левую молочную железу). Беременность 30 нед. Иммуногистохимическое исследование: Pgr – 0 баллов, HER2/neu – 0, Ki65 – 35%. Трипленегативный тип. T4bN2M1. Стадия IV. **Заключение** консилиума: учитывая прогрессирование заболевания на фоне ПХТ в виде метастазирования в левую молочную железу, в аксиллярные и надключичные лимфатические узлы с обеих сторон и срок беременности, показано досрочное родоразрешение путем операции кесарево сечение с двухсторонней аднексэктомией.

Пациентка подготовлена к оперативному родоразрешению, проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (дексаметазон 24 мг). В плановом порядке бригадой, состоящей из акушеров-гинекологов и онкологов, выполнена **операция:** нижнесрединная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте, двусторонняя аднексэктомия, субтотальная резекция сальника, резекция брюшины.

Интраоперационно обнаружено: яичник слева представлен кистозно-бугристой опухолью с преобладанием солидного строения размером 20×15×10 см, богато васкуляризированной, легко травмируется при контакте (рис. 4, 5). Левая маточная труба отдельно от опухоли не определяется. Справа яичник аналогичного макроскопического строения размером 6×4×4 см. Интактная яичниковая ткань не визуализируется (рис. 6), маточная труба укорочена, утолщена, серозная оболочка отечная. Общая кровопотеря составила 1600 мл, 2,9% от массы тела.

На патогистологическое и цитологическое исследование направлены: плацента, опухоль левого и правого яичника, сальник, брюшина мезогастральной и гипогастральной области, аспитическая жидкость.

Заключение гистологического исследования: правая маточная труба извитая 4×0,5 см, правый яичник 5×5×2 см

неправильной формы (16–17 м/т), на разрезе с множественными очагами бело-желтого цвета разного размера (18–21). Левая маточная труба 7×0,5 см, левый яичник 18×15×7 см с бугристой поверхностью и кистами 0,1–2 см, на разрезе дольчатого строения, бело-желтого цвета, с очаговыми кровоизлияниями.

Микроскопическая картина. Плацента: базальная дородовая оболочка неравномерной толщины с дистрофией клеток, слабоинфильтрирована лимфоцитами. В базальном хорионе фиброз, амнион отсутствует, сосуды спавшиеся. Ворсинчатый хорион представлен зрелыми промежуточными ворсинами с избыточным ветвлением типичных терминальных ворсин с участками ветвления мезенхимальных ворсин и мелких гиповаскулярных ворсин, кальцинаты отсутствуют. **Правая маточная труба** без патологических изменений. **Правый яичник** представлен опухолевой тканью, построенной из полиморфных клеток с анизотропными ядрами, формирующими альвеолярные, трабекулярные структуры и солидные поля. Инвазии в сосудах нет. **Левая маточная труба** без патологических изменений. В паратубарной клетчатке очаговое разрастание опухоли. **Левый яичник** представлен опухолевой тканью, построенной из полиморфных клеток с анизотропными ядрами, формирующими альвеолярные, трабекулярные структуры и солидные поля. В сосудах определяются опухолевые эмболы.

Послеоперационный период у роженицы протекал без осложнений, лактация была подавлена медикаментозно, а на 7-е сутки пациентка переведена в Обнинскую онкологическую больницу для продолжения химиотерапии.

Новорожденный недоношенный гипотрофичный мальчик массой тела 1320 г, ростом 44 см с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов был переведен на II этап выхаживания через 7 сут.

Клинический случай 2

Пациентка Я. 44 лет была госпитализирована в родильный дом при ГКБ №40 с диагнозом: беременность 37–38 нед, ассоциированная с онкопатологией. Головное предлежание. Рак левой молочной железы cT1N0M0.

Anamnesis vitae. Хронических заболеваний, операций и переломов в анамнезе нет. Наследственность по женской линии не отягощена. Настоящая беременность четвертая, предыдущие три закончились своевременными родами в 2000, 2013 и 2015 гг. Грудью кормила суммарно 4 года.

Anamnesis morbi. На фоне последней беременности в сроки 33 нед пациентка упала с лестницы и ушиблась областью левой молочной железы. После травмы образовалось болезненное уплотнение, с жалобами на которое она обратилась к врачу акушеру-гинекологу. При осмотре выявлена гематома 15×10 мм, локализованная в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы. Пациентка направлена на консультацию в ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена».

По данным **УЗИ:** в левой молочной железе железистая ткань и явления железисто-кистозной мастопатии. В верхне-внутреннем квадранте определяется зона слабопониженной эхогенности с неровным контуром 13,5×12×17 мм (участок мастопатии?, выполнена биопсия). В нижне-наружном квадранте визуализируется локальная зона мастопатии с множественным скоплением кистозных зон 21×13×22 мм. Кисты анэхогенные, максимальным размером до 12×7 мм. В регионарных лимфоузлах – без очаговой патологии.

Результаты **патоморфологического исследования:** в ткани молочной железы определяются комплексы внутрипротоковой карциномы (carcinoma in situ ductale) утравидного типа строения с участками, подозрительными по инвазивному компоненту. Результаты **иммуногистохимического исследования:** P9 – отрицательное окрашивание, P1 – отрицательное окрашивание, P63 – отрицательное окрашивание, Ki67 – 7%.

Заключение онколога: рекомендовано проведение комбинированного лечения. Учитывая срок беременности и начальную стадию опухолевого процесса с благоприятным течением, отложить проведение специфической терапии на послеродовой период.

Рис. 6. Макропрепарат опухоли правого яичника.

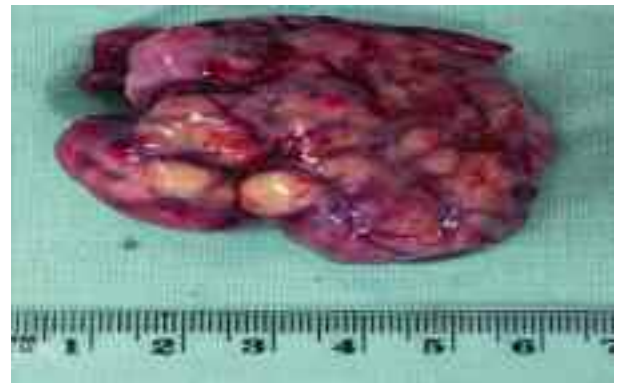
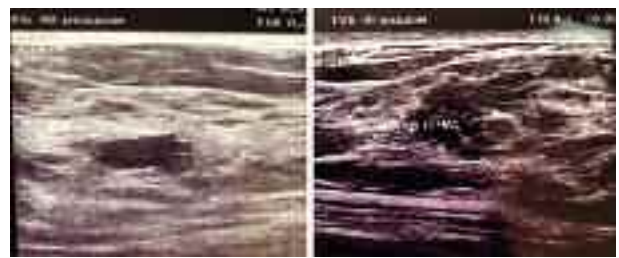


Рис. 7. УЗИ левой молочной железы.



В 37–38 нед пациентка была госпитализирована в родильный дом при ГКБ №40. При поступлении состояние удовлетворительное, жалоб нет.

Status localis: молочные железы симметричны, в верхне-внутреннем квадранте левой молочной железы определяется образование 2×2,5 см с четкими ровными контурами, плотной консистенции. Кожа над образованием не изменена, выделений из сосков нет. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

УЗИ молочных желез: молочные железы одинаковых размеров, их структура представлена смешанным компонентом, железистый слой умеренно повышенной эхогенности. Млечные протоки расширены в пределах физиологической нормы. В левой молочной железе в верхне-внутреннем квадранте на 11 часах определяется образование 16×12×14 мм с нечеткими контурами и вертикальной пространственной ориентацией с единичными локусами ЦДК, на 15 часах образование гипоэхогенной структуры 14×7 мм с четкими контурами с горизонтальной пространственной ориентацией, мелкозернистой структурой и отсутствием локусов кровотока при ЦДК. На 17 часах группа кистозных образований анэхогенной структуры, аваскулярных, размерами до 10 мм (рис. 7).

Согласно заключению онкологического консилиума было принято решение о проведении родов через естественные родовые пути в 38 нед с подавлением лактации в раннем послеродовом периоде.

Программированные роды произошли в срок, протекали без осложнений. Родилась живая доношенная девочка массой тела 4090 г, ростом 54 см, с оценкой по шкале Апгар 9/10 баллов. На 3-и сутки пациентка с ребенком были выписаны домой. Рекомендовано проведение комбинированного лечения через 2 мес после родов.

Клинический случай 3

Пациентка Г. 36 лет госпитализирована в родильный дом при ГКБ №40 с диагнозом: беременность 37–38 нед. Головное предлежание. Плацентарная недостаточность субкомпенсированная форма. Задержка роста плода 2-й степени. Нарушение маточно-плацентарного кровотока 1А степени. Гипотиреоз. РМЖ в анамнезе.

Anamnesis vitae. Хронические заболевания: хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз (медикаментозно компенсирован), хронический пиелонефрит. Настоящая беременность вторая, предыдущая закончилась своевременными родами в 2011 г. Грудью кормила около 6 мес.

Anamnesis morbi. В 2004 г. при самообследовании пациентка обнаружила уплотнение в правой молочной железе. В ГКБ №33 поставлен диагноз cT1N2M0 IIIA стадия, выполнена радикальная резекция. По данным гистологического исследования: инфильтративно-протоковый РМЖ, метастазы в 5 регионарных лимфатических узлах. Иммуногистохимическое исследование: РЭ – 190 баллов ++, РП – 210 баллов +++, HER2/neu+. Проведен курс дистанционной лучевой терапии на правую молочную железу и зоны регионарного оттока, включая парастернальную, 2 Гр/44 Гр. Проведено 4 курса ПХТ по схеме САФ (циклофосфан – 500 мг/м², доксорубин – 50 мг/м², 2,5-фторурацил – 500 мг/м²), последующая терапия Золадексом 3,6 мг в течение 2 лет. После окончания курса терапии пациентка к онкологу не обращалась. В 2014 г. обратилась в РОНЦ им. Н.Н.Блохина с жалобами на наличие уплотнения в области послеоперационного рубца в правой молочной железе. Опухоль определялась в верхненаружном квадранте справа, размером 5 см. Проведена Core-биопсия. Гистологическое заключение: инвазивный рак неспецифического типа, 2-й степени злокачественности, с наличием раковых эмболов в просветах лимфатических сосудов. Иммуногистохимическое исследование: РЭ – 6 баллов, РП – 6 баллов, HER2/neu – 1+, Ki 67 – 45%. Выполнена маммография: правая молочная железа деформирована за счет операции, кожа, сосок и ореола справа отечны. В зоне послеоперационного рубца определяется образование 4,5×3,5 см с наличием микрокальцинатов.

Генетическое исследование подтвердило наличие мутации BRCA1. Проведено 6 курсов ПХТ доцетаксел 75 мг/м² + циклофосфан 600 мг/м², после чего выполнена мастэктомия справа с сохранением грудных мышц одномоментной реконструкцией торакодорзальным лоскутом и экспандером 550. Профилактическая мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией экспандером Mentor 550. Морфологическое исследование послеоперационного материала: уплотнение в правой молочной железе размером 2,5 см имеет строение фиброзной ткани с очаговой воспалительной инфильтрацией, микрокальцинатами, скоплением макрофагов и редкими рассеянными элементами резидуальной опухоли (лечебный патоморфоз 3-й степени). В ткани левой молочной железы элементов опухоли не выявлено.

После операции назначен тамоксифен по 20 мг/сут в течение 5 лет. Пациентка в 2017 г. самостоятельно отметила использование тамоксифена в связи с планированием беременности. Беременность наступила спонтанно. Протекала с развитием плацентарной недостаточности и задержки роста плода с 30 нед.

После госпитализации в родильный дом при ГКБ №40 был собран междисциплинарный консилиум, который постановил: учитывая плацентарную недостаточность субкомпенсированной формы, задержку роста плода 2-й степени у повторно беременной с доношенным сроком гестации и достаточной биологической готовностью организма к родам, провести индукцию родов путем амниотомии. Роды вести консервативно. В случае пересмотра тактики родов в пользу операции кесарево сечение расширить объем операции до двухсторонней аднексэктомии.

После проведения индукции родов путем амниотомии развилась регулярная родовая деятельность. Роды закончились через 9 ч 35 мин рождением доношенного гипотрофичного мальчика массой тела 2170 г, ростом 47 см с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. В раннем неонатальном периоде у новорожденного был выявлен дефект межпредсердной перегородки, ребенок переведен в детскую больницу.

Пациентка была выписана на 3-и сутки после родов в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано наблюдение у онколога, продолжить прием тамоксифена по 20 мг/сут.

Заключение

В последние годы отмечается неуклонный рост частоты встречаемости онкологических заболеваний, ассоциированных с беременностью. Это привело к пересмотру ряда постулатов, неопровержимость которых еще недавно была абсолютной. Прежде всего это осознание возможности сохранения беременности у пациенток с диагностированными злокачественными новообразованиями и допустимости проведения ПХТ на фоне гестации. Накопленный опыт и знания позволяют без ухудшения прогноза для пациентки пролонгировать беременность до периода жизнеспособности плода.

Смещение среднего возраста рождения ребенка в интервал 35–40 лет и увеличение доли соматически нездоровых женщин повышает частоту выявления опухолевых процессов, ассоциированных с беременностью, но право женщины иметь ребенка должно и может быть реализовано. Взвешенный междисциплинарный подход с оценкой прогноза и рисков позволяет сохранить надежду на рождение детей женщинам с онкологическими заболеваниями.

Литература/References

1. Пароконная АА. Рак молочной железы и беременность. Современное состояние проблемы. Практическая онкология. 2009; 10 (4): 179–83. / Parokonnaia AA. Rak molochnoi zhelezy i beremennost'. Sovremennoe sostoianie problemy. Prakticheskaia onkologiya. 2009; 10 (4): 179–83. [in Russian]
2. Andersson TM, Jobansson AL, Hsieh CC et al. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 568.
3. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1128.
4. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 45.
5. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138: 91.
6. Cullinane CA, Lubinski J, Neubausen SL et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005; 117: 988.
7. Collins JC, Liao S, Wile AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1995; 40: 785.
8. De Bree E, Makrigiannakis A, Askoxylakis J et al. Pregnancy after breast cancer. A comprehensive review. *J Surg Oncol* 2010; 101: 534.
9. Dominici L, Kuerer H, Babiera G et al. Wound complications from surgery in pregnancy-associated breast cancer. *American Society of Breast Surgeons Annual Meeting* 2009.
10. Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993; 71: 2499.
11. Middleton LP, Amin M, Guyn K et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003; 98: 1055.
12. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E et al. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *Virchows Arch* 2003; 443: 44.
13. Woblfabrt J, Andersen PK, Mouridsen HT, Melbye M. Risk of late-stage breast cancer after a childbirth. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1079.
14. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 74.
15. Abn BY, Kim HH, Moon WK et al. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 491.
16. Yang WT, Dryden MJ, Guyn K et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006; 239: 52.
17. Bebrman RH, Homer MJ, Yang WT, Whitman GJ. Mammography and fetal dose. *Radiology* 2007; 243: 605.
18. Shellock FG, Crues JV. MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. *Radiology* 2004; 232: 635.
19. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 834.
20. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 623.

