

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: контрацепция

№ 2
ТОМ 20 / 2018

ISSN 2079-5696


MEDIAMEDICA

СОДЕРЖАНИЕ

Юбилей Владислава Ивановича Краснополского	4
КОНТРАЦЕПЦИЯ Послеродовая контрацепция: эффективность и безопасность Н.М.Назарова, В.Н.Прилепская, М.Е.Некрасова	5
Эффективность и безопасность применения дроспиреносодержащего микродозированного комбинированного орального контрацептива при стартовой контрацепции А.Р.Хачатурян, Е.В.Мишарина, М.И.Ярмолинская	9
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения Г.Е.Чернуха, И.А.Иванов, З.Н.Ефендиева, М.Р.Думановская, А.В.Асатурова	14
Возможности профилактики и коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома И.С.Захаров	18
ОБЗОРЫ СИМПОЗИУМОВ Подбор оптимального контрацептива: фокус на «натуральный» эстроген	23
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ Эффективность внутриматочного введения аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови перед переносом эмбриона у пациенток с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий Т.С.Амян, С.Г.Перминова, Л.В.Кречетова, В.В.Вторушина	28
ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ Влияние курения на развитие порождений плаценты А.И.ШегOLEV, У.Н.Туманова, О.Д.Мишнев	34
Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова, С.А.Залеская, Е.А.Нагайцева, Д.П.Раба	41
Современный токолиз и побочные эффекты токолитиков О.Р.Баев, О.Н.Васильченко, А.О.Карапетын	46
ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ Сравнительная оценка прогностической ценности самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста Т.Е.Белокриницкая, О.В.Туранова, Н.И.Фролова	51
Современный подход к лечению рецидивирующего бактериального вагиноза у женщин репродуктивного периода Т.Ю.Пестрикова, Е.А.Юрасова, А.В.Котельникова, Н.В.Стрельникова, Ю.В.Воронова, А.В.Чирков	55
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ Актуальные вопросы использования комбинированных оральных контрацептивов С.О.Дубровина	60
Аплазия влагалища и матки (синдром Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера): этиология, патогенетические аспекты и теории формирования порока (обзор литературы) Д.А.Кругляк, Н.А.Буралкина, М.В.Ипатова, З.К.Батырова, Е.В.Уварова	64
Современные аспекты тактики при генитальной герпес-вирусной инфекции: обзор литературы Т.Ю.Пестрикова, Е.А.Юрасова, И.В.Юрасов, А.В.Котельникова	67
ОСЛОЖНЕНИЯ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА Профилактика тромбозомболических осложнений бемипарином натрия в гинекологической практике Т.А.Густоварова, Л.С.Киракосян, Э.Э.Ферамузова	74
Репродуктивные нарушения и акушерские осложнения при гинекологических заболеваниях А.Л.Унанян, И.С.Сидорова, А.Д.Никонец, Л.Н.Аминова, В.А.Алимов, А.В.Щукина, Ю.В.Чушков, Д.В.Бабурин	77
РЕЦЕНЗИИ Рецензия на книгу академика РАН В.И.Краснополского «Облигатные формы предрака и инвазивный рак шейки матки» В.Н.Прилепская	82

CONTENTS

Anniversary of V.I.Krasnopol'sky	4
CONTRACEPTION Postpartum contraception: efficacy and safety N.M.Nazarova, V.N.Prilepskaya, M.E.Nekrasova	5
Efficacy and safety of drospirenone-containing microdosage combined oral contraceptive use with starting contraception A.R.Khachaturian, E.V.Misharina, M.I.Yarmolinskaya	9
GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY Etiological structure and diagnosis of abnormal uterine bleeding G.E.Chernukha, I.A.Ivanov, Z.N.Efendieva, M.R.Dumanovskaya, A.V.Asaturova	14
Opportunities for prevention and correction of genitourinary menopausal syndrome I.S.Zakharov	18
SYMPOSIUM REVIEWS Choosing the optimal contraceptive: focus on "natural" estrogen	23
ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES Efficacy of intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells prior to embryo transfer in patients with recurrent implantation failures in assisted reproductive technology programmes T.S.Amyan, S.G.Perminova, L.V.Krechetova, V.V.Vtorushina	28
PATHOLOGY OF PREGNANCY Effect of smoking on the development of placental lesions A.I.Shegolev, U.N.Tumanova, O.D.Mishnev	34
Diagnosis and management patients with cervical insufficiency Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova, S.A.Zalesskaya, E.A.Nagaitseva, D.P.Raba	41
Modern tocolysis and adverse effects of tocolytics O.R.Baev, O.N.Vasilchenko, A.O.Karapetyan	46
INFECTIOUS PATHOLOGY IN GYNECOLOGY Purpose of the study. Evaluate the prognostic value of an independent and medical fence of the vaginal discharge for the HPV test T.E.Belokrinit'skaya, O.V.Turanova, N.I.Frolova	51
Modern approach to treatment of a recurrent bacterial vaginosis at women of the reproductive period T.Yu.Pestrikova, E.A.Yurasova, A.V.Kotel'nikova, N.V. Strel'nikova, Yu.V.Voronova, A.V.Chirkov	55
REVIEW Topical issues in combined oral contraceptives usage S.O.Dubrovina	60
Aplasia of the vagina and uterus (Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome): etiology, pathogenetic aspects and theory of the formation of defect (literature review) D.A.Kruglyak, N.A.Buralkina, M.V.Ipatova, Z.K.Batyrova, E.V.Uvarova	64
Modern aspects of tactics in the genital herpes viral infection (literature review) T.Yu.Pestrikova, E.A.Yurasova, I.V.Yurasov, A.V.Kotel'nikova	67
COMPLICATIONS IN OBSTETRIC AND GYNCOLOGICAL PRACTICE AND THEIR PREVENTION Bemiparin sodium in prevention of tromboembolic complications in gynecological practices T.A.Gustovarova, L.S.Kirakosyan, E.E.Feramusova	74
Reproductive disorders and obstetric complications in gynecological diseases A.L.Unanian, I.S.Sidorova, A.D.Nikonets, L.N.Aminova, V.A.Alimov, A.V.Shchukina, Yu.V.Chushkov, D.V.Baburin	77
PEER-REVIEWS Review of the book of academician V. I. Krasnopol'sky "Obligate forms of precancerous and invasive cervical cancer" V.N.Prilepskaya	82



Юбилей Владислава Ивановича Краснопольского

***Поздравляем с юбилеем лауреата
премии Правительства РФ, заслуженного
врача России, академика РАН, доктора
медицинских наук, профессора
Владислава Ивановича Краснопольского!***

Владислав Иванович родился 1 июля 1938 г. в Куйбышеве (Самара). В 1961 г. окончил 2-й Московский государственный медицинский институт им. Н.И.Пирогова. В.И.Краснопольский – канд. мед. наук в 1967 г., д-р мед. наук – 1978 г., профессор – 1994 г., чл.-кор. РАМН – 1995 г., академик РАМН – 2011 г. (РАН – 2013 г.), заслуженный врач РФ – 1995 г. С 1961 г. по настоящее время работает в ГБУЗ МО МОНИИАГ: клинический ординатор, младший, старший научный сотрудник, руководитель гинекологической клиники (1973 г.). С 1985 по 2017 г. являлся директором, а с 16.03.2017 – президент ГБУЗ МО МОНИИАГ. С 1990 г. – руководитель кафедры акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». Основные научные и практические достижения В.И.Краснопольского касаются хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки, генитальных свищей различной локализации, миомы матки, тяжелых форм эндометриоза с поражением смежных органов, онкологических заболеваний, естественной и хирургической менопаузы, репарации рубца на матке, регуляции сократительной деятельности матки, ведения беременности и родов при тяжелой экстрагенитальной и эндокринной патологии, урогенитальных инфекциях, осложнениях беременности, прогнозирования и профилактики перинатальной патологии.

В.И.Краснопольский – председатель диссертационного совета при ГБУЗ МО МОНИИАГ, главный редактор журнала «Российский вестник акушера-гинеколога», член редколлегии журнала «Акушерство и гинекология», «Акушерство и женские болезни», «Онкогинекология», член организационного комитета ежегодно проводимых конгрессов «Человек и лекарство», форума «Мать и дитя», сопредседатель его семинаров и секций.

Автор более 650 научных работ, в том числе 26 монографий и руководств, 29 методических рекомендаций, указаний и пособий для врачей, 9 медицинских технологий. Им получены 29 авторских свидетельств на изобретения и патенты. Под его руководством выполнено и защищено 28 докторских и 38 кандидатских диссертаций. Три монографии В.И.Краснопольского «Хирургическое лечение воспалительных заболеваний придатков матки», «Генитальные свищи», «Гнойная гинекология» удостоены премий Президиума РАМН 1984, 1995, 2004 гг. Он также является лауреатом премии Правительства Российской Федерации (2002 г.) за разработку и внедрение в практику эндоскопических методов в гинекологии.

За выдающиеся заслуги в области отечественной науки и здравоохранения В.И.Краснопольский награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени (1998 и 2007 гг.), медалями «Ветеран труда», «В память 850-летия Москвы», юбилейным знаком за большой вклад в социально-экономическое и культурное развитие Подмосковья и в связи с 70-летием института значком «Отличнику здравоохранения», почетными знаками Губернатора Московской области «За труды и усердие» (2008 г.) и Московской областной Думы «За вклад в развитие законоотворчества» (2008 г.), дипломом Губернатора МО за участие в выставке «Подмосковье 2009». В.И.Краснопольский является заслуженным врачом Российской Федерации (1995 г.), Почетным гражданином Московской области. В 2015 г. он был награжден орденом Почета РФ.

***От редакции журнала «Гинекология» и всех его читателей поздравляем
Владислава Ивановича с юбилеем!***

Послеродовая контрацепция: эффективность и безопасность

Н.М.Назарова[✉], В.Н.Прилепская, М.Е.Некрасова

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

Своевременный и обоснованный выбор методов контрацепции после родов с позиции безопасности для матери и ребенка кроме предотвращения нежелательной беременности сохраняет репродуктивное здоровье женщины. При выборе метода контрацепции в послеродовом периоде необходимо учитывать его воздействие на лактацию, состояние матери и ребенка. Дородовое консультирование позволяет повысить приверженность женщины к выбранному способу послеродовой контрацепции.

Ключевые слова: послеродовой период, контрацепция, прогестиновые оральные контрацептивы.

[✉]grab2@yandex.ru

Для цитирования: Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Некрасова М.Е. Послеродовая контрацепция: эффективность и безопасность. Гинекология. 2018; 20 (2): 5–8. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.5-8

Postpartum contraception: efficacy and safety

N.M.Nazarova[✉], V.N.Prilepskaya, M.E.Nekrasova

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

Timely and reasonable selection of methods of contraception after childbirth from the standpoint of safety for the mother and the child, in addition to preventing unwanted pregnancy, preserves the reproductive health of the woman. When choosing a method of contraception in the postpartum period, it is necessary to take into account the impact of the method on lactation, the condition of the mother and child. Prenatal counseling allows to increase the commitment of women selected method of postpartum contraception.

Key words: postpartum period, contraception, progestin oral contraceptives.

[✉]grab2@yandex.ru

For citation: Nazarova N.M., Prilepskaya V.N., Nekrasova M.E. Postpartum contraception: efficacy and safety. Gynecology. 2018; 20 (2): 5–8. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.5-8

В настоящее время при таком большом арсенале имеющихся контрацептивных средств выбор метода контрацепции для каждой женщины не должен базироваться только на медицинских критериях. Не вызывает сомнения, что выбор способа контрацепции зависит от целого ряда факторов: желания иметь детей, возраста женщины, кормления грудью, наличия или отсутствия каких-либо сопутствующих заболеваний, приемлемости для партнера, особенностей характера и образа жизни пациентки.

Наступление нежелательной беременности после родов является крайне неблагоприятным фактором, влияющим на репродуктивное здоровье женщины в последующем. Согласно проведенным исследованиям 95% рожениц возобновляют половую жизнь в течение 2-го месяца после родов, и 10–19% пациенток обращаются в медицинские учреждения для прерывания беременности в течение первого года после родов [1]. Увеличение частоты оперативного родоразрешения создает новую проблему – индивидуальный подход к выбору оптимального метода контрацепции у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения (КС). Бесспорно, на заживление шва на матке после КС оказывает влияние большое число факторов, к которым относятся наличие воспалительных заболеваний матки в анамнезе, течение беременности и продолжительность родов, техника выполнения операции, характер воспалительной реакции в области послеоперационного шва. Считается, что основными причинами, приводящими к развитию несостоятельности рубца на матке, служат прерывание беременности, наличие любых внутриматочных вмешательств в течение первого года после КС [2]. Многими авторами внутриматочные вмешательства в течение года после КС рассматриваются как возможная причина травматизации области послеоперационного шва и нарушения формирования рубца на матке. В связи с этим целесообразно говорить о применении контрацепции в послеродовом периоде как о важнейшем направлении в сохранении репродуктивного здоровья женщины.

В настоящее время имеется большой выбор контрацептивов для применения в послеродовом периоде, однако их

использование требует индивидуального подхода. Контрацепция после родов должна быть безопасной не только для женщины, но и для ее ребенка, находящегося на грудном вскармливании [2].

Следует отметить, что в послеродовом периоде в репродуктивной системе женщины происходят значительные изменения. Так, уже к 10-му дню после родов полностью формируется цервикальный канал, на 3–4-й неделе происходит закрытие наружного зева. Эпителизация внутренней поверхности матки заканчивается к 9–10-му дню, восстановление слизистой оболочки матки – на 6–7-й неделе, а в области плацентарной площадки – на 8-й неделе после родов.

Временной интервал после КС имеет определяющее значение для формирования полноценного рубца на матке. В среднем полное морфологическое формирование рубца на матке наблюдается через 8–12 мес после операции КС. Однако в случаях, когда имеется наименьшая вероятность развития несостоятельности рубца, временной интервал может составлять от 2 до 5 лет.

В связи с инволюцией внутренних половых органов в течение первых 6–8 нед после рождения ребенка рекомендуется половое воздержание, а вопрос о контрацепции становится актуальным по окончании 1,5–2 мес после родов. Восстановление менструальной функции у кормящих грудью женщин происходит в среднем через $5,17 \pm 4,3$ мес, а у некормящих – через $2,57 \pm 2,3$ мес, при этом примерно в 40% случаев первый цикл бывает овуляторным [1].

В естественной регуляции фертильности участвует аменорея, связанная с длительным грудным вскармливанием ребенка (метод лактационной аменореи – МЛА). Основной принцип действия МЛА – это поддержание высокого уровня пролактина и снижение уровня гонадотропинов гипофиза, что замедляет циклические процессы в яичниках и как следствие – созревание яйцеклетки за счет постоянной секреции молока, усиливаемой регулярным раздражением сосков при грудном вскармливании ребенка [3]. К преимуществам МЛА относятся: высокая эффективность (до 95%) в первые 6 мес после рождения ребенка; отсутствие связи с половым актом, побочных эффектов. Кроме того, известно,

Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ, 2012					
Состояние	Комбинированные оральные контрацептивы	Пластырь	Кольцо	Состояние	Прогестинсодержащие оральные контрацептивы
Кормление грудью				Кормление грудью	
Более 6 нед после родов	4	4	4	Менее 6 нед после родов	2
От 6 нед до 6 мес после родов (преимущественно грудное вскармливание)	3	3	3	От 6 нед до 6 мес после родов (преимущественно грудное вскармливание)	1
6 мес и более после родов	2	2	2	6 мес и более после родов	1

что МЛА способствует долговременной пассивной иммунизации ребенка (за счет иммуноглобулинов, содержащихся в молоке матери), более быстрой инволюции послеродовой матки. Однако для сохранения высокой эффективности метода женщине следует помнить о необходимости соблюдения определенных условий: исключительно грудное вскармливание из обеих молочных желез не реже 6–10 раз в сутки, по любому требованию ребенка, но не реже чем через 4 ч днем и 6 ч ночью; отсутствие менструаций; период после рождения ребенка не должен превышать 6 мес, так как через полгода, даже если женщина кормит грудью, эффективность метода достоверно снижается, увеличивается риск наступления беременности. Сокращение частоты кормления и искусственное докармливание считаются фактором риска, повышающим вероятность беременности. Важно помнить о следующих недостатках МЛА: необходимости постоянного нахождения с ребенком и точном соблюдении всех требований к применению МЛА; кратковременности защиты от непланируемой беременности (высокая эффективность отмечается только до возобновления менструаций и не более 6 мес после родов); исключительно или почти исключительно грудное кормление может представлять сложность для некоторых женщин в силу социальных обстоятельств (учеба, работа и т.д.); отсутствии защиты от инфекций, передаваемых половым путем.

Известно, что в развитых странах существует тенденция к уменьшению продолжительности периода вскармливания грудью. В частности, этому способствуют урбанизация и изменения образа жизни женщины, включая работу, учебу, социальную активность, что приводит к изменению частоты ежедневных кормлений и более раннему введению дополнительного вскармливания. В связи с этим должно практиковаться более раннее применение контрацептивов. В случае пребывания женщины в родовспомогательном учреждении имеются хорошие условия для проведения **послеродовой стерилизации**. В Основах законодательства Российской Федерации по охране здоровья граждан говорится о том, что «медицинская стерилизация как специальное вмешательство с целью лишения человека способности к воспроизводству потомства, при соблюдении ряда условий, может рассматриваться и как метод контрацепции».

Существует опыт ряда стран (Великобритании, Нидерландов, Швейцарии) по использованию хирургической стерилизации мужчин и женщин как метода контрацепции. В США, например, из 400–500 тыс. операций женской стерилизации, проводимых ежегодно, до 50% приходится на послеродовой период (I.Baill и соавт., 2003). Предпочтение этой операции отдают супруги в возрасте старше 40 лет и при наличии 3 и более детей.

Гормональная контрацепция

Кормящим женщинам для контрацепции рекомендуется применение только чисто прогестиновых препаратов (прогестинсодержащих оральных контрацептивов) в качестве постоянной контрацепции исходя из позиции безопасности для матери в отношении риска тромбэмболических осложнений в послеродовом периоде и отсутствия негативного влияния на лактацию [4–8]. Известно, что применение комбинированных оральных контрацептивов в этот период противопоказано из-за влияния на качество и количество грудного молока.