21. Gemignani ML, Petrek JA, Borgen PI. Breast cancer and pregnancy. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 1157.
22. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328.
23. www.bt.cdc.gov/radiation/prenatalphysician.asp
24. Amrane K, Bellocq JP, Brettes JP, Matbelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 442.
25. Azim HA, Belletini G, Liptrott SJ. Breastfeeding in breast cancer survivors: pattern, behavior and effect on breast cancer outcome. *Ann Oncol* 2010; 21 (suppl 8): viii89 (251P).
26. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010; 46: 3158.
27. Cardonick E, Gilmandyar D, Somer RA. Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1267.
28. Ring AE, Smith IE, Jones A et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4192.
29. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283.
30. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 146.
31. Largillier R, Savignoni A, Gligorov J et al. Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged <35 years: a GET(N)A Working Group analysis. *Cancer* 2009; 115: 5155.
32. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006; 107: 1219.
33. Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer* 1988; 61: 435.
34. Mir O, Berthelette P, Goffinet F et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21: 425.
35. Zagouri F, Sergeantanis TN, Chrysikos D et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137: 349.
36. Kelly H, Grabam M, Humes E et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 339.
37. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy – case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 405.
38. Amant F, von Minckwitz G, Han SN et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2532.
39. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist* 2013; 18: 369.
40. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG et al. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 2005; 11: 399.
41. National Library of Medicine drug and lactation database, *LactMed*. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>
42. Talele AC, Slanetz PJ, Edmister WB et al. The lactating breast: MRI findings and literature review. *Breast J* 2003; 9: 237.
43. Helewa M, Lovesque P, Provencher D et al. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 164.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Аракелов Сергей Эрнестович – глав. врач ГБУЗ ГКБ №40

Данелян Соня Жоревна – зам. глав. врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ ГКБ №40

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

E-mail: katyanikitina@mail.ru

Зыков Аркадий Евгеньевич – врач-онкогинеколог ГБУЗ ГКБ №40

Залеская Софья Алексеевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Нагайцева Елена Анатольевна – зав. отд.-нием ультразвуковой диагностики в родильном доме при ГБУЗ ГКБ №40

Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста

Е.П.Бейк[✉], А.Г.Сыркашева, Н.В.Долгушина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Цель исследования – изучение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток разных возрастных групп с учетом клинико-лабораторных данных.

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование были включены 188 пациенток с бесплодием разного генеза, которые были стратифицированы в зависимости от возраста: 1-я группа (n=87) – пациентки позднего репродуктивного возраста (>35 лет), 2-я группа (n=101) – пациентки раннего репродуктивного возраста (≤35 лет).

Результаты. У пациенток программ ВРТ позднего репродуктивного возраста по сравнению с пациентками раннего репродуктивного возраста шансы наступления беременности были снижены в 2,2 раза (отношение шансов – ОШ 2,2; 95% доверительный интервал – ДИ 1,1–4,3), шансы живорождения – в 2 раза (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,0–3,9). Единственным фактором, влияющим на наступление беременности помимо возраста, было число полученных эмбрионов. Пороговым возрастом, при котором и выше которого шансы наступления беременности и живорождения максимально снижались, был возраст 37 лет: ОШ беременности 2,6 (95% ДИ 1,4–5,1, AUC 61,3%), ОШ живорождения 2,6 (95% ДИ 1,3–5,1, AUC 60,8%).

Выводы. У пациенток позднего репродуктивного возраста наблюдается двукратное снижение эффективности программ ВРТ вследствие значимого снижения числа полученных ооцитов, зрелых ооцитов и, соответственно, эмбрионов.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, поздний репродуктивный возраст.

[✉]e_beik@oparina4.ru

Для цитирования: Бейк Е.П., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. Гинекология. 2018; 20 (1): 109–112. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.109-112

Effectiveness of programs of auxiliary reproductive technologies in patients of late reproductive age

E.P.Beik[✉], A.G.Syrkasheva, N.V.Dolgushina

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The aim of the study was to study the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) programs in patients of different age groups, taking into account clinical and laboratory data.

Materials and methods. A prospective cohort study included 188 patients with infertility of various genesis who were stratified according to age: group 1 (n=87) – patients of late reproductive age – LRA (>35 years), group 2 (n=101) – patients of early reproductive age (≤35 years).

Results. In patients with ART compared with patients with LRA, the chances of pregnancy were reduced by 2.2 times (odds ratio – OR 2.2, 95% confidence interval – CI 1.1–4.3), the chances of live birth were 2 times (OR 2.0; 95% CI 1.0–3.9). The only factor affecting the onset of pregnancy in addition to age was the number of embryos received. The threshold age at which and above which the chances of pregnancy and live birth decreased as much as possible were the age of 37 years: the OR of pregnancy 2.6 (95% CI 1.4–5.1, AUC 61.3%), OR live birth 2.6 (95% CI 1.3–5.1, AUC 60.8%).

Conclusions. In patients of LRA there is a twofold decrease in the effectiveness of ART programs due to a significant decrease in the number of oocytes obtained, mature oocytes, and, accordingly, embryos.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, late reproductive age.

[✉]e_beik@oparina4.ru

For citation: Beik E.P., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. Effectiveness of programs of auxiliary reproductive technologies in patients of late reproductive age. Gynecology. 2018; 20 (1): 109–112. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.109-112

Актуальность

В репродуктивном возрасте (от 15 до 49 лет) отдельно выделяется поздний репродуктивный возраст – ПРВ (после 35 лет), в течение которого фертильность женщины значительно снижается. Для женщин в возрасте 40 лет шансы наступления беременности не превышают 5%, при этом риск потери беременности на ранних сроках составляет от 34 до 52% [1]. За последние годы доля первородящих женщин ПРВ значительно возросла. На сегодняшний день средний возраст рождения первого ребенка для женщин на 3,5 года больше, чем 30 лет назад [2].

Для женщин в возрасте 35 лет и старше бесплодием называют неспособность забеременеть после 6 мес половой жизни без использования контрацепции. Бесплодие, связанное с возрастом, обусловлено разными причинами. Женщины ПРВ имеют более высокую соматическую и гинекологическую заболеваемость, более высокий риск наличия хромосомных аномалий ооцитов, а значит, и эмбрионов, тенденцию к снижению овариального резерва, что в целом снижает шансы наступления как спонтанной беременности, так и беременности, полученной в

результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [3]. Программы ВРТ являются наиболее эффективным методом преодоления бесплодия. Однако в группе пациенток ПРВ эффективность программ ВРТ не превышает 10%, а вероятность наступления беременности снижается на 4,7% из расчета на каждый год жизни женщины старше 30 лет [4].

Целью исследования было изучение эффективности программ ВРТ у пациенток разных возрастных групп с учетом клинико-лабораторных данных.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование были включены 188 супружеских пар, обратившихся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2015 по 2017 г., с отсутствием противопоказаний к проведению экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и подписанным информированным согласием на участие в исследовании.

Критерии включения:

- нормальный кариотип обоих супругов;
- фертильная/субфертильная сперма супруга;

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациенток			
Параметры	Группа 1 (n=87)	Группа 2 (n=101)	p
Возраст, лет*	39,9±2,9	30,2±2,9	<0,0001
ИМТ, кг/м ² *	23,3±2,9	21,5±1,7	<0,0001
Курение**	9 (10,3%)	3 (2,3%)	0,0391
Прием КОК в анамнезе**	4 (4,6%)	15 (14,8%)	0,0200
Миома матки**	39 (44,8%)	12 (11,9%)	<0,0001
Число беременностей***	1 (0–2)	0 (0–1)	0,0002
Число самопроизвольных выкидышей***	0 (0–1)	0 (0–0)	0,0271
АМГ, нг/мл	1,56±1,26	3,84±2,83	<0,0001
Препараты рФСГ*	32 (36,8%)	60 (59,4%)	0,0266
Препараты рФСГ/ЛГ, ЧМГ*	55 (63,2%)	41 (40,6%)	
Суммарная доза гонадотропина, МЕ**	2522,4±1464,5	1928,6±1146,3	0,0021
ХГ как триггер овуляции*	83 (95,4%)	79 (78,2%)	0,0006
аГнРГ как триггер овуляции**	4 (4,6%)	22 (21,8%)	
Число ооцитов***	4 (2–7)	7 (4–10)	<0,0001
Число зрелых ооцитов***	4 (2–6)	6 (3–8)	0,0002
Число blastocyst***	3 (1–6)	5 (3–6)	0,0006

Здесь и далее в табл. 2, 3: *данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-тест; **данные представлены как абсолютные числа и %, χ^2 -тест; ***данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Манна–Уитни.

- индекс массы тела (ИМТ) пациенток от 19 до 29,9 кг/м²;
 - отсутствие привычного невынашивания беременности в анамнезе (>2 потеря беременности в сроке до 22 нед гестации);
 - проведение интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ);
 - селективный перенос одного эмбриона;
 - отсутствие проведения преимплантационного генетического скрининга (ПГС) в текущем цикле ЭКО.
- Критерии исключения:
- использование донорских гамет или суррогатного материнства;
 - причины и осложнения, делающие невозможным перенос эмбриона (ПЭ) в текущем цикле ЭКО;
 - развитие осложнений ЭКО в изучаемом цикле.

Пациентки были стратифицированы на 2 группы: 1-ю группу составили 87 пациенток РРВ (>35 лет), 2-ю группу составила 101 пациентка раннего репродуктивного возраста – РРВ (≤35 лет).

Все включенные в исследование супружеские пары были обследованы согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [5].

Стимуляция функции яичников проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ), комбинированного препарата рФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) или человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ). Доза препарата подбиралась индивидуально в зависимости от возраста пациентки, уровня антимюллерова гормона (АМГ) и числа антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования (УЗИ). После проведения УЗИ производилась коррекция дозы препаратов гонадотропинов.

Триггер овуляции вводился при достижении лидирующими фолликулами диаметра 17 мм. В качестве триггера овуляции использовался хорионический гонадотропин (ХГ) в дозе 8000–10 000 МЕ, а при риске развития синдрома гиперстимуляции яичников (при наличии более 15 доминантных фолликулов в обоих яичниках в день назначения триггера овуляции) – агонист ГнРГ (аГнРГ) в дозе 0,2 мг или сочетание аГнРГ с низкими дозами ХГ (1500 МЕ).

Трансвагинальная пункция яичников осуществлялась через 36 ч после введения триггера овуляции. Все зрелые ооциты подвергались оплодотворению методом ИКСИ.

Морфологическую оценку эмбрионов проводили на 3 и 5-е сутки после трансвагинальной пункции яичников согласно классификации D.Gardner и соавт. [6].

Ведение посттрансферного периода осуществлялось согласно принятым в клинической практике протоколам. Через 14 дней после ПЭ в полость матки определялась концентрация β -ХГ в сыворотке крови пациентки. Тест на беременность считался положительным, если уровень β -ХГ составлял более 20 МЕ/л. Через 21 день после ПЭ проводилась диагностика клинической беременности, и при визуализации плодного яйца в полости матки регистрировалась клиническая беременность.

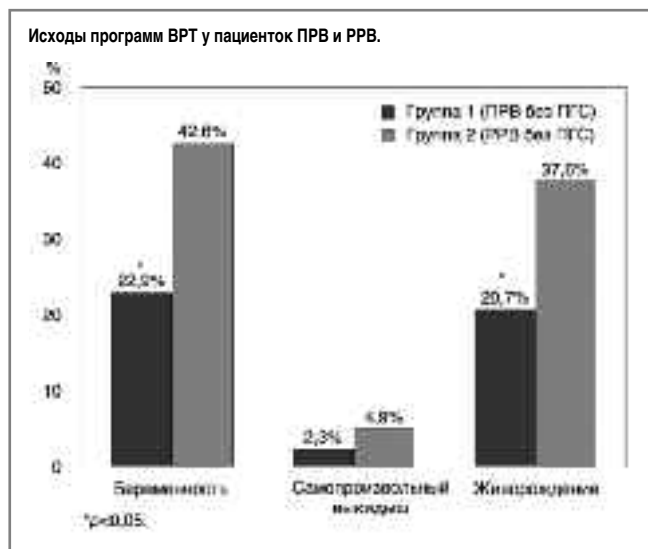
Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для сравнения категориальных переменных, t-теста или теста Манна–Уитни для сравнения средних величин. Мерой ассоциации для сравнения бинарных данных было отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Метод логистической регрессии с расчетом площади под кривой (Area Under the Curve – AUC) использовался при расчете скорректированного ОШ (ОШ_{кор}) для контроля множественных конфаундеров. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России.

Результаты

Пациентки РРВ (1-я группа) отличались от пациенток РРВ (2-я группы) тем, что были старше, имели больший ИМТ, чаще курили, реже принимали комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в анамнезе, чаще болели миомой матки, имели больше беременностей за счет большего числа самопроизвольных выкидышей и более низкий уровень АМГ. Для стимуляции суперооуляции им чаще назначали препараты гонадотропинов, содержащие ЛГ (рФСГ/ЛГ или ЧМГ) в больших дозах, а в качестве триггера овуляции – препараты ХГ. У них было получено меньше ооцитов, зрелых ооцитов и, соответственно, эмбрионов (табл. 1).

В качестве возможных конфаундеров, влияющих на исход программ ВРТ, были учтены: возраст, ИМТ, курение, прием КОК, наличие миомы матки, число самопроизволь-



ных выкидышей в анамнезе, уровень АМГ, вид гонадотропина для стимуляции суперовуляции, доза гонадотропина, вид триггера овуляции и число полученных эмбрионов. Число беременностей не было учтено, так как имело прямую корреляционную связь с числом самопроизвольных выкидышей ($r=0,4080$, $p=0,0001$). Число ооцитов и число зрелых ооцитов не было учтено, так как имело прямую корреляционную связь с числом эмбрионов ($r=0,8906$, $p<0,0001$; $r=0,9345$, $p<0,0001$).

Клиническая беременность наступила у 20 из 87 пациенток в 1-й группе (22,9%) и у 43 из 101 пациентки во 2-й группе (42,6%); $p=0,0045$. Было диагностировано 2 потери беременности в 1-й группе и 5 – во 2-й ($p=0,3383$).

Роды произошли у 18 пациенток (20,7%) в 1-й группе и у 38 (37,6%) – во 2-й ($p=0,0113$). Грубое ОШ наступления беременности в программе ЭКО у пациенток ПРВ по сравнению с пациентками РРВ составило 2,4 (95% ДИ 1,3–4,7), грубое ОШ живорождения составило 2,3 (95% ДИ 1,2–4,5); см. рисунок.