Лактинет-Рихтер, в состав которого входит 0,075 мг дезогестрела, в качестве послеродовой контрацепции, рекомендован для применения во время кормления грудью, но только по истечении 6 нед после родов, в том числе жен-

щинам, которые были родоразрешены путем операции КС. Помимо этого, контрацептив может использоваться не только после родов, но и когда противопоказаны гормональные средства, содержащие в своем составе эстрогены, а также курящим женщинам старше 35 лет [7, 9]. Контрацептивный эффект препарата достигается в основном за счет подавления овуляции и увеличения вязкости цервикальной слизи. Перед назначением препарата следует тщательно собрать анамнез у женщины и провести гинекологическое обследование. Интервал между последующими контрольными медицинскими осмотрами определяется врачом в каждом индивидуальном случае (периодичность осмотров должна составлять не менее 1 раза в год). Несмотря на регулярный прием препарата, иногда могут возникать нерегулярные кровянистые выделения [10, 11]. В определенных случаях рассмотреть возможность замены другим методом контрацепции. Женщины должны быть информированы о том, что гормональная контрацепция не защищает от ВИЧ-инфекции и заболеваний, передающихся половым путем.

На основании результатов большинства исследований, посвященных использованию прогестинсодержащих оральных контрацептивов после родов, не обнаружено их воздействия на грудное вскармливание в отличие от комбинированных оральных контрацептивов, уменьшающих продукцию молока [12, 13]. Систематический обзор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показал, что при применении дезогестрелсодержащих контрацептивов в послеродовом периоде лактация по длительности, количеству и качеству грудного молока не отличалась.

Оценка роста, физического и психомоторного развития малышей не выявила каких-либо различий с детьми, чьи матери использовали медные внутриматочные спирали. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что препарат эффективен и безопасен во время лактации [14].

У детей, матери которых во время лактации использовали дезогестрел 0,075 мг, за которыми наблюдали в течение 6 лет, не нашли никаких отклонений как в физическом, так и умственном развитии. Таким образом, дезогестрелсодержащий контрацептив (Лактинет-Рихтер) целесообразно использовать для предупреждения нежелательной беременности как кормящим, так и не кормящим грудью женщинам в послеродовом периоде. Относительно времени начала приема прогестагенов в послеродовом периоде ВОЗ рекомендует их применение с 6-й недели после родов в непрерывном ежедневном режиме (см. таблицу) [2].

Из негормональных обратимых методов можно применять внутриматочную контрацепцию (ВМК) и барьерные способы предохранения от беременности.

Метод ВМК достаточно полно отвечает требованиям, предъявляемым к средствам предупреждения беременности в послеродовом периоде: обратимость, отсутствие системного влияния на организм женщины, отрицательного влияния на лактацию, удобство в применении, доступность, высокая эффективность.

Частота наступления беременности при правильном и своевременном применении внутриматочной системы (ВМС), в том числе и гестагенсодержащих внутриматочных средств у женщин после родов, составляет 0,6–0,1% случаев соответственно. Основными недостатками метода являются: относительно большая (в 1,8–3,3 раза) вероятность возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза [14], необходимость проверки контрольных нитей ВМК после каждой менструации, так как может произойти экспульсия ВМС. Однако среди клиницистов нет единого мнения о сроках введения ВМС – непосред-

ственно в ходе операции КС или в отдаленные сроки после нее. Имеются сообщения, что ВМК после КС показана не ранее 6 мес. Однако согласно национальным медицинским критериям приемлемости методов контрацепции введение ВМС после родов, в том числе и после КС, должно быть отложено до 4 нед в связи с высоким риском перфорации матки и экспульсии [3]. Следует помнить о том, что временной интервал после КС имеет определяющее значение для формирования полноценного рубца на матке (8–12 мес), следовательно, таким женщинам в этот период целесообразно использовать другие методы надежной контрацепции, в том числе прогестинсодержащие оральные контрацептивы (Лактинет-Рихтер).

В послеродовом периоде нет противопоказаний к применению **барьерных методов** предохранения от беременности, которые являются одним из видов негормональной контрацепции и включают презервативы, спермициды в разных формах (гели, кремы, пасты, пены, губки, диафрагмы, цервикальные колпачки). Однако барьерные методы имеют меньшую эффективность по сравнению с ВМС и гормональными контрацептивами, их применение обосновано в связи с поздним восстановлением менструаций, большим количеством ановуляторных циклов, более поздним восстановлением фертильности (особенно у кормящих женщин). Положительным и в значительной части определяющим для применения барьерных методов в послеродовом периоде является тот факт, что их можно использовать как профилактику инфекций, передаваемых половым путем.

Нередко применение химических спермицидов является методом выбора для кормящих женщин, испытывающих сухость во влагалище после родов [1, 2].

Важным условием эффективности использования барьерных методов после родов как у кормящих, так и не кормящих грудью женщин является соответствие их размеров анатомическим размерам матки и влагалища после родов. Поэтому диафрагма, шеечный колпачок не должны применяться до тех пор, пока шейка матки и влагалище не вернутся в обычную форму соотношения, а матка примет свои прежние размеры. Этот процесс может продлиться до 8–12 нед.

Эффективность барьерных методов контрацепции составляет от 2 до 36 беременностей на 100 женщин/лет и зависит от правильности и постоянства их применения.

Таким образом, своевременный и обоснованный выбор методов контрацепции после родов с позиции безопасности для матери и ребенка кроме предотвращения нежелательной беременности сохраняет репродуктивное здоровье женщины и не оказывает влияния на состав грудного молока и развитие ребенка. Дородовое консуль-

тирование позволяет повысить приверженность женщины к выбранному способу послеродовой контрацепции. При выборе метода контрацепции в послеродовом периоде необходимо учитывать состояние матери и ребенка, особенности послеродового периода, влияние метода на лактацию, его приемлемость для женщины и правильность соблюдения врачебных рекомендаций.

Литература/References

1. Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Прилепской. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017. / *Rukovodstvo po kontratsenpcii. Pod. red. V.N.Prilepskoj. 4-e izd. M.: MEDpress-inform, 2017. [in Russian]*
2. Сухих Г.Т., Кесова М.И., Кан Н.Е. и др. Беременность, роды и послеродовый период у женщин после операций на матке при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани. *Акуш. и*

гинекол. 2010; 2: 26–9. / *Subib G.T., Kesova M.I., Kan N.E. i dr. Beremennost', rody i poslerodovyy period u zbenshchin posle operacij na matke pri nedifferencirovannyh formah displazii soedinitel'noj tkani. Akush. i ginekolog.* 2010; 2: 26–9. [in Russian]

3. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ. М., 2012. / *Medicinskie kriterii priemlemosti metodov kontratsenpcii RF. M., 2012. [in Russian]*
4. Peterson A, Perez-Escamilla R, Labbok M et al. Multicenter study of the lactational amenorrhea method (LAM) III: effectiveness, duration, and satisfaction with reduced client-provider contact. *Contraception* 2000; 62 (5): 221–30.
5. Кузнецова И.В. Оригинальные препараты и дженерики: взгляд практикующего гинеколога. *Вопр. акуш., гинекол. и перинатол.* 2012; 2: 75–81. / *Kuznecova I.V. Original'nye preparaty i dzbeneriki: vzglyad praktikuyushchego ginekologa. Vopr. akush., ginekolog. i perinatol.* 2012; 2: 75–81. [in Russian]

6. Кузнецова И.В. Персональный подбор гормональной контрацепции. Гинекология. 2017; 19 (4): 36–43. / Kuznetsova IV. Personal selection of hormonal contraception. Gynecology. 2017; 19 (4): 36–43. [in Russian]
7. Hall KS, Trussell J, Schwarz EB. Progestin-only contraceptive pill use among women in the United States. Contraception 2012; 86 (6): 653–8.
8. Virkuis RA, Lekkegaard EC, Bergbom T et al. Venous Thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. A national cohort study. Tromb Haemost 2011; 106 (2): 304–9.
9. Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. J Fam Plann Reprod Health Care 2008; 34 (4): 237–46.
10. Тарасова МА, Шаповалова КА, Лекарева Т.М. Консультирование по вопросам репродуктивного здоровья и выбору метода контрацепции: практическое пособие для врачей. Под ред. Э.К. Айламазяна. СПб., 2008. / Tarasova MA, Shapovalova KA, Lekareva TM. Konsultirovanie po voprosam reproduktivnogo zdorov'ya i vyboru metoda kontracepcii: prakticheskoe posobie dlya vrachej. Pod red. E.K. Ajlamazyana. SPb., 2008. [in Russian]
11. Korver T, Klipping C, Heger-Mabn D et al. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-g desogestrel-only contraceptive pill (Ceralette®) after scheduled 12-h delays in tablet intake. Contraception 2005; 71 (1): 8–13.
12. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Применение гормональных контрацептивов без эстрогенов в гинекологической практике. Гинекология. 2007; 7 (4): 8–10. / Tibomirov AL, Olejnik Ch.G. Primenenie gormonal'nykh kontraceptivov bez estrogenov v ginekologicheskoy praktike. Gynecology. 2007; 7 (4): 8–10. [in Russian]
13. Perbeentupa A, Critchley H, Illingworth P et al. Effect of progestin-only pill on pituitary-ovarian axis activity during lactation. Contraception 2003; 67 (6): 467–71.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Лактинет-Рибтер®. / Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Laktinet-Ribter® [in Russian]
15. Bjarnadottir RI et al. Comparative study of the effects of a progestagen-only pill containing desogestrel and intrauterine contraceptive device in lactating women. Obstet Gynaecol 2001; 108: 1174–80.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: grab2@yandex.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, зам. дир. по научной работе, зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Некрасова Мария Евгеньевна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mashenka_90@mail.ru

Эффективность и безопасность применения дроспиренонсодержащего микродозированного комбинированного орального контрацептива при стартовой контрацепции

А.Р.Хачатурян^{1,2}, Е.В.Мишарина³, М.И.Ярмолинская³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

³ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Андрогензависимая дерматопатия, а также предменструальный синдром различной степени выраженности у молодых женщин могут стать причиной эмоциональной подавленности, трудностей социальной адаптации и даже депрессивных расстройств.

Цель исследования – изучение безопасности и эффективности применения комбинированного орального контрацептива (КОК) Димиа®, содержащего 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, у молодых женщин, а также его лечебных эффектов при андрогензависимой дерматопатии.

Материалы и методы. В исследование включены 57 молодых женщин в возрасте 23,1±2,2 года с признаками андрогензависимой дерматопатии. Проведена оценка изменения на фоне приема препарата характера менструальноподобного кровотечения, антропометрических показателей (массы тела, окружности талии и бедер), лечебного эффекта препарата на симптомы андрогензависимой дерматопатии, а также изучена динамика артериального давления, уровня гемоглобина, сывороточного железа. Психоэмоциональное состояние оценивалось с помощью опросника САН (самочувствие-активность-настроение).

Результаты. За 6 мес наблюдения не было отмечено достоверного изменения индекса массы тела, окружности талии и бедер, препарат не влиял на цифры артериального давления. На фоне приема препарата отмечено увеличение показателей обмена железа (содержание гемоглобина, железо сыворотки). Через 3 мес приема контрацептива с дроспиреноном число пациенток с жалобой на обильность менструации уменьшилось более чем в 2 раза (от 22,8 до 10,5%), а через 6 мес приема препарата ни одна пациентка не отметила обильный характер менструации. До начала приема КОК с дроспиреноном 57,9% женщин отмечали болезненность менструального кровотечения. На фоне приема контрацептива уже через 3 мес данная жалоба была купирована у всех пациенток. Достаточная эффективность лечения андрогензависимой дерматопатии у молодых женщин с помощью микродозированного дроспиренонсодержащего комбинированного орального контрацептива оценена по дерматологическому индексу акне. Анализ опросника САН позволил выявить улучшение психоэмоционального состояния пациенток на фоне приема препарата.

Заключение. Полученные результаты доказали эффективность и безопасность микродозированного КОК Димиа®. Препарат не оказывает достоверного влияния на массу тела, цифры артериального давления, обеспечивает надежный контроль цикла и уменьшение менструальноподобного кровотечения, следствием чего является стабилизация обмена железа в организме. Димиа® эффективна в лечении андрогензависимой дерматопатии и может быть рекомендована молодым женщинам для стартовой контрацепции.

Ключевые слова: этинилэстрадиол, дроспиренон, андрогензависимая дерматопатия, гемоглобин, сывороточное железо.

✉armine2709@mail.ru

Для цитирования: Хачатурян А.Р., Мишарина Е.В., Ярмолинская М.И. Эффективность и безопасность применения дроспиренонсодержащего микродозированного комбинированного орального контрацептива при стартовой контрацепции. Гинекология. 2018; 20 (2): 9–13. 10.26442/2079-5696_2018.2.9-13

Efficacy and safety of drospirenone-containing microdosage combined oral contraceptive use with starting contraception

A.R.Khachatryan^{1,2}, E.V.Misharina³, M.I.Yarmolinskaya³

¹Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7/9;

²I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. L'va Tolstogo, d. 6/8;

³D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Mendeleevskaya liniya, d. 3

Androgen-dependent dermatopathy, as well as premenstrual syndrome of varying severity in young women, can cause emotional depression, difficulties in social adaptation and even depressive disorders.

The aim of the study was to study the safety and efficacy of using a combined oral contraceptive (COC) Dimia® containing 20 µg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone in young women, as well as its therapeutic effects in androgen-dependent dermatopathy.

Materials and methods. The study included 57 young women aged 23.1±2.2 years with signs of androgen-dependent dermatopathy. The evaluation of the change in the character of menstrual bleeding, the anthropometric parameters (body weight, waist circumference and hips), the therapeutic effect of the drug on the symptoms of androgen-dependent dermatopathy, as well as the dynamics of arterial pressure, hemoglobin level, serum iron have been studied. The psycho-emotional state was assessed using the SAN questionnaire (well-being-activity-mood).

Results. During 6 months of observation, there was no significant change in the body mass index, waist circumference, and hips, and the drug did not affect the blood pressure numbers. Against the background of taking the drug, there was an increase in the parameters of iron metabolism (hemoglobin content, serum iron). After 3 months of taking the contraceptive with drospirenone, the number of patients with a complaint about the abundance of menstruation decreased more than twofold (from 22.8 to 10.5%), and after 6 months of taking the drug no patient noted the profuse nature of menstruation. Before the start of taking COC with drospirenone, 57.9% of women reported painful menstrual bleeding. Against the background of taking the contraceptive within 3 months, this complaint was stopped in all patients. Sufficient efficacy of treatment of androgen-dependent dermatopathy in young women with the help of a microdosed drospirenone-containing combined oral contraceptive is estimated from the dermatological acne index. The analysis of the SAN questionnaire made it possible to reveal the improvement in the psychoemotional state of patients on the background of taking the drug.

The conclusion. The results obtained proved the effectiveness and safety of the microdosed COC Dimia®. The drug has no significant effect on body weight, blood pressure, provides reliable control of the cycle and a decrease in menstrual bleeding, which results in stabilization of iron metabolism in the body. Dimia® is effective in the treatment of androgen-dependent dermatopathy and can be recommended to young women for starting contraception.

Key words: ethinylestradiol, drospirenone, androgen-dependent dermatopathy, hemoglobin, serum iron.

✉armine2709@mail.ru

For citation: Khachatryan A.R., Misharina E.V., Yarmolinskaya M.I. Efficacy and safety of drospirenone-containing microdosage combined oral contraceptive use with starting contraception. Gynecology. 2018; 20 (2): 9–13. 10.26442/2079-5696_2018.2.9-13

«Контрацепция – это ваша жизнь, это ваша ответственность» – под таким девизом с 26 сентября 2007 г. ежегодно отмечается Всемирный день контрацепции. Организации, которые стали инициаторами проведения этого дня, старались таким образом привлечь внимание властей и общественности к проблемам, которые возникают вследствие недостаточного полового воспитания молодежи и пренебрежения к средствам контрацепции.

Несмотря на широкую доступность средств коммуникации, современная молодая женщина, вступая в репродуктивный возраст, оказывается в определенной степени в информационном вакууме. В связи с этим актуальность консультирования с целью предоставления возможности самостоятельного информированного выбора эффективного и безопасного, доступного и приемлемого метода контрацепции неоспорима.

Репродуктивная система молодой женщины имеет свои особенности. Для подростков и молодых девушек характерны достаточная эстрогенная насыщенность, высокое сродство рецепторов органов-мишеней к стероидным гормонам, относительный дефицит прогестерона ввиду наличия в период становления функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси периодических ановуляторных циклов, следствием чего может являться физиологическая гиперандрогения, которая может стать причиной развития андрогензависимой дермопатии.

Отмечено, что у пациентов с акне в семейном анамнезе всегда имеются родственники с данным заболеванием, при этом степень тяжести акне у пациента коррелирует с таковой у родственников [1]. Впервые проявления акне отмечаются в возрасте становления репродуктивной функции (12–14 лет). С возрастом у большинства пациенток заболевание регрессирует. В редких случаях заболевание приобретает хронический рецидивирующий характер и в течение 20–30 лет может привести к стойкому состоянию – «поздние акне» (acne tarda) [2].

В настоящее время эпидемиологические исследования показали, что акне встречаются более чем у 50% молодых женщин старше 18 лет, у 82% из них заболевание имеет персистирующий характер [3]. У 80% женщин показано обострение данного состояния в предменструальный период [4]. Причиной позднего дебюта акне у женщин обычно являются различные патологические состояния половой сферы, например синдром гиперандрогении у 15–30% женщин репродуктивного возраста. Кроме того, у данной категории пациенток акне нередко сопутствуют и другие андрогензависимые дерматозы: себорейный дерматит, гирсутизм, алопеция.

Гиперандрогения у женщин может быть как абсолютной (при увеличении концентрации андрогенов в периферической крови), так и относительной (при изменении соотношения женских и мужских половых гормонов в сторону увеличения последних либо при повышенной чувствительности рецепторов органов-мишеней к относительно нормальному количеству андрогенов) [5]. Однако независимо от причин ее развития андрогензависимая дерматопатия, иногда даже при легкой степени выраженности, может стать причиной эмоциональной подавленности, трудностей социальной адаптации молодой женщины и даже депрессивных расстройств.