Далее был проведен многофакторный анализ оценки шансов наступления беременности и живорождения в программах ВРТ у пациенток 1 и 2-й групп. Для этого было проанализировано влияние выявленных потенциальных конфаундеров на вероятность наступления беременности и живорождения. У 188 пациенток (87 пациенток 1-й группы и 101 пациентки 2-й группы) беременность наступила в 63 случаях (группа 1а), не наступила – в 125 случаях (группа 2а), живорождение случилось в 56 случаях (группа 1б), не случилось – в 132 случаях (группа 2б).

Данные о влиянии потенциальных конфаундеров на частоту наступления беременности у пациенток 1 и 2-й групп представлены в табл. 2. Данные о влиянии потенциальных конфаундеров на частоту живорождения у пациенток представлены в табл. 3. Помимо возраста на частоту наступления беременности и живорождения оказывало влияние только число полученных blastocysts, которое было значимо больше у забеременевших и родивших пациенток. ОШ_{кор} наступления беременности в программе ЭКО у пациенток ПРВ по сравнению с пациентками РРВ с учетом числа полученных эмбрионов составило 2,2 (95% ДИ 1,1–4,3). ОШ_{кор} живорождения в программе ЭКО у пациенток ПРВ по сравнению с пациентками РРВ с учетом числа полученных эмбрионов составило 2,0 (95% ДИ 1,0–3,9). В полученной модели AUC составила 67,5%.

Была получена следующая формула вероятности живорождения в программах ВРТ у пациенток ПРВ по сравнению с пациентками РРВ (в зависимости от возраста пациенток и числа полученных эмбрионов):

Показатели	Группа 1а (беременность+); n=63	Группа 2а (беременность-); n=125	p
Возраст, лет*	33,4±4,5	35,3±6,1	0,0271
ИМТ, кг/м²*	22,0±2,0	22,5±2,7	0,2649
Курение**	2 (3,2%)	10 (8,0%)	0,2013
Прием КОК**	8 (12,7%)	11 (8,8%)	0,4025
Миома матки**	13 (20,6%)	38 (30,4%)	0,1551
Число самопроизвольных выкидышей***	0 (0–0)	0 (0–0)	0,6202
АМГ, нг/мл*	2,7±2,0	2,9±2,7	0,7267
Препараты рФСГ/ЛГ, ЧМГ**	26 (41,3%)	60 (48,0%)	0,3812
Суммарная доза гонадотропина, МЕ*	2114,9±1311,0	2248,0±1347,1	0,5196
ХГ как триггер овуляции**	58 (92,1%)	104 (83,2%)	0,0965
Число blastocysts***	5 (3–6)	4 (2–6)	0,0143

Показатели	Группа 1б (живорождение+); n=56	Группа 2б (живорождение-); n=132	p
Возраст, лет*	33,4±4,4	35,2±6,1	0,0397
ИМТ, кг/м²*	22,1±2,0	22,4±2,7	0,4975
Курение**	2 (3,6%)	10 (7,6%)	0,3043
Прием КОК**	8 (14,3%)	11 (8,3%)	0,2156
Миома матки**	13 (23,2%)	38 (28,8%)	0,4318
Число самопроизвольных выкидышей***	0 (0–0)	0 (0–0)	0,9834
АМГ, нг/мл*	2,8±2,0	2,8±2,7	0,9661
Препараты рФСГ/ЛГ, ЧМГ**	25 (44,6%)	61 (46,2%)	0,8434
Суммарная доза гонадотропина, МЕ*	2129,3±1325,4	2234,8±1340,2	0,6208
ХГ как триггер овуляции**	51 (91,1%)	111 (84,1%)	0,2048
Число blastocysts***	5 (3–6)	4 (2–6)	0,0063

$$P(Ж) = \left(\frac{\text{Exp} [0,88 - 0,69 \times V/10 + 0,18 \times \Xi]}{1 + \text{Exp} [0,88 - 0,69 \times V/10 + 0,18 \times \Xi]} \right) \times 100\%,$$

где P(Ж) – вероятность живорождения, Exp – экспонента, V – возраст в годах, Ξ – число полученных эмбрионов.

Например, пациентка в возрасте 40 лет с числом полученных эмбрионов 3 будет иметь вероятность живорождения 20%. Пациентка в возрасте 30 лет с числом полученных эмбрионов 6 будет иметь вероятность живорождения 47%. А пациентка в возрасте 20 лет с числом полученных эмбрионов 10 будет иметь вероятность живорождения 85%.

Пороговым возрастом, при котором и выше которого шансы наступления беременности и живорождения максимально снижались, был возраст 37 лет: ОШ беременности 2,6 (95% ДИ 1,4–5,1, AUC 61,3%), ОШ живорождения 2,6 (95% ДИ 1,3–5,1, AUC 60,8%).

Обсуждение

В проведенном исследовании установлено существенное снижение шансов наступления клинической беременности и живорождения у пациенток ПРВ.

Пациентки ПРВ имели больший ИМТ и более отягощенный акушерский анамнез, что закономерно и непосредственно связано с возрастом пациенток. У них чаще, чем у пациенток РРВ, встречалась миома матки (44,8% в 1-й группе и 11,9% во 2-й группе; $p < 0,0001$). Аналогичные данные были получены в работе D.DeWaay и соавт. (2002 г.), которые подтвердили, что заболеваемость миомой матки увеличивается с возрастом. В их исследовании были получены данные о том, что в промежутке от 25 до 30 лет распространенность миомы составляет всего 0,31 на 1 тыс. женщин, в то время как у женщин 45–50 лет заболеваемость увеличивается в 20 раз, составляя 6,2 на 1 тыс. женщин [7]. ПРВ увеличивает риск развития миомы матки. Рост миомы происходит со средней скоростью 1,2 см в 2,5 года [8].

Было выявлено, что пациентки ПРВ имели более низкий уровень АМГ, что является неблагоприятным прогностическим фактором в программах ВРТ. На сегодняшний день АМГ является единственным доказанным лабораторным критерием оценки овариального резерва. В клинической практике определение уровня АМГ в сыворотке крови имеет большое значение для прогнозирования овариального ответа, так как АМГ отражает не только состояние фолликулярного пула, но и качество ооцитов [9]. Согласно консенсусу Европейской ассоциации эмбриологии и репродукции человека критерием снижения овариального резерва является уровень АМГ $\leq 1,2$ нг/мл. В нашем исследовании 28 (32,2%) пациенток в 1-й группе и только 7 (6,9%) пациенток во 2-й группе имели снижение овариального резерва ($p < 0,0001$).

Были выявлены особенности стимуляции функции яичников в группе пациенток в возрасте старше 35 лет. Пациенткам ПРВ чаще назначали комбинированные препараты ФСГ/ЛГ, большие суммарные дозы гонадотропинов и ХГ в качестве триггера овуляции. Стимуляция только препаратами ФСГ у пациенток с «бедным ответом» приводит к росту небольшого числа фолликулов, недостаточному развитию эндометрия, низкой частоте имплантации и клинической беременности. В исследовании R.Humaidan и соавт. (2004 г.) было показано, что добавление ЛГ значительно увеличивало частоту имплантации и наступления беременности у женщин старше 35 лет. Авторы объясняют это явление тем, что добавление ЛГ может повысить чувствительность яичников к ФСГ, индуцировать секрецию эстрадиола преовуляторным фолликулом и улучшить, таким образом, рост эндометрия [10].

Частота назначения аГнРГ в качестве триггера овуляции была значимо выше во 2-й группе по сравнению с 1-й (21,8% и 4,6% соответственно). Полученные различия можно объяснить тем, что аГнРГ используется в качестве триггера овуляции для профилактики развития синдрома гиперстимуляции яичников, при этом пациентки ПРВ имеют низкий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников, что связано с физиологическим снижением овариального резерва.

В ходе проведенного исследования было показано, что эффективность программ ВРТ у пациенток ПРВ была ниже, чем у пациенток РРВ. У пациенток ПРВ отмечалось снижение числа ооцитов, зрелых ооцитов и эмбрионов. В возрасте старше 35 лет вероятность наступления беременности после проведения ВРТ была в 2,2 раза ниже, а живорождения – в 2 раза ниже, чем у пациенток 35 лет и моложе. При этом из всех перечисленных потенциальных конфаундеров, отличающих пациенток ПРВ от пациенток РРВ, только число полученных эмбрионов оказывало влияние на исходы программ ВРТ. На основании возраста пациентки и числа полученных эмбрионов была разработана прогностическая модель вероятности рождения ребенка в программах ВРТ. Пороговым возрастом, при котором и выше которого шансы наступления беременности и живорождения максимально снижались (в 2,6 раза), был возраст 37 лет.

Таким образом, у пациенток ПРВ наблюдается двукратное снижение эффективности программ ВРТ вследствие значимого снижения числа полученных ооцитов, зрелых ооцитов и, соответственно, эмбрионов, поэтому такие пациентки представляют группу риска неудач ВРТ и требуют особого внимания как репродуктолога, так и эмбриолога.

Литература/References

1. Denson V. *Diagnosis and Management of Infertility*. J Nurse Pract 2006; 2 (6): 380–6. DOI: 10.1016/j.nurpra.2006.03.019
2. Liu K, Case A. *Advanced reproductive age and fertility*. J Obs Gynaecol Can 2011; 33 (11): 1165–75.
3. Мишнев Н.Г. *Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва*. М., 2008. / Mishnev N.G. *Besplodie u zhenshchbin pozdnego reproduktivnogo vozrasta: printsipy diagnostiki i lecheniia v zavisimosti ot ovarial'nogo rezerva*. М., 2008. [in Russian]
4. Bukulmez O, Arici A. *Assessment of ovarian reserve*. Curr Opin Obs Gynecol 2004; 16 (3): 231–7. DOI: 10.1097/01.gco.0000129422.64305.2d
5. Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». 2012. / Prikaz Minzdrava Rossii №107n ot 30 avgusta 2012 g "O poriadke ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii, protivopokazaniia i ogranicheniia k ikh primeneniiu". 2012. [in Russian]
6. Gardner DK, Schoolcraft WB. *Culture and transfer of human blastocysts*. Curr Opin Obstet Gynecol 1999; 11 (3): 307–11.
7. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE et al. *Natural history of uterine polyps and leiomyomata*. Obstet Gynecol 2002; 100 (1): 3.
8. Manuscript A. NIH Public Access. 2014; 33 (1): 1–10. DOI: 10.1016/j.jogc.2005.12.004.Epidemiology.
9. Ebner T, Sommergruber M, Moser M et al. *Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles*. Hum Reprod 2006; 21 (8): 2022–6. DOI: 10.1093/humrep/del127
10. Humaidan P, Bungum M, Bungum L, Andersen CY. *Article Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study*. Reprod Biomed Online 2004; 8 (6): 635–43. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)61643-4

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бейк Екатерина Павловна – аспирант отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: e_baik@oparina4.ru

Сыркашева Анастасия Григорьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: a_syrykashева@oparina4.ru

Долгушина Наталья Витальевна – д-р мед. наук, рук. службы научно-организационного обеспечения ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Толщина эндометрия: предиктор эффективности программ ЭКО/ICSI (обзор литературы)

Л.А.Багдасарян[✉], И.Е.Корнеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Цель исследования – провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о взаимосвязи между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме.

Результаты. В статье приводятся данные о взаимосвязи толщины эндометрия и частоты наступления беременностей в программах ВРТ. Наибольшее число исследований посвящено оценке взаимосвязи толщины эндометрия с частотой наступления беременности в день введения триггера овуляции. Приведены данные о существовании корреляции между толщиной эндометрия, измеренной в день введения триггера овуляции, и частотой клинической беременности, а также данные о необходимости оценки структуры эндометрия и состояния субэндометриального кровотока. Подчеркнута важность наличия многослойного (трехслойного) эндометрия как прогностического маркера успеха в программах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку.

Заключение. Толщина эндометрия не может быть использована в качестве аргумента для отмены цикла или отмены переноса эмбриона в полость матки. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с изучением морфологических и молекулярно-генетических характеристик эндометрия, которые в дальнейшем позволят оценить взаимосвязь между толщиной эндометрия и вероятностью наступления беременности.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, толщина эндометрия, экстракорпоральное оплодотворение, тонкий эндометрий, имплантация эмбриона.

[✉]l_bagdasaryan@oparina4.ru

Для цитирования: Багдасарян Л.А., Корнеева И.Е. Толщина эндометрия: предиктор эффективности программ ЭКО/ICSI (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (1): 113–116. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.113-116

Thickness of endometrium: predictor of the effectiveness of IVF/ICSI programs (literature review)

Л.А.Bagdasaryan[✉], I.E.Korneyeva

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

The aim of the study is to systematically analyze the data available in the modern literature on the relationship between endometrial thickness and the frequency of pregnancy in the program of assisted reproductive technologies (ART).

Materials and methods. The review includes data from foreign and domestic articles found in PubMed on this topic.

Results. The article presents data on the relationship between the thickness of the endometrium and the frequency of pregnancy in ART programs. The greatest number of studies is devoted to the evaluation of the relationship between the thickness of the endometrium and the frequency of pregnancy on the day of the ovulation trigger. Data are presented on the existence of a correlation between the thickness of the endometrium measured on the day of the ovulation trigger and the frequency of clinical pregnancy, as well as data on the need to evaluate the structure of the endometrium and the state of subendometrial blood flow. The importance of multilayered (three-layered) endometrium as a prognostic marker of success in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the ovum is emphasized.

The conclusion. The thickness of the endometrium can not be used as an argument for canceling the cycle or abolishing embryo transfer to the uterine cavity. Further studies in this direction are needed with a study of the morphological and molecular genetic characteristics of the endometrium, which in the future will allow us to evaluate the relationship between the thickness of the endometrium and the probability of pregnancy.

Key words: assisted reproductive technologies, infertility, endometrium thickness, in vitro fertilization, thin endometrium, embryo implantation.

[✉]l_bagdasaryan@oparina4.ru

For citation: Bagdasaryan L.A., Korneyeva I.E. Thickness of endometrium: predictor of the effectiveness of IVF/ICSI programs (literature review). Gynecology. 2018; 20 (1): 113–116. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.113-116

Спустя 30 лет после внедрения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в широкую клиническую практику частота наступления беременности на начатый цикл колеблется в широком диапазоне от 8,6 до 46,2% [1]. Столь разные показатели эффективности программ, а также сопутствующие риски и затраты на лечение обосновывают необходимость поиска предикторов успешного исхода ЭКО. Известно, что возраст матери и морфологическое качество эмбрионов являются важными прогностическими факторами успеха программ ЭКО. Клиническим отражением повторных неудач имплантации является отсутствие визуализации плодного яйца в полости матки после переноса хотя бы 4 эмбрионов хорошего качества в 3 свежих циклах ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку, англ. – Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI) или криопротоколах у женщин в возрасте до 40 лет. Однако отсутствие имплантации при переносе качественного эмбриона побуждает к обсуждению ряда вопросов, ответы на которые еще не найдены. Один из них – это определение вероятности наступления беременности в зависимости от структуры и толщины эндометрия, оцениваемого с помощью трансвагинального

ультразвукового исследования (УЗИ) в циклах овариальной стимуляции. В настоящее время результаты исследований в этом направлении крайне противоречивы ввиду отсутствия четкого определения «тонкого эндометрия».