Основной целью нашего исследования было изучение безопасности и эффективности применения комбинированного орального контрацептива (КОК) Димиа® («Гедеон Рихтер», Венгрия), содержащего этинилэстрадиол (ЭЭ) и дроспиренон (ДРСП), среди женщин молодого возраста, репрезентативно представляющих популяцию типичных пользователей КОК для стартовой контрацепции в Российской Федерации. Выбор именно данной комбинации в со-

ставе препарата неслучаен. ДРСП – современный прогестаген, производное спиронолактона, обладая достаточным антипролиферативным и антигонадотропным действием, а также выраженной антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью, значительно облегчает симптомы предменструального напряжения, благодаря чему улучшает самочувствие и настроение, а также эффективно уменьшает признаки андрогензависимой дермопатии [6, 7]. Таким образом, ДРСП может считаться идеальным прогестагеном в составе КОК для молодых женщин. Согласно результатам крупномасштабного когортного контролируемого исследования, куда были включены более 52 тыс. женщин разного возраста, а целью исследования была оценка индекса Перля при типичном использовании комбинированных эстроген-гестагенных контрацептивов, эффективность в группе молодых женщин (до 25 лет) была в 2 раза выше, чем у женщин более старшего возраста (индекс Перля составил 7 и 14 соответственно) [8]. Важно отметить большую контрацептивную надежность и режима применения препарата 24+4 с укорочением безгормонального перерыва. В том же исследовании было показано, что индекс Перля в группе молодых женщин, применявших КОК в режиме 21/7, составил 5,1 (3,7–6,8 доверительный интервал 95%), а режим 24+4 позволил снизить индекс почти в два раза – 2,5 (2,1–2,9 доверительный интервал 95%). Ежедневный прием препарата без перерыва дисциплинирует пользовательницу метода и минимизирует вероятность нарушения режима приема препарата, а значит, обеспечивает высокую эффективность его противозачаточного действия [9]. Сокращение безгормонального интервала более надежно блокирует гипоталамо-гипофизарную активность, обеспечивая дополнительную контрацептивную надежность, наряду с этим уменьшает длительность и объем менструальной кровопотери [10].

Дополнительной целью нашего исследования являлись изучение лечебных эффектов комбинации ЭЭ/ДРСП при андрогензависимой дермопатии, а также оценка влияния препарата на массу тела, артериальное давление (АД), показатели обмена железа и психоэмоциональное состояние пользовательниц метода.

В исследование в общей сложности были включены 57 молодых женщин, нуждающихся в контрацепции.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 25 лет (репродуктивный возраст);
- необходимость контрацепции;
- подписанный информационный листок пациента с формой письменного информированного согласия на включение в исследование.

Критерии исключения:

- выявленные противопоказания к назначению КОК, согласно инструкции к препарату и медицинским критериям приемлемости для использования КОК Всемирной организации здравоохранения (2015 г.), а также национальным медицинским критериям приемлемости для использования КОК (2012 г.);
- прием препаратов, содержащих железо.

Всем пациенткам после консультирования был рекомендован для контрацепции монофазный КОК Димиа®, содержащий 20 мкг ЭЭ в комбинации с 3 мг ДРСП. Препарат принимался в циклическом режиме 24/4. Все женщины использовали данный препарат впервые. Не менее чем за 3 мес до приема препарата пациентки не использовали другие гормональные препараты. Начинаясь прием препарата с 1-го дня менструального цикла, далее – в режиме 24/4 в течение 6 мес.

За время исследования было осуществлено 3 визита: визит 1 – на этапе включения в исследование, визит 2 – после

Таблица 1. Динамика антропометрических показателей на фоне приема микродозированного КОК с ДРСП			
Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Окружность талии, см	69,8±6,4	69,5±6,3	69,3±6,2
Окружность бедер, см	95,9±8,7	94,8±8,1	94,4±4,8
ИМТ, кг/см²	21,4±2,8	20,4±1,9	20,3±1,9

3 мес приема препарата и визит 3 – через 6 мес приема препарата.

Во время *визита 1* с целью уточнения критериев включения/исключения в исследование осуществлялись сбор жалоб, оценка семейного, соматического и гинекологического анамнеза, специальный гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, оценка индекса массы тела (ИМТ) по формуле $Breу$ ($ИМТ = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$). С целью оценки особенностей распределения жировой ткани измеряли окружность талии и окружность бедер, проводилось измерение АД, также осуществлялась субъективная (самой женщиной) и объективная (врачом) оценка состояния кожи (жирность, выраженность элементов угревой сыпи), выполнялся анализ крови с определением содержания гемоглобина и сывороточного железа. С целью оценки эмоционального состояния пациенток применялся специальный опросник САН, который позволяет оценить самочувствие, активность и настроение. При ответе на вопросы опросника респонденты соотносили свое состояние с рядом характеристик по шкале, состоящей из индексов (3-2-1-0-1-2-3), оценивающих 30 пар слов противоположного значения, отражающих активность (подвижность, скорость и темп выполнения различных функций), самочувствие (сила, здоровье, утомляемость) и настроение (эмоциональное состояние). При заполнении анкеты-опросника респондент выбирает цифру, наиболее точно соответствующую его состоянию в момент обследования. Принято считать нормальными состояния, оцениваемые в диапазоне 5,0–5,5 балла.

Во время 2 и 3-го визитов проводились сбор жалоб на фоне приема препарата, ультразвуковое исследование органов малого таза, оценка ИМТ, измерение окружности талии и окружности бедер, измерение АД, субъективная и объективная оценка состояния кожи (жирность, выраженность элементов угревой сыпи), анализ крови на содержание гемоглобина и сывороточного железа, осуществлялось заполнение опросника САН, а также регистрация нежелательных явлений (побочных эффектов) на фоне приема препарата.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин, включенных в наше исследование, составил $23,1 \pm 2,19$ года. При этом большинство пациенток были в возрасте 23–25 лет. Анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза показал, что только у 18 (31,6%) пациенток не были выявлены гинекологические заболевания, но все они отметили признаки андрогензависимой дермопатии различной степени выраженности, у остальных 39 женщин присутствовали такие заболевания, как синдром поликистозных яичников, недо-

статочность функции яичников, наружный генитальный эндометриоз, синдром предменструального напряжения.

С целью контроля возможного влияния приема микродозированного ДРСП-содержащего КОК на антропометрические показатели на каждом визите проводилась оценка ИМТ, окружности талии и бедер. При этом ожирение не было выявлено ни у одной пациентки, включенной в исследование, у 6 (10,5%) женщин анализ ИМТ позволил обнаружить избыток массы тела. На фоне приема КОК с ДРСП не было отмечено достоверного изменения ИМТ, окружности талии и бедер, однако наблюдалась отчетливая тенденция к их уменьшению (табл. 1), что, безусловно, увеличивало комплаентность пользовательниц к методу контрацепции.

Полученные нами результаты совпадают с данными J.Foidart и соавт. [11],

J.Huber и соавт. [12] об отсутствии клинически значимого изменения массы тела на фоне приема ДРСП-содержащего эстроген-гестагенного контрацептива, а при длительном (13 и 26 циклов) применении авторами было отмечено уменьшение массы тела в среднем более чем на 2 кг у 25 и 19% соответственно.

Во время каждого визита фиксировали цифры АД. Динамика систолического и диастолического АД на фоне приема препарата представлена в табл. 2, из которой следует, что микродозированный ДРСП-содержащий КОК не оказывает влияния на АД, однако наблюдается некоторая тенденция к его уменьшению. В 2015 г. S.Giribela и соавт. [13] было отмечено отсутствие влияния микродозированного КОК, содержащего 20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП, на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: АД, ИМТ, уровень холестерина в плазме; было от-

Рис. 1. Изменение характеристик менструального кровотечения на фоне приема микродозированного КОК с ДРСП.

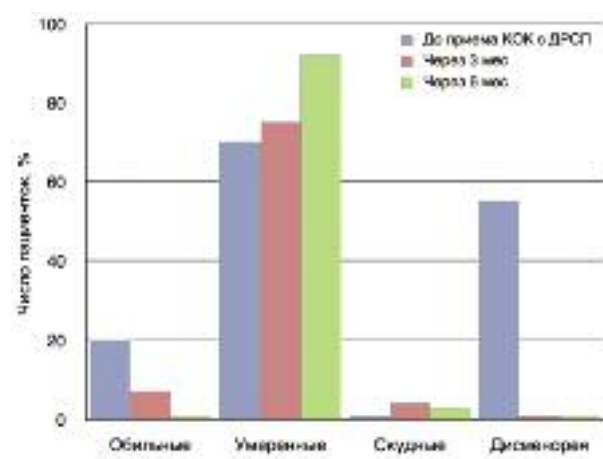
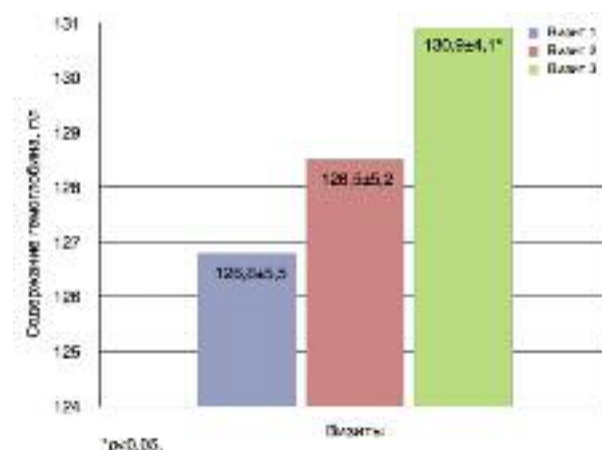


Рис. 2. Динамика содержания гемоглобина на фоне приема микродозированного КОК с ДРСП.



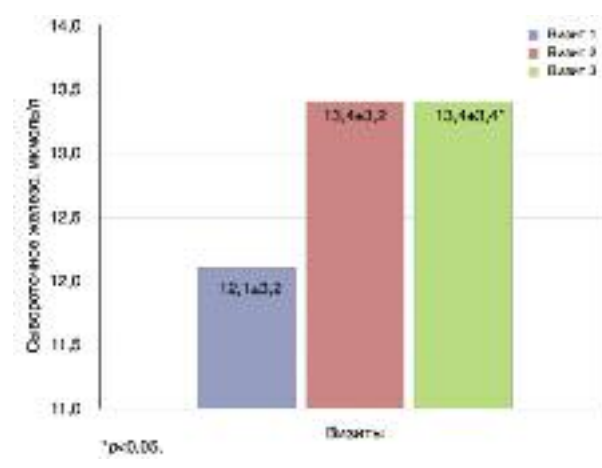
мечено также некоторое повышение уровня липопротеидов высокой плотности. При оценке колебаний АД на фоне приема ДРСП-содержащего КОК значимых изменений нами не было выявлено (см. табл. 2).

Продолжительность менструального кровотечения до начала приема КОК составила в среднем $5,8 \pm 0,9$ дня. При этом большинство пациенток характеризовали менструации как умеренные (71,9%), однако 22,8% отметили обильность менструального кровотечения. Через 3 мес приема контрацептива с ДРСП число пациенток с жалобой на обильность менструации уменьшилось более чем в 2 раза (от 22,8 до 10,5%), длительность кровотечения составила в среднем $5,0 \pm 1,3$ дня, а через 6 мес приема препарата ни одна пациентка не отметила обильный характер менструации, а продолжительность менструальноподобного кровотечения составила в среднем $4,8 \pm 1,2$ дня. До начала приема КОК с ДРСП 57,9% женщин отмечали болезненность менструального кровотечения. На фоне приема контрацептива уже через 3 мес данная жалоба была купирована у всех пациенток. Изменения характера менструального кровотечения и динамика дисменореи представлены на рис. 1.

Полученные в нашем исследовании результаты подтверждают данными сравнительного исследования влияния на структуру маточных кровотечений и контроль цикла двух КОК, содержащих 20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП (режим 24/4) и 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела (режим 21/7). В исследование были включены более 400 женщин, у которых были достигнуты надежный контроль цикла и приемлемый профиль кровотечения, что обеспечило высокую комплаентность пользовательниц метода [14].

Достаточная антипролиферативная эффективность ДРСП и надежный контроль менструального цикла микро-

Рис. 3. Динамика содержания сывороточного железа на фоне приема микродозированного ДРСП-содержащего КОК в течение 6 мес.



дозированного ДРСП-содержащего КОК обеспечили отмеченную нами положительную динамику гематологических показателей, сохраняющихся в пределах лабораторной нормы, но имеющих достоверную тенденцию к повышению (рис. 2, 3).

На каждом визите проводилась субъективная оценка выраженности угревых высыпаний и жирности кожи с помощью шкалы от 0 до 100%. Средний показатель субъективной оценки выраженности угревых высыпаний до начала

Таблица 2. Динамика цифр АД на фоне приема микродозированного ДРСП-содержащего КОК в течение 6 мес

Визит	АД систолическое, мм рт. ст.	АД диастолическое, мм рт. ст.
1	114,0±11,5	78,3±4,9
2 (через 3 мес)	112,3±10,8	70,2±6,8
3 (через 6 мес)	111,5±10,6	69,5±5,4

Таблица 3. Дерматологический индекс акне

Количество элементов	A	B	C	D
Отсутствуют	0	0	0	0
Единичные (1–5)	1	1	3	4
Умеренные (6–15)	2	2	3	4
Множественные (более 15)	3	3	4	5

Примечание. Условные обозначения коэффициентов, отображающих: А – количество комедонов; В – количество папул; С – количество пустул; D – количество узловатых элементов.

приема КОК составил 36%, на визите 2 данный показатель уменьшился до 28%, на визите 3 (через 6 мес) – до 18%. При оценке степени жирности кожи средние показатели были следующими: до начала приема препарата выраженность себореи составила 35%, через 3 мес приема препарата – 23%, через 6 мес – 13%. Согласно результатам самостоятельной оценки степени выраженности угревой сыпи до начала приема препарата 8 (14%) пациенток отметили максимальную (100%) выраженность жирности кожи и угревой сыпи. Через 3 мес приема ДРСП-содержащего контрацептива данная группа пациенток отметила уменьшение высыпаний до 81,6%, жирности кожи – до 70%, а через 6 мес степень выраженности угревой сыпи в данной группе составила 26,6%, жирности кожи – 18,6%.

Для объективной оценки степени тяжести течения угревой болезни использовали дерматологический индекс акне, который представляет собой сумму баллов количественной оценки степени выраженности основных элементов угревой болезни (комедонов, папул, пустул, узловых высыпаний). Числовые значения индекса представлены в табл. 3.

Степень тяжести угревой болезни определяется по сумме баллов (A+B+C+D):

- легкая степень – от 1 до 5 баллов;
- средняя степень – от 6 до 10 баллов;
- тяжелая степень – от 11 до 15 баллов.

При объективной оценке до начала приема контрацептива угревая сыпь отсутствовала у 12 (21,05%) пациенток. На фоне приема ДРСП-содержащего микродозированного КОК отмечено отсутствие угревой сыпи через 3 мес у 45,14%, через 6 мес – у 74,32% пациенток ($p < 0,05$).

На каждом визите с помощью опросника САН пациентки осуществляли оценку своего самочувствия, активности и настроения. Соответственно визиту (1–2–3) пациентки оценили улучшение своего самочувствия как 5,2–5,4–5,6, повышение активности – 5,1–5,4–5,7, улучшение настроения – 5,2–5,7–5,9. Таким образом, в среднем анализ всех показателей по шкале САН показал, что все пациентки отметили улучшение своего психоэмоционального состояния и активности к визиту 3.

Полученные нами данные согласуются с результатами проспективного исследования, в котором проводилась оценка дневника сексуального желания и настроения у 89 гетеросексуальных пар. Женщины использовали один из четырех методов контрацепции: 1) негормональная контрацепция; 2) микродозированный КОК с 20 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена; 3) низкодозированный КОК, содержащий 35 мкг ЭЭ и 2 мг ципротерона ацетата; 4) КОК с 30 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП. Никаких циклических изменений сексуального желания не было установлено в группе применявших КОК, но частота половых контактов снижалась в последние дни приема активных таблеток [15].

Заключение

Полученные нами результаты доказали эффективность и безопасность микродозированного КОК Димиа®, содержащего 20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП, с удлинённым режимом применения 24/4. В течение 6 мес наблюдения не зарегистрированы серьезные побочные эффекты или нежелательные явления, а также не было ни одного случая наступления беременности. Препарат не оказывает достоверного влияния на массу тела, цифры АД, обеспечивает надежный контроль

цикла и уменьшение менструальноподобного кровотечения, следствием чего является стабилизация обмена железа в организме. КОК Димиа® эффективен в лечении андроген-зависимой дерматопатии и может быть рекомендован молодым женщинам для стартовой контрацепции.

Литература/References

1. Адашкевич И.П. Акне вульгарные и розовые. Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003. / Adaskevich I.P. Akne vul'garnye i rozovye. N. Novgorod: Izdatel'stvo NGMA, 2003. [in Russian]
2. Самцов А.В. Клинические особенности течения акне у женщин. Вестн. дерматологии и венерологии. 2012; 6: 60–2. / Samtsov A.V. Klinicheskie osobennosti techeniya akne u zhenshchin. Vestn. dermatologii i venerologii. 2012; 6: 60–2. [in Russian]
3. Collier C, Harper J, Cafardi J et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 56–9.
4. Shaw J, White L. Persistent acne in adult women. Arch Dermatol 2001; 137: 1252–3.
5. Гунина Н.В., Масюкова С.А., Пищулин А.А. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе акне. Эксперим. и клин. дерматокосметология. 2005; 5: 55–62. / Gunina N.V., Masiukova S.A., Pishchulin A.A. Rol' polovyykh steroidnykh hormonov v patogeneze akne. Eksp. i klin. dermatokosmetologiya. 2005; 5: 55–62. [in Russian]
6. Koltun W et al. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 mcg plus drospirenone 3 mcg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 155 (2): 171–5.
7. Tan JK, Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinylestradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne. Int J Womens Health 2010; 1: 213–21.
8. Dinger J, Minb TD, Buttman N, Bardenbeuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US cohort comparing progestogen and regimen. Obstet Gynecol 2011; 117: 33–40.
9. Herdi L, Marr J, Trummer D et al. Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in a 24/4-day regimen. Contraception 2009; 80 (1): 18–24.
10. Christin-Maitre S et al. Comparison of a 24-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, norgestrel acetate and 17-estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. Hum reprod 2011; 26 (6): 1338–47.
11. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000; 5 (2): 124–34.
12. Huber JC, Foidart JM, Wuttke W et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. Eur J Contracept Reprod Health Care 2000; 5 (1): 25–34.
13. Gribela CR, Consolim-Colombo FM, Nisenbaum MG et al. Effects of a combined oral contraceptive containing 20 mcg of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone on the blood pressure, renin-angiotensin-aldosterone system, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women. Gynecol Endocrinol 2015; 31 (11): 912–5.
14. Anttila L, Kunz M, Marr J. Bleeding pattern with drospirenone 3 mg + ethinylestradiol 20 mcg 24/4 combined oral contraceptive compared with desogestrel 150 mcg + ethinylestradiol 20 mcg 21/7 combined oral contraceptive. Contraception 2010; 81 (4): 362.
15. Elaut E, Buysse A, De Sutter P et al. Cycle-related changes in mood, sexual desire, and sexual activity in oral contraception-using and non-hormonal-contraception-using couples. J Sex Research 2016; 53 (1): 125–36.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хачатурян Армина Робертовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО СПбГУ, зав. лаб. клин. исследований Центра лазерной медицины Института биомедицины ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: armine2709@mail.ru