Имплантация эмбриона в полость матки – сложный многоступенчатый процесс с вовлечением большого числа клеточных и гуморальных факторов, успешность которых зависит не только от исходного состояния эндометрия, но и от качества эмбриона [2]. Под влиянием эстрогенов и прогестерона в эндометрии происходят циклические изменения, необходимые для создания состояния рецептивности к имплантирующейся бластоцисте. Эти изменения зависят не только от гормональных, локальных ауто- и паракринных факторов, но и от эмбриональных сигналов, что приводит к синхронизации развития эмбриона и эндометрия [3].

Фундаментальные исследования, направленные на поиск разных подходов к решению проблем повторных неудач имплантации путем улучшения рецептивных свойств эндометрия, продолжаются. Согласно современным представлениям рецептивность эндометрия оценивают в середине лютеиновой фазы менструального цикла, что соответствует 6–8-му дню от овуляторного пика лютеинизирующего гор-

мона. Факторы роста, цитокины, пиноподии, молекулы клеточной адгезии, а также толщина эндометрия являются наиболее изученными маркерами «окна имплантации».

В литературе продолжают обсуждаться фертильные возможности женщин с так называемым тонким эндометрием, однако термин этот не унифицирован, и разные ученые подразумевают под ним разную толщину слизистой оболочки тела матки и, соответственно, приводят разную частоту встречаемости этого состояния [4].

Понятие тонкого эндометрия было впервые применено Y.Gonen в 1989 г., который описал его как эндометрий толщиной менее 8 мм в конце пролиферативной – начале секреторной фазы менструального цикла. Это определение было введено в связи с выявленной связью между недостаточной толщиной эндометрия и бесплодием или невынашиванием беременности [5].

В исследовании M.Kehila и соавт. показано, что шансы на наступление беременности при индукции овуляции в 3 раза выше, если эндометрий имел толщину более 12 мм [6].

В программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в качестве неинвазивного диагностического метода определения толщины и структуры эндометрия широко используется ультразвуковой мониторинг.

Толщину эндометрия при УЗИ определяют как минимальное расстояние между передней и задней стенками миометрия, измеренное в плоскости, проходящей через центральную продольную ось тела матки.

УЗИ – неинвазивный метод, позволяющий оценивать рецептивность эндометрия по толщине эндометрия и эхогенности ткани [7]. Толщина («ультразвуковая») эндометрия составляет от 1 до 4 мм в фазе ранней пролиферации, от 4 до 8 мм – в середине фазы пролиферации, от 8 до 14 мм – в конце фолликулярной фазы и от 7 до 14 мм – в секреторную фазу менструального цикла.

Помимо толщины при УЗИ можно оценить структуру эндометрия и состояние субэндометриального кровотока. Эндометрий при УЗИ имеет трехслойную структуру и состоит из: центральной эхогенной линии, соответствующей полости матки; внешних линий, соответствующих базальному слою эндометрия; относительно гипозоногенной области между двумя внешними линиями и центральной линией, соответствующей функциональному слою эндометрия.

Оценка комбинированного влияния толщины и структуры эндометрия в день введения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на клинический исход лечения проведена в 2896 циклах ЭКО/ИКСИ S.Chen и соавт. Авторы показали, что даже в случае толщины эндометрия менее 7 мм и наличия трехслойной структуры частота наступления беременности составила 24,4%. При величине эндометрия 7–14 мм и отсутствии трехслойности частота наступления беременности не уменьшалась, но значительно увеличилось количество самопроизвольных выкидышей [8, 9].

Многие исследователи подчеркивают важность наличия многослойного (трехслойного) эндометрия как прогностического маркера успеха в программах ЭКО/ИКСИ [10].

Не только измерение толщины эндометрия и ультразвуковая картина эндометрия, но и измерения маточного кровотока могут обладать прогностической ценностью в отношении имплантации. Для оценки кровотока в сосудах матки и эндометрия используют цветное картирование и спектральную доплерометрию. Оценивая маточную гемодинамику, особое внимание обращают на степень и симметрию васкуляризации миометрия, визуализацию всех последовательных ветвей сосудистого дерева матки (маточных, аркуатных, радиальных, базальных, спиральных артерий), наличие как систолической, так и диастолической составляющей кровотока в исследуемых сосудах, величину показателей угловых зависимых индексов кривых скоростей кровотока: пульсационного индекса, индекса резистентности, систоло-диастолического соотношения [11].

Адекватная структура и толщина эндометрия в период «окна имплантации» считается одним из основных требований для успешного наступления беременности в программах ВРТ. Однако значение прогностической роли толщины эндометрия, а также его пороговое значение, опре-

деляющее эффективность имплантации, до сих пор являются спорным вопросом.

Внедрение в широкую клиническую практику ВРТ инициировало проведение исследований, посвященных взаимосвязи между толщиной эндометрия и эффективностью ЭКО. Так N.Noyes и соавт. сообщили, что у пациенток в программе ЭКО эндометрий 3 мм и менее встречался в 3,1% случаев, тогда как эндометрий менее 7 мм встречался в 12,8% случаев [12].

Y.Shufaro и соавт. сообщили, что у 0,9% пациенток, проходящих лечение методом ЭКО, неоднократно регистрируют тонкий эндометрий менее 7 мм [13].

Продолжается дискуссия о значении толщины эндометрия в качестве предиктора наступления беременности у пациенток программ ВРТ. Отсутствие такой взаимосвязи показано в некоторых исследованиях [14, 15].

Толщина эндометрия, измеряемая в программах ВРТ, зависит от дня менструального цикла, используемого протокола стимуляции суперовуляции с агонистами и антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), схем стимуляции и дозы вводимых лекарственных средств. Мнения ученых относительно значимости этого показателя неоднозначны ввиду того, что в проведенных исследованиях толщину эндометрия оценивали в разные дни различных программ ВРТ. Пытаясь определить оптимальную толщину эндометрия в качестве предиктора наступления успешной беременности в стимулированных циклах, измерения М-эхо проводили в день введения триггера овуляции, в день проведения трансвагинальной пункции яичников и в день переноса эмбрионов. Так, толщина эндометрия, измеряемая в день трансвагинальной пункции яичников, не оказалась надежным предиктором зачатия [16].

Наибольшее число исследований в доступной литературе посвящено оценке взаимосвязи толщины эндометрия с частотой наступления беременности в день введения триггера овуляции. Так, в исследовании G.Bozdag и соавт. прослежен лучший клинический результат у пациенток с величиной М-эхо более 14 мм в день введения ХГЧ [17].

R.Fang и соавт. оценивали взаимосвязь толщины эндометрия в день введения триггера овуляции на частоту наступления беременности в программе ЭКО/ИКСИ. Авторы разделили 756 циклов на 3 группы: 1-я (М-эхо < 8 мм), 2-я (М-эхо 8–14 мм), 3-я (М-эхо > 14 мм). Наименьшие показатели наступления клинической беременности были отмечены у пациенток 1-й группы по сравнению с данными женщин 2 и 3-й групп ($p < 0,001$), в то время как число ранних репродуктивных потерь и многоплодной беременности в группах значимо не различалось [16].

Прогностическое значение толщины эндометрия как предиктора наступления беременности изучено X.Yuan и соавт. у 8690 женщин, проходивших лечение в 10 787 свежих циклах ЭКО/ИКСИ. Сравнительный групповой анализ (1-я группа – М-эхо < 8 мм, 2-я – М-эхо 8–11 мм, 3-я – М-эхо 11–15 мм, 4-я – М-эхо > 15 мм) продемонстрировал статистически значимые различия по частоте наступления беременности; $p < 0,001$ (23,0, 37,2, 46,2 и 53,3%), по коэффициенту рождаемости (63,3, 72,0, 78,1, 80,3%), числу спонтанных аборт (26,7, 23,8, 19,9, 17,5%) и количеству внематочных беременностей (10,0, 4,3, 2,1, 2,2%) соответственно. Анализ логистической регрессии показал, что толщина эндометрия является одной из независимых переменных, прогнозирующих клиническую беременность (относительный риск – ОР 1,097, $p < 0,001$), живорождение (ОР 1,078, $p < 0,001$), спонтанный аборт (ОР 0,948, $p < 0,001$) и внематочную беременность (ОР 0,851, $p < 0,001$) [17].

Аналогичные данные получены в ретроспективном когортном исследовании 2106 циклов в протоколах с антагонистами ГнРГ Y.Wu и соавт. Авторы сделали вывод о существовании корреляции между толщиной эндометрия, измеренной в день введения триггера овуляции, и частотой клинической беременности. Так, при толщине эндометрия менее 7 мм беременность наступила в 17,28% случаев ($p < 0,005$) по сравнению с аналогичным показателем при толщине эндометрия более 7 мм. В то же время частота клинической и прогрессирующей беременности оказалась самой высокой в группе женщин с величиной М-эхо > 14 мм, но значимо не

отличалась от данных при толщине эндометрия от 8 до 14 мм [19].

Американские исследователи E.Dix и J.Check [4] измеряли толщину эндометрия у 35 пациенток в протоколах овариальной стимуляции и в криопотококах. Авторы описали тонкий эндометрий как эндометрий с толщиной менее 6 мм и указали, что частота наступления беременности и родов у таких женщин составляла 8,5 и 5,7% соответственно.

Z.Bu и соавт. оценивали взаимосвязь между толщиной эндометрия в день переноса эмбрионов и частотой наступления беременности в циклах переноса размороженных эмбрионов. Ретроспективно были проанализированы истории болезни 2997 пациенток. Частота наступления клинической беременности возросла с 33,4% у пациенток с толщиной эндометрия 8 мм до 45,4% при толщине 14 мм [20].

N.Ma и соавт. в ретроспективном анализе 9952 циклов с переносом эмбрионов на стадии бластоцисты обнаружили четкую взаимосвязь между толщиной эндометрия в день введения ХГЧ и частотой беременности [21]. Так, беременность наступила у 38,57% женщин с толщиной эндометрия менее 8 мм, у 55,04% пациенток с эндометрием 9–14 мм и у 64,32% женщин с толщиной эндометрия 15 мм и более. Частота живорождений составила 38,57, 55,04, и 54,55% соответственно. Проведя многомерный анализ методом логистической регрессии после корректировки данных по возрасту женщин, индексу массы тела и толщине эндометрия, авторы сделали вывод о влиянии величины эндометрия в день введения ХГЧ на показатели живорождения, клинической и экстракорпоральной беременности.

Сравнительная оценка восприимчивости эндометрия в 712 протоколах с разными аналогами ГнРГ (403 в группе с агонистами ГнРГ и 309 в группе с антагонистами ГнРГ) была проведена R.Orvieto и соавт. Частота наступления беременности на цикл составила 31,3 и 24,6% соответственно. Эта разница была статистически значимой ($p < 0,05$), несмотря на более старший возраст женщин в группе с агонистами ($p < 0,04$). Пациентки этой группы имели более высокую концентрацию эстрадиола в день введения ХГЧ ($2,194 \pm 1,046$ пг/мл против $1,859 \pm 0,56$ пг/мл; $p < 0,001$) и большую толщину эндометрия ($11,2 \pm 2,4$ мм против $10,6 \pm 2,0$ мм соответственно; $p < 0,002$). В дискуссии к статье авторы обсуждают возможный ингибирующий эффект антагониста ГнРГ на клеточный цикл, вероятно, связанный с уменьшением синтеза факторов роста, а также позитивное влияние агониста ГнРГ, благоприятный эффект которого связывают с возможностью секреции ранним эмбрионом эндогенного агониста ГнРГ, в то время как отсутствие продукции агониста ГнРГ связано с нарушенной имплантацией [22].

K.Richter и соавт. оценивали различия по частоте наступления беременности у женщин с толщиной эндометрия менее 9 и более 16 мм после переноса 2 эмбрионов в свежих циклах ЭКО. Клинические показатели беременности составили 53% среди пациенток с толщиной эндометрия менее 9 мм, до 77% – среди пациенток с толщиной эндометрия 16 мм. Множественный анализ логистической регрессии показал значительное влияние возраста, качества эмбриона и толщины эндометрия как на показатели клинической беременности, так и на рождаемость. Также наблюдалась незначительная тенденция к снижению частоты спонтанной потери беременности с увеличением толщины эндометрия [23].

Кохрановский обзор 2011 г. завершил дискуссию о сравнительной эффективности программ ЭКО/ИКСИ в протоколах с агонистами и антагонистами ГнРГ. Проведя анализ 45 рандомизированных клинических исследований с объемом выборки 7511 пациенток, авторы показали равную частоту наступления клинической беременности и рождения живых детей независимо от используемого аналога ГнРГ и его влияния на эндометрий [24].

Этиологические факторы, участвующие в формировании тонкого эндометрия, разнообразны. Причиной атрофического эндометрия чаще всего являются повторные выскабливания полости матки при неудачных беременностях, приводящие в ряде случаев к формированию внутри-

маточных синехий на фоне хронического воспаления. Показана обратная коррелятивная зависимость между толщиной эндометрия и количеством прерываний беременности в анамнезе [25].

Возможность развития патологической атрофии на фоне хронического эндометрита определяется сдвигом равновесия между двумя разнонаправленными процессами – пролиферацией и апоптозом клеток эндометрия. Хронический эндометрит – это клинко-морфологический синдром, при котором в результате длительного повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецепцию слизистой оболочки полости матки [26]. Клиническая картина хронического эндометрита очень неспецифична и практически не зависит от этиологического инфекционного фактора. Основными симптомами хронического эндометрита, как правило, являются бесплодие и невынашивание беременности, а для 1/3 женщин характерны нарушения менструального цикла [27]. В то же время известно, что на фоне хронического эндометрита возможно не только успешное наступление беременности в цикле ЭКО, но и своевременные роды [28].

Однако нельзя отрицать вероятность снижения частоты имплантации на фоне хронического воспалительного процесса [10], хотя последний не всегда является значимой причиной нарушения репродуктивной функции [29]. Но при наличии тонкого эндометрия, вероятно, именно этот патологический процесс определяет снижение рецептивности.

При обследовании 120 женщин с бесплодием Е.Ю.Волкова и соавт. [30] показали, что иммуноморфологическая картина тонкого эндометрия в 67,8% случаев характеризовалась признаками хронического эндометрита: очаговым склерозом стромы (25%), сочетанием этих изменений с лимфоидной и плазмоцитарной инфильтрацией (28,6%), обеднением сосудистого рисунка, снижением экспрессии фактора ингибирования лейкоза (LIF), уменьшением количества пиноподий. Экспрессия LIF в эпителии была напрямую взаимосвязана с плотностью сосудов эндометрия и количеством пиноподий. Нарушения гемодинамики на всех уровнях маточного кровотока регистрировались у всех пациенток с тонким эндометрием, а наиболее показательными параметрами явились увеличение пульсационного индекса в маточных, базальных, радиальных и спиральных артериях.

Однако не всегда тонкий эндометрий формируется на фоне хронического воспаления. У женщин с синдромом поликистозных яичников истончение эндометрия связывают с изменением соотношения эстрогеновых и андрогеновых рецепторов. Преждевременная недостаточность яичников сопровождается тонким эндометрием вследствие дефицита эндогенных эстрогенов [31].

В литературе имеются исследования, которые доказывают взаимосвязь ангиогенеза и толщины эндометрия [32].

Некоторые итоги в этом направлении были подведены K.Annemieke и соавт. [33] в исследовании 2014 г. Целью этого первого систематического обзора и метаанализа явилась оценка взаимосвязи толщины эндометрия с вероятностью наступления беременности в программе ЭКО/ИКСИ. В общей сложности было проанализировано 1170 статей, из них 22 исследования включены в обзор и метаанализ. Вероятность наступления клинической беременности у женщин с эндометрием менее 7 мм оказалась значительно ниже, чем в группе женщин с толщиной эндометрия более 7 мм [23,3% против 48,1%, ОР 0,42 (95% доверительный интервал 0,27–0,67)]. Тем не менее авторы указывают, что толщина эндометрия не может быть использована в качестве предиктора наступления беременности и обращают внимание на неоднородность анализируемых исследований, а также вмешивающихся факторов при проведении мета-регрессионного анализа, в числе которых возраст женщин и количество полученных ооцитов. По их мнению, остается непонятным отсутствие статистически значимой взаимосвязи между тонким эндометрием и наступлением беременности. Во всех работах, включенных в

настоящий обзор, отсутствует гистологическая верификация тонкого эндометрия. Еще одним из ограничений данного анализа явилось отсутствие четких критериев тонкого эндометрия. Путем построения ROC-кривой была принята точка отсечения 7 мм, однако авторы считают неправильным использовать этот показатель как критерий отличия тонкого и нормального эндометрия. В заключение авторы указывают, что проведенные исследования не позволяют достоверно прогнозировать возможность наступления беременности у женщин с толщиной эндометрия 7 мм и менее, хотя такая тенденция существует. На данном этапе нецелесообразно считать толщину эндометрия единственным аргументом для отмены переноса эмбриона в полость матки ввиду противоречивости имеющихся на данный момент исследований. Необходимы дальнейшие исследования для определения взаимосвязи толщины эндометрия и рецентивности с изучением морфологических и молекулярно-генетических характеристик эндометрия, которые в дальнейшем позволят оценить влияние значения толщины эндометрия на частоту наступления беременности.

Литература/References

- Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WDM, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group*.
- Mackens S, Santos-Ribeiro S, Vijver A et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod* 2017; 8: 1–9.
- Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *J Endocrinol* 2011; 210 (1): 5–14.
- Dix E, Check JH. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010; 37: 15–6.
- Gonen Y, Casper R, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989; 52 (3): 446–50.
- Kebila M, Kebaili S, Bougmiza I et al. Endometrial thickness in in vitro fertilization. A study of 414 cases. *Tunis Med* 2010; 88 (12): 928–32.
- Check J. The importance of sonographic endometrial parameters in influencing success following embryo transfer in the modern era and therapeutic options – part 1: the importance of late proliferative phase endometrial thickness. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38 (3): 197–200.
- Chen S, Wu F, Luo C et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 24: 30.
- Шнейдерман МГ. Проблема тонкого эндометрия: возможности комбинированного негормонального лечения при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения. *Гинекология*. 2014; 3: 67–71. / Shneiderman M.G. Problema tonkogo endometriia: vozmozhnosti kombinirovannogo negormonal'nogo lecheniia pri podgotovke k protsedure ekstrakorpornal'nogo oplodotvorenii. *Gynecology*. 2014; 3: 67–71. [in Russian]
- Casper R. It's time to pay attention to the endometrium. *Fertil Steril* 2011; 96: 519–21.
- Khan M, Shaikh A, Ratmani R. Ultrasonography and Doppler Study to Predict Uterine Receptivity in Infertile Patients Undergoing Embryo Transfer. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66 (Suppl. 1): 377–82.
- Noyes N, Liu H, Sultan K et al. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Human Reprod* 1995; 10: 919–22.
- Shufaro Y, Simon A, Laufer N, Fatum M. Thin unresponsive endometrium—a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome. *J Ass Reprod Genet* 2008; 25: 421–5.
- Corbacioğlu A, Baysal B. Effects of endometrial thickness and echogenic pattern on assisted reproductive treatment outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009; 36 (3): 145–7.
- Meybodi M, Afkhami-Ardekani M, Rasbidi M et al. Prevalence of abnormal serum alanine aminotransferase levels in type 2 diabetic patients in Iran. *Pak J Biol Sci* 2008; 11 (18): 2274–7.
- Fang R, Cai L, Xiong F et al. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32 (6): 473–6.
- Bozdağ G, Esinler I, Yarali H. The impact of endometrial thickness and texture on intracytoplasmic sperm injection outcome. *J Reprod Med* 2009; 54 (5): 303–11.
- Yuan X, Saravelos S, Wang Q et al. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reprod Biomed Online* 2016; 33 (2): 197–205.
- Wu Y, Gao X, Lu X et al. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 96.
- Bu Z, Wang K, Dai W et al. Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32 (7): 524–8.
- Ma N, Chen L, Dai W et al. Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biol Endocrinol* 2017; 15 (1).
- Lebovitz O, Orvieto R. Treating patients with "thin" endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (6): 409–14.
- Richter K, Bugge K, Bromer J, Levy M. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril* 2007; 87 (1): 53–9.
- Van Wely M, Kwan I, Burt AL et al. Recombinant versus urinary gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group*.
- Azumaguchi A, Henmi H, Obnishi H et al. Role of dilatation and curettage performed for spontaneous or induced abortion in the etiology of endometrial thinning. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43 (3): 523–9.
- Плужникова ТА, Комаров ЕК. Диагностика и лечение хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. *Проблемы репродукции*. 2012; 6: 30–3. / Pluzhnikova TA, Komarov EK. Diagnostika i lechenie khronicheskogo endometrita u zhenshin s nevynashivaniem beremennosti v anamneze. *Problemy reproduksii*. 2012; 6: 30–3 [in Russian]
- Алимова ОА. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2011. / Alimova OA. Kliniko-morfologicheskaiia kharakteristika khronicheskogo endometrita razlichnoi etologii. *Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. Cheliabinsk*, 2011. [in Russian]
- Fatemi H, Popovic-Todorovic B, Amercyckx I et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. *Fertil Steril* 2009; 91 (4): 12–93.
- Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66 (5): 410–5.
- Волкова ЕЮ, Корнеева ИЕ, Силантьева ЕС. Роль маточной гемодинамики в оценке рецентивности эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2012; 18 (2): 57–62. / Volkova EYu, Korneeva IE, Silant'eva ES. Rol' matochnoi gemodinamiki v otsenke retseptivnosti endometriia. *Problemy reproduksii*. 2012; 18 (2): 57–62. [in Russian]
- Shen M, Wang C, Chen C, Tzeng C. New horizon on successful management for a woman with repeated implantation failure due to unresponsive thin endometrium: use of extended estrogen supplementation. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39 (5): 1092–4.
- Alfer J, Happel L, Dittrich R et al. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017; 77 (7): 756–64.
- Kasius A, Smit J, Torrance H et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (4): 530–41.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Багдасарян Лилит Александровна – аспирант 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: l_bagdasaryan@oparina4.ru

Корнеева Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, доц., ст. науч. сотр. 1-го гинекологического отделения «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: irina.korneeva@inbox.ru

Современные возможности оптимизации локальной гормонотерапии урогенитальных нарушений у женщин на основе комбинированного применения вагинальных форм эстриола и прогестерона

И.А.Тюзиков^{✉1}, М.И.Жиленко¹, С.Р.Поликарпова²

¹ООО «Клиника профессора Калинченко». 127015, Россия, Москва, ул. Бутырская, д. 4, стр. 2;

²МОО «Общество специалистов органа-тканевой и плацентарной терапии». 117292, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 26/44

В обзорной статье рассматривается проблема оптимизации локальной гормонотерапии урогенитальных нарушений у женщин с позиций доказательной медицины на основе современной мультифакторной концепции генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), которая подразумевает важную патогенетическую роль не только возрастного дефицита эстрогенов, но и других половых гормонов в патогенезе нарушений урогенитального тракта у женщин в пери- и постменопаузе. Показана важная роль биоидентичного прогестерона как метаболически активного гормона, обладающего не только классическими (репродуктивными) физиологическими эффектами в организме женщины, но и целым спектром неклассических (нерепродуктивных) эффектов, которые демонстрируют патогенетическое обоснование целесообразности топического назначения препаратов, содержащих биоидентичный аналог натурального прогестерона в рамках комплексного и персонализированного лечения различных клинических проявлений ГУМС, особенно у женщин с сопутствующим дефицитом эндогенного прогестерона, который хронологически может развиваться уже после 35 лет, предшествуя возрастному дефициту эстрогенов. Проведена сравнительная характеристика имеющихся лекарственных форм доставки прогестерона, и на примере новейших исследований продемонстрированы патогенетическая целесообразность и эффективность дополнительного назначения топического прогестерона к локальной эстрогенотерапии при наиболее распространенных клинических вариантах ГУМС.

Ключевые слова: менопауза, генитоуринарный менопаузальный синдром, хронические инфекции нижних мочевых путей, мышечная дисфункция тазового дна, синдром хронической тазовой боли, локальная эстрогенотерапия, микронизированный прогестерон, оптимизация.

✉ phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Тюзиков И.А., Жиленко М.И., Поликарпова С.Р. Современные возможности оптимизации локальной гормонотерапии урогенитальных нарушений у женщин на основе комбинированного применения вагинальных форм эстриола и прогестерона. Гинекология. 2018; 20 (1): 117–125. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.117-125

Modern possibilities of optimization of local hormone therapy of urogenital disorders in women on the basis of combined use of vaginal forms of estradiol and progesterone

I.A.Tyuzikov^{✉1}, M.I.Zhilenko¹, S.R.Polikarpova²

¹Clinic of Professor Kalinchenko. 127015, Russian Federation, Moscow, ul. Butyrskaya, d. 4, str. 2;

²Society of Specialists of Organ-Tissue and Placental Therapy. 117292, Russian Federation, Moscow, ul. Profsoyuznaya, d. 26/44

In the review article, the problem of optimization of local hormone therapy of urogenital disorders in women from the perspective of evidence based medicine on the basis of the modern multifactorial concept of genito-urinary menopausal syndrome (GUMS), which implies an important pathogenetic role of not only the age-related estrogen deficiency, but also the deficiency of other sex hormones in the pathogenesis of disorders urogenital tract in women in peri- and postmenopausal women. The important role of bioidentical progesterone as a metabolically active hormone possessing not only classical (reproductive) physiological effects in the body of a woman but also a whole spectrum of nonclassical (nonproductive) effects that demonstrate the pathogenetic justification of the expediency of topical administration of preparations containing a bioidentical analog of natural progesterone within the framework of a complex and personalized treatment of various clinical manifestations of GUMS, especially in women with sop favoring endogenous progesterone deficiency, which can occur chronologically after the 35 years preceding the age of estrogen deficiency. The comparative characteristics of the available dosage forms of progesterone delivery are demonstrated, and the pathogenetic expediency and effectiveness of the additional prescription of topical progesterone to local estrogen therapy in the most common clinical variants of the GUMS is demonstrated using the latest research.

Key words: menopause, genito-urinary menopausal syndrome, chronic infections of the lower urinary tract, muscular pelvic floor dysfunction, chronic pelvic pain syndrome, local estrogen therapy, micronized progesterone, optimization.

✉ phoenix-67@list.ru

For citation: Tyuzikov I.A., Zhilenko M.I., Polikarpova S.R. Modern possibilities of optimization of local hormone therapy of urogenital disorders in women on the basis of combined use of vaginal forms of estradiol and progesterone. Gynecology. 2018; 20 (1): 117–125. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.117-125

Введение

В настоящее время, согласно официальной статистике, в Российской Федерации отмечается существенный рост частоты заболеваний мочевой системы. Так, в среднем в нашей стране в 2014 г. показатель числа всех пациентов данного профиля на 100 тыс. населения составил 11 655,0, тогда как в 2002 г. он был равен только 8675,6, что свидетельствует об увеличении абсолютного числа урологических больных в нашей стране за последние 10 лет на 34,3% [1]. Данный тренд в значительной степени относится и к смежным урогинекологическим проблемам женского здоровья, традиционно объединяемым под термином «урогенитальные нарушения», частота которых в женской популяции не только не имеет четких тенденций к снижению, но и существенно повышается с увеличением возраста женщины, что отражает известную ключевую роль возрастного дефицита

половых гормонов в патогенезе данных патологических состояний [2]. При этом проблема ранней диагностики и эффективной фармакотерапии урогенитальных нарушений у женщин остается по-прежнему не до конца решенной.

В структуру урогенитальных нарушений у женщин традиционно включаются заболевания и патологические состояния, развивающиеся в половой системе и нижних отделах мочевой системы. Это объясняется хорошо известным фактом общности эмбрионального происхождения, теснейшими топографо-анатомическими связями и взаимоотношениями нижних мочевых путей (уретра, мочевой пузырь) и органов женской половой системы, а самое главное – общими механизмами гормональной регуляции, основанными на ключевой роли половых стероидных гормонов в обеспечении их нормального анатомо-функциональ-

ного состояния, поскольку экспрессия рецепторов к половым гормонам (эстрогенам, прогестерону и андрогенам) у женщин широко представлена не только в органах половой системы, но и во всех структурах нижних мочевых путей, включая связочно-мышечный аппарат тазового дна, а также в нейротелии и эндотелии указанных анатомических областей [4–6]. До недавнего времени патогенез урогенитальных нарушений у женщин в пери- и постменопаузе рассматривался в большей степени с позиций возрастного дефицита эстрогенов [7]. Соответственно, «эстрогеновая» концепция патогенеза урогенитальных нарушений у женщин во многом формировала и тенденции их гормональной фармакологической коррекции с упором на преимущественное локальное применение препаратов эстрогенов (эстриол). Однако в свете современных доказательных исследований и новых рекомендаций мировых научных профильных сообществ (в частности, Международного общества по менопаузе – IMS, 2016) монотерапия эстрогенами далеко не всегда может оказаться рациональной и эффективной фармакотерапевтической опцией в отношении целого ряда клинических вариантов урогенитальных нарушений у женщин [8]. Революционным прорывом в современной методологии сущности урогенитальных нарушений у женщин можно считать решение экспертов ведущих международных сообществ по менопаузе: Международного общества по изучению женского сексуального здоровья (International Society for the Study of Women's Sexual Health) и Североамериканского сообщества по менопаузе (North American Menopause Society) – о введении в 2014 г. в клиническую практику нового термина genitourinary syndrome of menopause (генитоуринарный менопаузальный синдром – ГУМС) вместо общепринятого ранее и неполноценно отражавшего суть проблемы термина «вульвовагинальная атрофия» [9].