Мишарина Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБНУ «НИИ АПИР им. Д.О.Отта». E-mail: mishellena@gmail.com

Ярмолинская Мария Игоревна – проф. РАН, д-р мед. наук, рук. отд. эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АПИР им. Д.О.Отта». E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения

Г.Е.Чернуха[✉], И.А.Иванов, З.Н.Эфендиева, М.Р.Думановская, А.В.Асатурова

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

Аномальное маточное кровотечение (АМК) – одно из наиболее частых показаний для проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания. В большинстве случаев АМК возникают на фоне патологии эндо- и миометрия, среди которой в репродуктивном возрасте доминируют полипы эндометрия (ПЭ) и хронический эндометрит, а в перименопаузе – ПЭ и гиперплазия эндометрия. Установлено, что ПЭ и хронический эндометрит приблизительно в равной степени характеризуются обильными маточными и межменструальными кровотечениями, а для гиперплазии эндометрия характерно АМК на фоне олигоменореи. Ультразвуковая диагностика обладает высокой точностью выявления внутриматочной патологии, однако верификация конкретной нозологии затруднена, что приводит к расхождению между ультразвуковым и гистологическим заключениями в каждом втором случае. С целью повышения диагностической точности на догоспитальном этапе и снижения числа необоснованных оперативных вмешательств целесообразно использовать комбинацию данных ультразвукового исследования и характера АМК как клинического индикатора конкретной нозологии.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение, патология эндометрия, полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит, ультразвуковое исследование.

[✉]g_chernukha@oparina4.ru

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Иванов И.А., Эфендиева З.Н. и др. Этиологическая структура и возможности диагностики аномального маточного кровотечения. Гинекология. 2018; 20 (2): 14–18. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.14-18

Etiological structure and diagnosis of abnormal uterine bleeding

G.E.Chernukha[✉], I.A.Ivanov, Z.N.Efendieva, M.R.Dumanovskaya, A.V.Asaturova

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

Abnormal uterine bleeding (AUB) is one of the most common indications for hysteroscopy. Most of the AUB cases occur due to endometrial or myometrium pathology. Among it, endometrial polyps (EP) and chronic endometritis (CE) prevalent in reproductive age, while endometrial hyperplasia (EH) and EP dominate in perimenopause. It was determined that EP and CE are characterized with menorrhagia and metrorrhagia approximately equally, whereas EH reveals AUB with oligomenorrhoea. Verification of exact endometrial pathology by ultrasound examination is hindered, that results in deviations of ultrasound and histological diagnosis. The usage of ultrasound data and AUB's characteristics may improve the diagnostic accuracy on preadmission period.

Key words: abnormal uterine bleeding, endometrial pathology, endometrial polyp, endometrial hyperplasia, chronic endometritis, ultrasound examination.

[✉]g_chernukha@oparina4.ru

For citation: Chernukha G.E., Ivanov I.A., Efendieva Z.N. et al. Etiological structure and diagnosis of abnormal uterine bleeding. Gynecology. 2018; 20 (2): 14–18. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.14-18

Актуальность

Аномальные маточные кровотечения (АМК) характеризуются продолжительностью более 8 дней, избыточным объемом кровопотери (более 80 мл) и/или чрезмерной частотой (интервал менее 24 дней или более 4 эпизодов за 90 дней). Известно, что 17,5–24% пациенток гинекологического профиля в репродуктивном возрасте предъявляют жалобы на АМК [1–4]. Этот показатель повышается до 50–60% в перименопаузальном периоде и достигает максимальных значений в постменопаузе [5]. По данным ряда популяционных исследований распространенность АМК достигает 35% [6, 7].

АМК являются наиболее частым показанием к неотложной госпитализации, проведению внутриматочных вмешательств, приводят к железодефицитной анемии и снижению качества жизни женщин [8–10]. АМК могут манифестироваться обильными и длительными менструациями, их ранее называли меноррагиями, в настоящее время, по классификации FIGO (2011 г.), обозначают как обильные менструальные кровотечения (ОМК). Другой тип АМК – межменструальные кровотечения – ММК (перименструальные и/или срединные), возникающие на фоне регулярного цикла (прежнее название метроррагии). АМК могут также возникать на фоне олигоменореи (ОМ) в виде нерегулярных длительных и/или обильных кровянистых выделений, ранее трактуемых как менометроррагии.

Внедрение в практику классификации PALM-COIN позволило стандартизировать как терминологию, так и этиологическую структуру АМК [8]. Согласно этой классификации выделяют 9 категорий АМК. Четыре из них (группа PALM) отражают наличие органических изменений и могут

быть диагностированы методами визуальной диагностики и/или морфологически: полип – Р, аденомиоз – А, лейомиома – Л, малигнизация или гиперплазия эндометрия – М. Другие возможные причины АМК не связаны с органической патологией и включены в группу COIN: коагулопатия – С, овуляторная дисфункция – О, эндометриальная дисфункция – Е, ятрогенное – I, еще не классифицировано – N.

Диагностика причин АМК представляет достаточно сложную задачу ввиду того, что информация о различных типах кровотечений, характерных для той или иной классификационной категории, в литературе малопредставлена, а ультразвуковая диагностика обладает недостаточной чувствительностью и специфичностью для выявления внутриматочной патологии. Так, например, при оценке полипов эндометрия (ПЭ) методом трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) чувствительность может варьировать от 19 до 96%, а специфичность – от 53 до 100% [11–15]. Для повышения диагностической точности применяют УЗИ с внутриматочным контрастированием – солевая или гелевая инфузионная соногистерография. Использование контраста позволяет лучше визуализировать объемные образования полости матки, такие как ПЭ или субмукозная миома [11, 16]. Однако данный метод пока не нашел широкого применения в клинической практике в России. Недостаточная информативность методов визуальной диагностики и отсутствие четких данных о клинических индикаторах АМК, характерных для той или иной патологии, приводят к использованию инвазивных методов обследования для верификации диагноза. Гистологическая оценка состояния эндометрия, безусловно, является наиболее точным методом диагностики, позволяю-

Таблица 1. Этиологическая структура АМК (n=150)

Внутриматочная патология	Абс.	%
ПЭ	47	31,3
ГЭ без атипии	22	14,7
Атипическая ГЭ	2	1,3
Рак эндометрия	2	1,3
ХЭ	19	12,7
Субмукозная миома матки	12	8,0
Патологии не выявлено	46	30,7

щим установить причину АМК и осуществить дифференцированный подход к выбору тактики лечения, однако трудности диагностики причин АМК на догоспитальном этапе часто ведут к необоснованному количеству оперативных вмешательств, травмирующих эндометрий и снижающих качество жизни женщин.

В связи с этим было проведено исследование, целью которого являлось определение этиологической структуры АМК и возможности диагностических подходов на догоспитальном этапе.

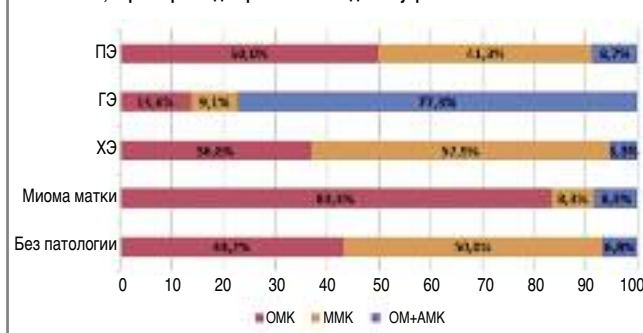
Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов морфологического состояния эндометрия и течения заболевания 150 женщин с АМК репродуктивного и перименопаузального возраста, которым проводились гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». Критериями исключения явились: возраст моложе 18 и старше 55 лет, кровотечения на фоне беременности и после родов. Данные были получены из электронной системы записи медицинской документации НМИЦ. Средний возраст пациенток составил $38,5 \pm 8,7$ года, средний индекс массы тела – $24,9 \pm 5,9$ кг/м². У 9% женщин отмечалась недостаточная масса тела, 56,5% – нормальная, 19,7% – избыточная и 14,8% – ожирение. Возрастной состав был следующим: до 25 лет – 9 (6%), 26–35 лет – 46 (30,7%), 36–45 лет – 58 (38,6%), 46–55 лет – 37 (24,7%). У 39,9% пациенток были выявлены миома матки и 44,7% – эндометриоз.