Согласно современному интегративному определению ГУМС – это симптомокомплекс, включающий в себя физиологические и анатомические изменения, возникающие на фоне не только дефицита эстрогенов, но и других половых стероидов у женщин в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. Использование нового термина всеми смежными специалистами, занимающимися проблемой урогенитальных нарушений у женщин, представляется клинически очень значимым, поскольку позволяет рассматривать комплексное влияние всех половых стероидных гормонов на урогенитальную область [9]. Мы полагаем, что в данное определение следует дополнительно внести не только «традиционные» зоны возрастной урогенитальной атрофии (влагалище, уретра, мочевой пузырь), но и соединительнотканые и мышечные структуры тазового дна, нарушения которых играют одну из ключевых ролей в патогенезе урогенитальных нарушений у женщин. Однако даже уже имеющееся современное понимание ГУМС не только как «проблемы эстрогенов», но как «полигормональной» проблемы позволяет, на наш взгляд, более эффективно управлять урогенитальными нарушениями у женщин, в определенной степени объясняя нередко наблюдающуюся в настоящее время неспособность монотерапии локальными эстрогенами эффективно ликвидировать целый ряд клинических проявлений урогенитальных нарушений, к примеру, стрессовое недержание мочи, а также крайне актуальную сегодня междисциплинарную проблему хронической боли и, в частности, идиопатического синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) у женщин [8, 10–12]. С другой стороны, современная «полигормональная» концепция патогенеза ГУМС открывает новые потенциальные возможности для изучения способов оптимизации его традиционной локальной эстрогенотерапии путем дополнительного назначения локальных (топических) форм препаратов других половых гормонов, превращая таким образом гормональную локальную монотерапию ГУМС в гормональную комбинированную локальную терапию. При этом с учетом известной выраженной гормонозависимости органов женской половой системы, нижних мочевых путей и структур тазового дна, в которых доказана экспрессия рецепторов ко всем половым стероидным гормонам, за счет расшире-

ния спектра дополнительно к эстрогенам применяющихся топических гормонов можно ожидать получение дополнительных позитивных эффектов в отношении всех упомянутых анатомических зон.

В качестве одного из перспективных половых гормонов, который может быть обоснованно, эффективно и безопасно дополнительно назначен к локальной терапии ГУМС традиционными эстриолсодержащими препаратами, многими исследователями рассматривается прогестерон [13].

Классические и неклассические эффекты натурального прогестерона

С биохимической точки зрения прогестерон представляет собой C21-стероид, синтезирующийся в организме женщины в яичниках и коре надпочечников из общего для всех стероидных гормонов биохимического субстрата – 7-гидрохолестерола. Часть образовавшегося прогестерона в цикле синтеза стероидных гормонов подвергается дальнейшей биотрансформации, являясь прогормоном для синтеза целого ряда гормонов этого семейства (глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андростендиона, тестостерона, эстрогенов) [15, 16] (см. рисунок).

Однако другая часть прогестерона сохраняет свою молекулярную структуру, осуществляя функции самостоятельного гормона. При этом функции гормональной регуляции выполняет как сам натуральный прогестерон, так и его многочисленные активные метаболиты (17 α -гидроксипрогестерон, 11-дезоксикортикостерон, 20 α -дигидропрогестерон, 5 β -прегнанолаон, 5 β -прегнандион, 5 α -прегнанолаон, 5 α -прегнандион), оказывающие регулирующее влияние на клетки-мишени, в которых экспрессируются два типа (А и В) прогестероновых рецепторов цитоплазматического типа [17]. Таким образом, натуральный прогестерон является биохимически очень лабильным (динамичным) половым стероидным гормоном, и хотя по этой причине его поведение в организме далеко не всегда предсказуемо, однако именно эти биохимические особенности определяют важнейшую роль прогестерона в механизмах эндокринной регуляции гормонозависимых клеток и тканей женского организма, тем более что экспрессия рецепторов к прогестерону выявлена не только в клетках репродуктивной и мочеполовой системы, но и во многих других органах и тканях (прежде всего нервная ткань, эндотелий сосудов, клетки иммунной системы и т.д.) [17, 18]. О существенной роли прогестерона в гормональной активации генов свидетельствуют полученные данные, согласно которым активация эстрогеновых рецепторов приводит к модуляции экспрессии около 600 генов, активация андрогеновых рецепторов ведет к модуляции экспрессии около 250 генов, а активация прогестероновых рецепторов модулирует экспрессию не менее 1800 генов, т.е. почти в 2,5 раза больше, чем эстрогены и андрогены, вместе взятые [19]. Вот почему прогестерон нередко называют «серым кардиналом» среди всех стероидных гормонов.

В настоящее время принято выделять репродуктивные и нерепродуктивные физиологические эффекты прогестерона [20].

Репродуктивные эффекты эндогенного прогестерона установлены и доказаны достаточно давно, в связи с чем с момента получения синтетического прогестерона в 1934 г. он практически более 80 лет применяется именно по этим показаниям в репродуктологии, акушерстве, а также в гинекологии при патологии беременности, эндометрия, молочных желез, женском бесплодии, предменструальном синдроме, в рамках проведения менопаузальной гормональной терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой (с целью защиты эндометрия от гиперпластических процессов) [21]. Вместе с тем систематический анализ физиологических эффектов прогестерона, осуществляемых посредством транскрипции генов, неспецифичных для репродуктивной системы, продемонстрировал наличие у прогестерона и его метаболитов целого спектра крайне разнообразных нерепродуктивных эффектов, которые потенциально могут быть использованы в других кроме акушерства и гинекологии медицинских областях для фармакотера-

Согласно мнению большинства исследователей и клиницистов в настоящее время, например, не существует ни одного синтетического прогестагена (включая дидрогестерон), который при введении в рекомендуемой дозе мог бы проявлять антиглюкокортиконовый эффект. Кроме этого, ни один синтетический прогестин не способен генерировать в организме 5α - и 5β -редуцированные метаболиты, необходимые для реализации целого ряда нерепродуктивных эффектов натурального прогестерона (частичный антиандрогенный, токолитический, анксиолитический, гипногенный, нейрорепаративный, миелин-репаративный эффекты). Эти эффекты за счет сохранения уникальности строения молекулы подобно природной структуре присущи только препаратам микронизированного прогестерона, биоидентичного эндогенному прогестерону [28, 29].

В настоящее время в акушерско-гинекологической практике используются различные системы доставки прогестерона, представленные в нашей стране его микронизированными пероральными, трансдермальными и вагинальными формами. При приеме внутрь микронизированный прогестерон абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, подвергаясь первичному метаболизму в печени. Концентрация прогестерона в плазме крови (С) постепенно повышается в течение первого часа, а максимальная концентрация отмечается через 1–3 ч после приема. Концентрация прогестерона в плазме крови увеличивается от

GYNECOLOGY 2018 | Vol. 20 | No. 1 119

Нерепродуктивные физиологические эффекты прогестерона и его метаболитов [22–27]	
«Нерепродуктивный» физиологический эффект	Потенциальные механизмы эффекта
Гипогликемический эффект	Повышение чувствительности периферических тканей к инсулину
	Прямое регулирующее влияние на экспрессию гена инсулинового рецептора (совместно с эстрогенами, андрогенами, D-гормоном)
	Опосредованное влияние на уровень инсулина через ингибирование секреции кортизола
Эндотелий-протективный и антиаритмогенный эффекты	Регуляция апоптоза, клеточной пролиферации и адгезии эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов
	Дополнительное снижение синтеза норадреналина и провоспалительных цитокинов в стенке сосудов
	Увеличение пропускной способности кальциевых каналов и концентрации кальция в кардиомиоцитах, способствование ликвидации кальцийзависимых аритмий и снижению риска внезапной коронарной смерти в эксперименте
Иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты	Подавление функций макрофагов и Т-лимфоцитов
	Ингибирование активности Т-киллеров
	Уменьшение образования свободных радикалов и периферических антител
	Уменьшение образования провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, 8, ФНО-α; интерферон γ)
Антисаркопенический эффект	Активация совместно с другими анаболическими гормонами (андрогенами, D-гормоном, гормоном роста и ДГЭА) экспрессии генов синтеза мышечных белков
Антиальдостероновый (диуретический и гипотензивный) эффект	Конкурентное взаимодействие с рецепторами альдостерона в почках, что ведет к усилению натрийуреза и диуреза
Анксиолитический и гипногенный эффекты	Прогестерон и его естественные метаболиты (аллопрегнанолон и 5α-прегнанолон) являются мощными нейростероидами, способными связываться с ГАМК-рецепторами мозга и влиять на ГАМКергические структуры, а также выполнять роль активаторов синтеза эндогенных опиоидов и природных ингибиторов обратного захвата серотонина, который в биохимическом цикле трансформаций является предшественником гормона сна мелатонина
Сексуальный эффект	Метаболиты прогестерона (в частности, аллопрегнанолон и тетрагидродезоксикортикостерон) являются мощными нейростероидами, уменьшающими тревожность и усиливающими релаксацию и либидо
Миелин-репаративный и нейрорепаративный эффекты	Ингибирование нейрональных ацетилхолиновых N-рецепторов (прогестерон)
	Активация рецепторного комплекса ГАМК типа A (аллопрегнанолон)
	Активация синтеза миелиновых белков в нейронах глии
	Увеличение количества олигодендроцитов, экспрессирующих основной белок миелина (MBP) и фермент 2', 3'-циклический нуклеотид-3'-фосфодиэстеразу (CNPазу)
	Уменьшение окислительного стресса нервной ткани
Аналгезирующий эффект	Повышение порога болевой перцепции в мозге за счет активации синтеза эндогенных опиоидов и повышения активности ГАМКергических структур мозга
	Повышение порога болевой рецепции на периферии за счет блокады синтеза простагландинов в тканях путем снижения активности циклооксигеназы

страненных способов его доставки в организм, поскольку топический прогестерон легко вводится, обеспечивает высокую концентрацию прогестерона в матке и соседних тазовых органах (за счет обильного кровоснабжения и высокой плотности венозных анастомозов в тазовой области), при этом не попадает в так называемую первичную метаболическую энтерогепатическую петлю [14, 31, 32].

Локальная гормонотерапия ГУМС: только ли монотерапия эстрогенами решит проблемы? Никто не отрицает ключевую роль эстрогенов в обеспечении нормального метаболизма эстрогензависимых органов и тканей, прежде всего влагалища и нижних мочевых путей у женщин. Доказано, что локальная терапия эстрогенами снижает pH влагалища, способствует нивелированию микробиологических изменений, отмечающихся во влагалище после наступления менопаузы. Имеются убедительные данные, подтверждающие пользу применения эстрогенов при урогенитальной атрофии, при этом их длительное вагинальное применение коррелирует с выраженным облегчением симптомов, уменьшая сухость влагалища, зуд и диспареунию, и существенным улучшением цитологических данных. Также показано, что вагинальное (но не пероральное) применение эстрогенов способствует профилактике рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей у менопаузальных женщин [8, 42]. Однако новое определение ГУМС позволяет утверждать, что кроме топического эстриола при лечении урогенитальных нарушений крайне важным компонентом комплексной локальной гормонотерапии должен рассматриваться прогестерон [8]. Простым обоснованием патогенетической целесообразности комбинированной локальной эстриол-прогестероновой гормонотерапии ГУМС является факт того, что во влагалище,

уретре, мочевом пузыре и мышцах тазового дна имеется экспрессия не только рецепторов к эстрогенам, но и к прогестерону и андрогенам. Экспрессия прогестероновых рецепторов в клетках-мишенях существенно зависит от уровня эндогенных эстрогенов. Восполнение локального дефицита эстрогенов в гормонозависимых клетках женской мочеполовой системы способно оказать позитивное влияние на эстрогензависимый путь клеточного метаболизма и одновременно привести к усилению экспрессии в них прогестероновых рецепторов, что усилит прогестероновый путь регуляции клеточных функций. Но если имеет место дефицит эндогенного прогестерона (он обычно начинается формироваться у женщин после 35 лет), то этот механизм, несмотря на достаточность эстрогенового фона, не работает, и клетки по-прежнему остаются в дефиците важных физиологических эффектов, которые опосредует эндогенный прогестерон. Таким образом, эстрогены и прогестерон функционально работают в одной тесной «гормональной связке» [33]. Поэтому очевидно, что лишение гормонозависимых тканей эффектов одного из этих важных половых гормонов может, по нашему мнению, предопределять недостаточную эффективность традиционной локальной гормонотерапии ГУМС с применением только эстриолсодержащих препаратов.

Нормальное анатомо-функциональное состояние влагалища обеспечивается тесным взаимодействием вагинального эпителия, который является гормонозависимым, и его бактериального микробиоценоза (лактобактерий), составляющих важнейшие и влияющие друг на друга компоненты системы локального гомеостаза, направленной на поддержание постоянства вагинального pH-баланса на уровне 3,2–4,5 [34]. Эстрогены способствуют росту и созреванию

вагинального эпителия, а также синтезу и накоплению в нем гликогена – ключевого субстрата для жизнедеятельности лактобактерий, который должен оказаться в просвете влагалища, чтобы быть утилизированным лактобактериями. Процесс освобождения гликогена из эпителия влагалища требует обязательного участия прогестерона, который способствует формированию промежуточных слоев вагинального эпителия и его естественной десквамации. Аналогичная ситуация имеет место и в гормонозависимом уротелии нижних мочевых путей, где эстрогены выполняют такие же критические физиологические функции в отношении уротелия, обеспечивая его рост и созревание, синтез и накопление в нем гликогена, а также синтез локальных факторов местного иммунитета (иммуноглобулинов) и защитных мукополисахаридов – гликозаминогликанов (гиалуроновая кислота и ее соли натрия и цинка, хондроитин сульфат, гликопротеины, муцин), составляющих поверхностный гликокаликс слизистой мочевого пузыря – мощную природную систему антибактериальной и противовоспалительной защиты нижних мочевых путей [35, 36]. Однако полноценная природная антибактериальная защита уротелия уретры и мочевого пузыря у женщин без участия прогестерона невозможна, что связано с тем, что эстрогены влияют на синтез гликозаминогликанов в уротелии мочевого пузыря, а прогестерон – на выделение их уротелием наружу в просвет мочевого пузыря [37, 38].

Таким образом, доступные литературные источники свидетельствуют о том, что для обеспечения нормального анатомо-функционального состояния нижних мочевых и половых путей у женщин необходим достаточный уровень как эстрогенов, так и прогестерона [39–41].

Современные возможности локального комбинированного применения эстриола и прогестерона при лечении некоторых клинических вариантов ГУМС

В последнее время стали появляться научные публикации, посвященные потенциальным дополнительным позитивным эффектам прогестерона при его добавлении к локальной эстрогенотерапии в рамках комплексного лечения различных клинических вариантов ГУМС у женщин.

Хронические рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей у женщин

Новые экспериментальные данные с культурами клеток уротелия мочевого пузыря свидетельствуют, что экспрессия toll-like-рецепторов 5-го типа (TLR5), принимающих активное участие в обеспечении врожденного иммунитета слизистой мочевого пузыря за счет регуляции в ней синтеза соответствующего TLR5-белка, и функциональная активность макрофагального интерлейкина (ИЛ)-6, участвующего в воспалительных реакциях, модулируются как эстрогенами, так и прогестероном [43]. В присутствии эстрогенов и прогестерона экспрессия TLR5-белка подавлялась, а секреция ИЛ-6 в среде эстрогенов оказалась на 75% выше, чем в среде прогестерона. Но при этом в среде прогестерона уровни ИЛ-6 оказались в 2 раза выше, чем в средах без гормонов и в комбинированных эстроген-прогестероновых средах. В данном исследовании более высокая экспрессия рецепторов TLR5 была связана с более низкой продукцией ИЛ-6. Авторы исследования сделали вывод, что увеличение TLR5-ассоциированного синтеза ИЛ-6, наблюдавшегося в средах с эстрогенами и прогестероном, может играть важную роль в патогенезе хронических инфекций нижних мочевых путей [43]. В другом экспериментальном исследовании было показано, что дополнительное назначение прогестерона лабораторным животным с экспериментальной моделью сепсиса сопровождалось достоверно более низкими уровнями цитокинов системного воспаления (ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α – ФНО- α) и показателей перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) по сравнению с группой контроля, на основании чего было высказано предположение о наличии у прогестерона выраженных противовоспалительных и антиоксидантных свойств в условиях инфекционной агрессии [44].

Дисфункция мышц тазового дна и недержание мочи у женщин

Согласно современным представлениям мышечная ткань является одним из самых крупных эндокринных органов человека [45]. Новой проблемой современной медицины становится синдром саркопении, который характеризуется прогрессирующей тотальной потерей массы и силы скелетных мышц, что сопряжено с высоким риском неблагоприятных исходов, таких как инвалидность, низкое качество жизни и летальные исходы [46]. Возрастная потеря количества и качества мышечной ткани, кроме скелетной мускулатуры, затрагивает все без исключения мышечные структуры организма, включая сфинктеры мочевого пузыря и тазовое дно, поэтому с возрастом частота клинических проявлений локальной саркопении тазового дна (стрессовое недержание мочи, пролапсы внутренних тазовых органов, атрофия детрузора и мышц уретры, которые сегодня рассматриваются как компоненты ГУМС) также увеличивается [47]. Саркопения представляет собой мультифакторный синдром, среди факторов его патогенеза важная роль отводится достаточному синтезу мышечных белков, регуляция которого осуществляется гормонами с анаболическими эффектами [48, 49]. Возрастной гормональный дисбаланс прямо или косвенно индуцирует митохондриальную дисфункцию миоцитов, способствуя более раннему развитию в них энергетического дефицита и окислительного стресса, что ускоряет развитие возрастной саркопении даже у лиц, не испытывающих дефицита в аминокислотах, необходимых для синтеза главных мышечных белков (α -актина, десмина, ламизина, миозина, викалина), при условии регулярных физических нагрузок, которые крайне необходимы для биогеनेза митохондрий миоцитов [49]. К протекторным в отношении мышечной ткани анаболическим гормонам относятся половые гормоны, надпочечниковые андрогены (дегидроэпиандростерон – ДГЭА), D-гормон, мелатонин, гормон роста, а также гормоны, как инсулин, лептин, кортизол, избыток тиреоидных гормонов ускоряют механизмы деградации мышечной ткани, являясь мощными катаболическими гормонами [50–55].

Роль различных половых гормонов в синтезе мышечных белков, позволяющем поддерживать нормальный объем и силу мышц, различная. Эстрогены не рассматриваются как гормоны, напрямую стимулирующие синтез мышечных белков в миоцитах, но они важны для сопутствующих этому синтезу процессов (состояние эндотелия и обеспечение достаточного кровообращения в мышцах, повышение чувствительности к инсулину, необходимого для энергетического обеспечения синтеза мышечных белков, жиросжигающий эффект). Таким образом, эстрогены являются косвенными анаболиками в отношении мышечной ткани, способными поддержать метаболизм еще здоровых миоцитов, но при уже имеющейся саркопении их способность остановить потерю мышечной массы и восстановить ее очень слабая и не может быть использована как эффективная терапевтическая опция саркопении «первой линии», тем более что с возрастом экспрессия рецепторов к эстрогенам у женщин существенно снижается [56, 57]. Так, при исследовании экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам в биоптатах мышечных и фасциальных структур m. levator ani у 55 менопаузальных женщин P.Coras и соавт. (2001 г.) ни в одном образце мышечной ткани не выявили доказательств ядерной экспрессии эстрогеновых рецепторов, хотя некоторые клетки мышечной стромы действительно их экспрессировали. Однако при этом экспрессия прогестероновых и андрогеновых рецепторов была обнаружена как в мышечных, так и в стромальных элементах m. levator ani и ее фасции [58]. В этой связи для ликвидации саркопении (в том числе и тазовой) у возрастных женщин многие исследователи предлагают рассмотреть возможность применения половых гормонов с прямым мышечным анаболическим эффектом, в частности прогестерона и андрогенов (тестостерон, ДГЭА) [59–62]. Роль прогестерона как антисаркопенического гормона у менопаузальных женщин в последнее время активно изучается. По данным W.Zong и соавт. (2009 г.), одним из потенциальных механизмов деградации коллагена

фибробластов и миоцитов может выступать повышенная активность фермента матричная металлопротеиназа 13 в структурах тазового дна, что способствует развитию и прогрессированию пролапса тазовых органов. Активность данного фермента подавляется *in vivo* и *in vitro* эстрадиолом совместно с прогестероном, что показывает защитный эффект обоих гормонов в отношении профилактики пролапса тазового дна [63]. У женщин в постменопаузе терапия эстрадиолом не ассоциировалась с увеличением мышечной массы и силы, в то время как назначение тестостерона и прогестерона увеличивало фракционную скорость синтеза ряда мышечных белков примерно одинаково на 50% по сравнению с контрольной группой и группой плацебо [64]. Таким образом, несмотря на то что в настоящее время доказательная медицина не рассматривает применение препаратов прогестерона как прямую фармакотерапевтическую опцию для лечения саркопении и кахексии в целом, появляющиеся публикации свидетельствуют о возможных позитивных эффектах прогестерона как перспективного антисаркопического анаболического гормона у женщин в пери- и постменопаузе [65, 66].

СХТБ у женщин

На сегодняшний день можно считать доказанными ранее описанные миелин-репаративные и нейропротективные, а потому и выраженные антиболевые эффекты прогестерона и ряда его активных метаболитов, которые хорошо изучены как в экспериментальных моделях нейродегенерации, так и в клинических исследованиях (особенно в отношении нейропатической боли) [67–71]. Это позволяет сегодня рассматривать возможности расширения показаний к назначению биоидентичного микронизированного прогестерона (поскольку только он и его метаболиты обладают подобными эффектами в отличие от синтетических гестагенов) в рамках комплексной терапии хронических болевых синдромов у женщин, в основе которых лежит нейропатический компонент хронической боли, включая сосудистые и травматические повреждения нервной системы, метаболические полинейропатии и т.д. [72–75]. Следует отметить, что в настоящее время имеется доказательная база на уровне Кохрановского обзора, поддерживающая применение микронизированного прогестерона как эффективной фармакотерапевтической опции для коррекции нейропатической боли у женщин в рамках комплексной фармакотерапии идиопатического СХТБ [10].

Триожиналь – комплексное эффективное патогенетическое решение проблем локальной комбинированной терапии ГУМС у женщин. Исходя из сказанного, комбинация топических форм эстриола и микронизированного прогестерона является более полноценной фармакотерапевтической опцией в отношении большинства компонентов ГУМС. В этой связи практикующим гинекологам и урологам, занимающимся смежными проблемами урогенитальных нарушений у женщин, следует обратить свое внимание на комплексный препарат для проведения локальной гормонотерапии ГУМС – Триожиналь, который уже несколько лет доступен в России. В состав препарата в качестве одного из активных веществ входит эстриол в дозе 0,2 мг, который обладает селективным действием преимущественно на шейку матки, влагалище, вульву, уретру, вызывает усиление пролиферации эпителия влагалища и шейки матки, стимулирует его кровоснабжение, способствует восстановлению эпителия при его атрофических изменениях в периоды пери- и постменопаузы, оказывает влияние на качество и количество цервикальной слизи [30]. Кроме того, в состав препарата как одно из активных веществ входит прогестерон в дозе 2 мг, который обеспечивает дифференцировку и секреторную функцию эпителия, оказывает локальное противовоспалительное действие и способствует повышению синтеза гликогена, создавая благоприятную среду для лактобактерий. Локальное насыщение гормонами в сочетании с третьим активным компонентом препарата Триожиналь – уникальным штаммом *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* (LCR 35) – обеспечивает быстрое восстановление pH и колонизацию влагалища живыми палочками Додерляйна, принадлежащими к штамму, который

известен своей резистентностью к ряду противомикробных препаратов. Доказано, что LSR35 в составе препарата Триожиналь начинают функционировать у 100% женщин сразу после растворения вагинальной капсулы. При этом создается сходная с физиологической среда во влагалище – нормализуется pH, восстанавливается нормоценоз, повышается сопротивляемость его эпителия к инфекционным и воспалительным процессам. Официальными показаниями к применению препарата Триожиналь в России являются атрофический вульвовагинит, обусловленный дефицитом эстрогенов, пред- и послеоперационная подготовка пациенток в постменопаузе к плановым гинекологическим операциям с целью профилактики послеоперационных инфекционных осложнений (в составе комплексной терапии) [30]. Однако с учетом дополнительного к эстриолу наличия в его составе прогестерона показания к нему, по нашему мнению, могут быть потенциально расширены для использования в качестве комбинированной локальной терапии таких распространенных и сложных с точки зрения эффективности современной фармакотерапии компонентов ГУМС, как рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей, дисфункция мышц тазового дна с недержанием мочи, хроническая генитальная боль (вульводина), в том числе идиопатический СХТБ, при которых дефицит прогестерона может быть важным, но редко выявляемым и потому практически не корректируемым в клинической практике патогенетическим фактором.

Заключение

В настоящее время произошел существенный прорыв в понимании патофизиологии и эндокринологии урогенитальных нарушений у женщин, отражением которого стало появление нового комплексного термина ГУМС. В свою очередь, понимание механизма формирования симптомов ГУМС позволяет более точно определять цели терапии:

- улучшение кровоснабжения влагалищной стенки;
- восстановление трансудативной функции слизистых оболочек урогенитального тракта;
- сохранение оптимального количества коллагена, обеспечивающего достаточную толщину и эластичность эпителия;
- стимуляция секреции иммуноглобулинов и локального иммунитета, препятствующего развитию рецидивирующей инфекции [76].

Если следовать такой современной интегративной методологии ГУМС, то с точки зрения достижения целей терапии становится более понятной существующая клиническая ограниченность применяемых традиционных подходов к локальной гормонотерапии урогенитальных нарушений с использованием преимущественно только топических эстриолсодержащих препаратов. С учетом теснейших функциональных взаимодействий и биотрансформаций всех половых стероидных гормонов (прогестерона, тестостерона, эстрогенов) в процессе регуляций всех функций в организме женщины, и прежде всего в отношении одной из самых гормонозависимых систем – урогенитального тракта, возникает насущная необходимость оптимизации диагностического поиска и современной локальной терапии ГУМС. С этой точки зрения уникальные и потенциально позитивные дополнительные к эстрогенам локальные эффекты прогестерона могут оказаться существенным дополнением к местному лечению, особенно при наличии на фоне ГУМС проявлений дефицита прогестерона, что и привлекает внимание исследователей и клиницистов. В этой связи комбинированный препарат для локальной терапии ГУМС Триожиналь имеет обоснованное право на более широкое применение в клинической урогинекологической практике.

Литература/References

1. Каприн АД, Аполихин ОИ, Сивков АВ. и др. Анализ урогинекологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002–2014 гг. по данным официальной статистики. Экспериментальная и клин. урология. 2016; 3: 4–13. / Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV. i dr. Analiz uronefrologicheskoi zaboolevaemosti i smertnosti v Rossiiskoi Federatsii za period 2002–2014 gg. po

- dанным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология. 2016; 3: 4–13. [in Russian]
2. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. Акуш., гинекол., репродукция. 2010; 4 (1): 21–35. / Serov V.N. Terapiia urogenital'nykh rassstroistv, obuslovlennykh defitsitom estrogenov. Akush, ginekolog, reproduktivnaya. 2010; 4 (1): 21–35. [in Russian]
 3. Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Атрофический цистоуретрит как одна из граней генитourинарного синдрома. Эффективная фармакотерапия. 2015; 36: 32–8. / Gorbunova E.A., Apolikhina I.A. Atroficheskii tsistouretrit kak odna iz granei genitourinarnogo sindroma. Effektivnaya farmakoterapiia. 2015; 36: 32–8. [in Russian]
 4. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., Манухина Е.И. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkian M.A., Manukhina E.I. Ginekologicheskaya endokrinologiya. Klinicheskie leksii. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]
 5. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Анетов С.С. и др. Андрогены и СНМП: мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? Экспериментальная и клин. урология. 2013; 4: 40–8. / Tiuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Anetov S.S. i dr. Androgeny i SNMP: muzhskaya gendernost' ili nereshebnaya problema oboikh polov? Eksperimental'naya i klin. urologiya. 2013; 4: 40–8. [in Russian]
 6. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Анетов С.С. Дефицит андрогенов у женщин в урогинекологической практике: патофизиологические механизмы, клинические «маски» и фармакотерапия трансдермальными формами тестостерона. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014; 1: 33–43. / Tiuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Anetov S.S. Defitsit androgenov u zhenshchin v uroginekologicheskoi praktike: patofiziologicheskie mekhanizmy, klinicheskie «maski» i farmakoterapiia transdermal'nymi formami testosterona. Ros. vestn. akusbera-ginekologa. 2014; 1: 33–43. [in Russian]
 7. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Коренная В.В. Гормональная терапия в пери- и постменопаузе. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / Podzolkova N.M., Kuznetsova I.V., Korennaia V.V. Gormonal'naya terapiia v peri- i postmenopauze. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
 8. Baber J, Panay N, Fenton A. The IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016; 19 (2): 109–50.
 9. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Woman's Sexual Health and the North American Menopause Society. Maturitas 2014; 79 (3): 349–54.
 10. Cheong YC, Smotra G, Williams AC. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. Cochrane Database Syst Rev 2014; 3: CD008797.
 11. Davis SR, Wablin-Jacobsen S. Testosterone in women – the clinical significance. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3 (12): 980–92.
 12. Sedighimehr N, Mansbadi FD, Shokouhi N, Baghbani AA. Pelvic musculoskeletal dysfunctions in women with and without chronic pelvic pain. J Bodyw Mov Ther 2018; 22 (1): 92–6.
 13. Chollet JA, Carter G, Meyn LA et al. Efficacy and safety of vaginal estradiol and progesterone in postmenopausal women with atrophic vaginitis. Menopause 2009; 16 (5): 978–83. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181a06c80
 14. Levy T, Yairi Y, Bar-Hava I et al. Pharmacokinetics of the progesterone-containing vaginal tablet and its use in assisted reproduction. Steroids 2000; 65 (10–11): 645–9.
 15. Северин Е.С. Биохимия. М., 2003. / Severin E.S. Biokhimiia. M., 2003. [in Russian]
 16. Hacker N, Moore JG, Gambone J. Essentials of Obstetrics and Gynecology. Saunders, 2004.
 17. Де Линьер Б. Натуральный прогестерон и его особенности. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2003; 3: 27–30. / De Lin'er B. Natural'nyi progesteron i ego osobennosti. Ros. vestn. akusbera-ginekologa. 2003; 3: 27–30. [in Russian]
 18. Grabam JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. Endocr Rev 1997; 18 (4): 502–19.

19. Торишин ИЮ, Громова ОА, Сухих ГТ и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Диуфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффектов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов. Гинекология. 2009; 11 (5): 9–16. / Torsbin IYu, Gromova OA, Sukhikh GT i dr. Molekuliarnye mekhanizmy diidrogesterona (Diufaston®). Polnogenomnoe issledovanie transkriptsionnykh effektov retseptorov progesterona, androgenov i estrogenov. Gynecology. 2009; 11 (5): 9–16. [in Russian]
20. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.Х. и др. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике. Акуш, гинекол, репродукция. 2014; 2: 79–88. / Bitsadze V.O., Akin'shina S.V., Khizroeva D.Kh. i dr. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniia natural'nogo progesterona v akusherskoi praktike. Akush, ginekol, reproduksiia. 2014; 2: 79–88. [in Russian]
21. Якушевская О.В. Современные подходы к назначению прогестерона в практике акушера-гинеколога. Эффективная фармакотерапия. Гинекология. 2012; 14 (4): 12–7. / Yakushevskaya O.V. Sovremennye podkhody k naznacheniiu progesterona v praktike akushera-ginekologa. Effektivnaia farmakoterapiia. Gynecology. 2012; 14 (4): 12–7. [in Russian]
22. Melcangi RC, Magnaghi V, Galbiati M, Martini L. Steroid effects on the gene expression of peripheral myelin proteins. Horm Behav 2001; 40 (2): 210–4.
23. Genazzani AR, Stomati M, Moritti A et al. Progesterone, progestagens and the central nervous system. Hum Reprod 2000; 15 (Suppl. 1): 14–27.
24. Rainville JR, Tsyglakova M, Hodes GE. Deciphering sex differences in the immune system and depression. Front Neuroendocrinol 2017. pii: S0091-3022 (17)30101-2.
25. Dos Santos RL, da Silva FB, Ribeiro RF Jr, Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. Horm Mol Biol Clin Invest 2014; 18 (2): 89–103.
26. Pakulski C. Neuroprotective properties of sex hormones. Anestezjol Intens Ter 2011; 43 (2): 113–8.
27. Baulieu E, Schumacher M. Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. Steroids 2000; 65 (10–11): 605–12.
28. Тихомиров АЛ, Дубнин ДМ. Сравнительная характеристика прогестерона и синтетических прогестинов в аспекте клинического использования при терапии прогестерондефицитных состояний. РМЖ. 2003; 16: 929–37. / Tikhomirov AL, Dubnin DM. Sravnitel'naiia kharakteristika progesterona i sinteticheskikh progestinov v aspekte klinicheskogo ispol'zovaniia pri terapii progesterondefitsitnykh sostoianii. RMZh. 2003; 16: 929–37. [in Russian]
29. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2015. / Serov VN, Prilepskaia VN, Ovsiannikova T.V. Ginekologicheskaiia endokrinologiya. M.: MEDpress-inform, 2015. [in Russian]
30. Утрожестан – официальная инструкция по применению. https://medi.ru/instrukciya/utrozbestan_3252 / Utrozbestan – ofitsial'naiia instruktsiia po primeneniiu. https://medi.ru/instrukciya/utrozbestan_3252 [in Russian]
31. Paulson RJ, Collins MG, Yankov VI. Progesterone pharmacokinetics and pharmacodynamics with 3 dosages and 2 regimens of an effervescent micronized progesterone vaginal insert. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99 (11): 4241–9.
32. Ficicioglu C, Gurbuz B, Tasdemir S et al. High local endometrial effect of vaginal progesterone gel. Gynecol Endocrinol 2004; 18 (5): 240–3.
33. Ciesińska S, Budna J, Jopek K et al. Influence of Estradiol-17beta on Progesterone and Estrogen Receptor mRNA Expression in Porcine Follicular Granulosa Cells during Short-Term, In Vitro Real-Time Cell Proliferation. Biomed Res Int 2016; 2016: 8431018.
34. Назарова Е.И., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. Дисбактериозы влагалища: этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика. М., 2000. / Nazarova EI, Gimmelfarb EI, Sozaeva LG. Disbakteriozy vlagalishcha: etiologiya, patogenez, klinika, laboratornaia diagnostika. M., 2000. [in Russian]
35. Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. Urol 2007; 69 (4): Suppl. 9–16.
36. Sivick KE, Schaller MA, Smith SN, Mobley HL. The innate immune response to uropathogenic Escherichia coli involves IL-17A in a murine model of urinary tract infection. J Immunol 2010; 184 (4): 2065–75.
37. Суфияров АД. Менопаузальный цистит. Цисталгия (Клинические лекции. Практические рекомендации). Под ред. Р.Х.Галеева. Казань: Меддок, 2007. / Sufiarov AD. Menopauzal'nyi tsistit. Tsistalgia (Klinicheskie leksii. Prakticheskie rekomendatsii). Pod red. R.Kh.Galeeva. Kazan': Meddok, 2007. [in Russian]
38. Тюзиков ИА, Калинин С.Ю. Эндокринологические аспекты хронического цистита у женщин. Часть 1. Общие эндокринологические аспекты. Экспериментальная и клин. урология 2016; 3: 120–6. / Tiuzikov IA, Kalinchenko SIu. Endokrinologicheskie aspekty kbroniche-skogo tsistita u zbensbchin. Chast' 1. Obsbchie endokrinologicheskie aspekty. Eksperimental'naia i klin. urologiya 2016; 3: 120–6. [in Russian]
39. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. Menopause Int 2013; 19 (4): 155–62.
40. Hillard T. The postmenopausal bladder. Menopause Int 2010; 16 (2): 74–80.
41. Анетов С.С., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. Роль гестагенов в заместительной гормональной терапии. Нужны ли гестагены при хирургической менопаузе? Лечащий врач. 2013; 11: 46–50. / Apetov SS, Kalinchenko SIu, Vorslov LO. Rol' gestagenov v zamestitel'noi gormonal'noi terapii. Nuzhny li gestageny pri khirurgicheskoi menopauze? Lechasbchii vrach. 2013; 11: 46–50. [in Russian]
42. Сухих ГТ, Сметник ВП, Юренева С.В. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Рос. клин. рекомендации. М., 2016. / Sukhikh GT, Smetnik VP, Iureneva SV. i dr. Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zbensbchin. Ros. klin. rekomendatsii. M., 2016. [in Russian]
43. Foust-Wright CE, Pulliam SJ, Batalden RP et al. Hormone Modulation of Toll-Like Receptor 5 in Cultured Human Bladder Epithelial Cells. Reprod Sci 2017; 24 (5): 713–9.
44. Aksoy AN, Tokar A, Celik M et al. The effect of progesterone on systemic inflammation and oxidative stress in the rat model of sepsis. Indian J Pharmacol 2014; 46 (6): 622–6.
45. Giudice J, Taylor JM. Muscle as a paracrine and endocrine organ. Curr Opin Pharmacol 2017; 34: 49–55.
46. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis-Report of the European working group on Sarcopenia in older people. Age Ageing 2010; 39: 412–23.
47. Shafiee G, Keshkar A, Soltani A et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. J Diabetes Metab Dis 2017; 16: 21.
48. Тюзиков ИА, Калинин С.Ю. Саркопения: помогут ли только протеиновое питание и физическая активность? Роль половых стероидных гормонов в механизмах регуляции синтеза мышечного белка. Вopr. диетологии. 2017; 7 (2): 41–50. / Tiuzikov IA, Kalinchenko SIu. Sarkopenia: pomogut li tol'ko proteinovoe pitanie i fizicheskaia aktivnost'? Rol' polovykh steroidnykh gormonov v mekhanizmax regulatsii sinteza myshechnogo belka. Vopr. dietologii. 2017; 7 (2): 41–50. [in Russian]
49. Atherton PJ, Phillips BE, Wilkinson DJ. Exercise and Regulation of Protein Metabolism. Prog Mol Biol Transl Sci 2015; 135: 75–98.
50. Smith P, Heimer G, Norgren A, Ulmsten U. Localization of steroid hormone receptors in the pelvic muscles. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 50 (1): 83–5.
51. Abdulla H, Smith K, Atherton PJ, Idris I. Role of insulin in the regulation of human skeletal muscle protein synthesis and breakdown: a systematic review and meta-analysis. Diabetol 2016; 59 (1): 44–55.
52. Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and Skeletal Muscle. Adv Exp Med Biol 2015; 872: 145–76.
53. Girgis CM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: Integrating effects in development, aging and injury. Mol Cell Endocrinol 2015; 410: 3–10.
54. Simba I, Simba-Hikim AP, Wagers AJ, Simba-Hikim I. Testosterone is essential for skeletal muscle growth in aged mice in a heterochronic parabiosis model. Cell Tissue Res 2014; 357 (3): 815–21.
55. Basualto-Alarcón C, Varela D, Duran J et al. Sarcopenia and Androgens: A Link between Pathology and Treatment. Front Endocrinol (Lausanne) 2014; 5: 217.
56. Greising SM, Baltgalvis KA, Lowe DA, Warren GL. Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009; 64 (10): 1071–81.
57. Kenny AM, Kleppinger A, Wang Y, Prestwood KM. Effects of ultra-low-dose estrogen therapy on muscle and physical function in older women. J Am Geriatr Soc 2005; 53 (11): 1973–7.
58. Copas P, Bukovsky A, Asbury B et al. Estrogen, progesterone, and androgen receptor expression in levator ani muscle and fascia. J Womens Health Based Med 2001; 10 (8): 785–95.
59. Yasui T, Matsui S, Tani A et al. Androgen in postmenopausal women. J Med Invest 2012; 59 (1–2): 12–27.

60. Bai S, Jung B, Chung B. Relationship between urinary profile of the endogenous steroids and postmenopausal women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 198–205.
61. Ho MH, Bhatia NN, Bhasin S. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16 (5): 405–9.
62. Mammadov R, Simsir A, Tuglu I et al. The effect of testosterone treatment on urodynamic findings and histopathomorphology of pelvic floor muscles in female rats with experimentally induced stress urinary incontinence. *Int Urol Nephrol* 2011; 43 (4): 1003–8.
63. Zong W, Meyn LA, Moalli PA. The amount and activity of active matrix metalloproteinase 13 is suppressed by estradiol and progesterone in human pelvic floor fibroblasts. *Biol Reprod* 2009; 80 (2): 367–74.
64. Smith GI, Yoshino J, Reeds DN et al. Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (1): 256–65.
65. Taylor JK, Pendleton N. Progesterone therapy for the treatment of non-cancer cachexia: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2016; 6 (3): 276–86.
66. Hansen M. Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? *Proc Nutr Soc* 2018; 77 (1): 32–41.
67. Meyer M, Garay LI, Kruse MS et al. Protective effects of the neurosteroid allopregnanolone in a mouse model of spontaneous motoneuron degeneration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 174: 201–16.
68. Schumacher M, Hussain R, Gago N et al. Progesterone Synthesis in the Nervous System: Implications for Myelination and Myelin Repair. *Front Neurosci* 2012; 6: 10–20.
69. Sitruk-Ware R, El-Etr M. Progesterone and related progestins: potential new health benefits. *Climacteric* 2013; 16 (Suppl. 1): 69–78.
70. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR et al. Progesterone receptors: form and function in brain. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29: 313–39.
71. Tang H, Hua F, Wang J, Sayeed I. Progesterone and vitamin D: Improvement after traumatic brain injury in middle-aged rats. *Horm Behav* 2013; 64 (3): 527–38.
72. Deutsch ER, Espinoza TR, Atif F. Progesterone's role in neuroprotection, a review of the evidence. *Brain Res* 2013; 1530: 82–105.
73. Cooke PS, Nanjappa MK, Yang Z, Wang KK. Therapeutic effects of progesterone and its metabolites in traumatic brain injury may involve non-classical signaling mechanisms. *Front Neurosci* 2013; 7 (13): 108–15.
74. Ortiz DD. Chronic pelvic pain in women. *Am Fam Physician* 2008; 77 (11): 1535–42.
75. Coronel MF, Villar MJ, Brumovsky PR, Gonzalez SL. Spinal neuropeptide expression and neuropathic behavior in the acute and chronic phases after spinal cord injury: Effects of progesterone administration. *Peptides* 2017; 88: 189–95.
76. Yaralizadeh M, Abedi P, Salebinejad P. Relationship between delivery modes and genitourinary syndrome among postmenopausal women. *Climacteric* 2017; 20 (4): 362–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тюзиков Игорь Адамович – канд. мед. наук, проф. РАЕ, засл. работник науки и образования, консультант ООО «Клиника профессора Калининского».

E-mail: phoenix-67@list.ru

Жиленко Марина Ивановна – д-р мед. наук, зав. отд.-нием гинекологии ООО «Клиника профессора Калининского». E-mail: info@proandro.ru

Поликарпова Светлана Рудольфовна – врач общей практики, член МОО «Общество специалистов органо-тканевой и плацентарной терапии».

E-mail: svetlanapol77@mail.ru