В соответствии с клиническими проявлениями АМК были разделены на следующие категории: ОМК – длительные (более 8 дней) и обильные маточные кровотечения; ММК – ациклические кровянистые выделения из половых путей; ОМ+АМК – нерегулярные обильные маточные кровотечения.

Для оценки диагностической точности УЗИ были рассчитаны следующие характеристики: чувствительность (доля истинно положительных результатов теста), специфичность (доля истинно отрицательных результатов теста), прогностическая ценность положительного результата – ПЦПР (вероятность наличия заболевания при положительном результате диагностического метода), прогностическая ценность отрицательного результата (вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате диагностического метода).

Типы АМК, характерные для различных видов внутриматочной патологии.



Результаты

Наиболее частыми видами кровотечений были ОМК и ММК, их доля в структуре АМК составила 43 и 38% соответственно; ОМ+АМК – 19% случаев. Структура внутриматочной патологии представлена в табл. 1. Как видно, наиболее частой причиной АМК являются ПЭ, их частота составила 31,3%, в 2 раза реже была диагностирована гиперплазия эндометрия (ГЭ), преимущественно неатипическая. Атипическая ГЭ и рак эндометрия как причина АМК выявлялись лишь в 1,3%. Хронический эндометрит (ХЭ) был установлен в 12,7% случаев. У 8% больных АМК были связаны с субмукозным расположением миоматозного узла. В 30,7% не выявлено внутриматочной патологии, эндометрий соответствовал стадии пролиферации или, в редких случаях, секрети.

В целом при АМК внутриматочная патология была диагностирована у 69,3% больных. Среди 46 женщин, у которых не было выявлено структурной патологии эндометрия, у 6 (13%) имелись эхографические признаки диффузно-узловой формы аденомиоза II–III стадии, у 1 (2,2%) выявлен полип цервикального канала, у остальных определить причину АМК не удалось. Анализ взаимосвязи характера АМК и морфологического состояния эндометрия выявил ряд особенностей. Так, ГЭ в 77,3% случаев клинически проявлялась ОМ+АМК. Для ПЭ наиболее характерны были ОМК (50,0%) и ММК (41,3%). ХЭ в 57,9% случаев клинически проявлялся ММК, в 36,8% – ОМК (см. рисунок).

Оценка индекса массы тела показала, что среди женщин с ГЭ 41,2% имели избыточную массу тела и 29,4% – ожирение. Частота избыточной массы тела и ожирения при ПЭ составила 16,7 и 13,9%, при ХЭ – 12,5 и 6,2% соответственно.

Наибольшее число случаев АМК было диагностировано в возрасте 26–35 лет (30,7%) и 36–45 лет (38,6%). Частота АМК в возрастной группе 46–55 лет составила 24,7%, среди женщин до 25 лет – лишь 6%. Структура внутриматочной патологии в разных возрастных группах представлена в табл. 2.

Как видно, у пациенток до 25 лет в 3 случаях были диагностированы ПЭ, в 3 – ХЭ и 3 – патологии эндометрия выявлено не было. В возрастной группе 26–35 лет почти в каждом втором случае причиной АМК были ПЭ (43,5%), реже ХЭ (15,2%) и ГЭ (10,9%). В возрасте 36–45 лет отмечалась тенденция к увеличению частоты выявления ГЭ до 17,2% и субмукозной миомы матки – до 13,8% на фоне

Таблица 2. Структура внутриматочной патологии в возрастном аспекте (n=150), %

Патология	До 25 лет (n=9)		26–35 лет (n=46)		36–45 лет (n=58)		46–55 лет (n=37)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПЭ	3	33,3	20	43,5	15	25,9	9	24,3
ГЭ	-	-	5	10,9	10	17,2	9	24,3
ХЭ	3	33,3	7	15,2	6	10,3	3	8,1
Рак эндометрия	-	-	-	-	-	-	2	5,4
Субмукозная миома матки	-	-	1	2,2	8	13,8	3	8,1
Без патологии	3	33,3	13	28,2	19	32,8	11	29,7

Таблица 3. Диагностическая значимость УЗИ и комбинации УЗИ с типом АМК (%)

	Чувствительность		Специфичность		ПЦПР		Прогностическая ценность отрицательного результата	
	УЗИ	УЗИ + тип АМК	УЗИ	УЗИ + тип АМК	УЗИ	УЗИ + тип АМК	УЗИ	УЗИ + тип АМК
ГЭ	52	30,4	89,7	99,1	50	87,5	90,5	87,9
ПЭ	50	29,5	88,5	94,8	66,7	72,2	79,4	74,6
ХЭ	23	23,5	97,6	96,3	50	57,1	90,1	90,2
Патология эндометрия	88,5	-	47,2	-	86,6	-	44,7	-
Без патологии	35	-	86	-	50	-	76,8	-

некоторого снижения доли ПЭ (до 25,9%) и ХЭ (до 10,3%). В перименопаузальном периоде (46–55 лет) в каждом втором случае АМК было связано с ПЭ или ГЭ. В этом возрасте также были выявлены 2 случая рака эндометрия. В сравнении с возрастной группой 26–35 лет доля ПЭ и ХЭ снизилась в 1,8 раза, а ГЭ увеличилась в 2,2. Независимо от возрастной категории пациенток примерно в каждом третьем случае патологии эндометрия диагностировано не было.

Результаты проведенного исследования показали, что УЗИ обладает достаточно высокой чувствительностью и ПЦПР в отношении выявления какой-либо патологии эндометрия у женщин с АМК – 88,5 и 86,6% соответственно. Однако для верификации конкретного вида патологии эндометрия УЗИ оказалось недостаточно информативным. Полученные данные представлены в табл. 3.

Оценка данных УЗИ показала, что для ПЭ, ХЭ и ГЭ наблюдались высокая специфичность, но низкая чувствительность. Установлено, что лишь 1/2 гистологически подтвержденных ПЭ была выявлена при ультразвуковой диагностике (чувствительность – 50%). В остальных случаях по результатам УЗИ в 13,6% предполагалась ГЭ, 9,1% – неуточненная патология эндометрия, 4,5% – ХЭ и 2,3% – субмукозная миома матки. В 20,5% случаев внутриматочной патологии выявлено не было. Среди женщин с АМК, имеющих ультразвуковой диагноз ПЭ, морфологический диагноз подтвердился в 2/3 случаев (ПЦПР – 66,7%). В 9,1% образцов вместо ПЭ была обнаружена ГЭ, в 6,1% – ХЭ, а в 18,2% – патологии эндометрия выявлено не было.

Сходные значения наблюдались и при ГЭ. Так, при гистологическом диагнозе ГЭ, предварительным ультразвуковым диагнозом она была лишь в 52,2% случаев, в 13% случаев предполагалась ПЭ, в 17,4% – неопределенная патология эндометрия и 8,7% патологии диагностировано не было. Среди женщин с предполагаемой ГЭ по УЗИ диагноз был подтвержден у 50%. В 25% обнаружен ПЭ, 8,3% – ХЭ и 4,2% – субмукозная миома матки. В 12,5% выявлен эндометрий стадии секреции или пролиферации. Достаточно низкая чувствительность и высокая специфичность УЗИ указывают на большое количество ложноотрицательных результатов, что приводит к гиподиагностике ПЭ и ГЭ (см. табл. 3). Наибольшие трудности при диагностике вызывал ХЭ. Чувствительность метода составила лишь 23%, а специфичность – 97,6%, что свидетельствует о значительной гиподиагностике этого заболевания. Вероятность наличия ХЭ при его выявлении по УЗИ составила 50%.

Далее была проведена оценка информативности комбинации УЗИ и типа АМК (см. табл. 3) для диагностики ГЭ, ПЭ и ХЭ (для каждой из указанных форм внутриматочной патологии учитывался наиболее характерный тип АМК). Установлено, что при ультразвуковом диагнозе ГЭ и наличии у пациентки ОМ+АМК специфичность диагностики повышалась с 89,7 до 99,1%, а ПЦПР – с 50 до 87,5%. Однако при сочетании ОМК с ультразвуковым диагнозом ПЭ, а также ММК с ультразвуковым диагнозом ХЭ существенного повышения диагностической точности не отмечено.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что частота ОМК и ММК приблизительно одинаковая и составила 43 и 38%. В 81% случаев АМК отмечались на фоне регулярного ритма менструаций и в 19% – после задержек менструаций. По результатам ряда исследований частота ОМК варьирует от 26 до 46,2%, ММК – от 21 до 26% [12, 13, 17].

Стоит отметить, что некоторые авторы помимо ОМК и ММК выделяют также полименорею и посткоитальные кровотечения, вместе с тем не выделяя АМК на фоне ОМ, что может приводить к различиям в структуре типов АМК. Другой причиной разнородности данных может являться различный возрастной состав пациенток. Так, в ряде научных работ в исследуемую группу включались женщины только в возрасте менопаузального перехода и постменопаузы, что отражается на структуре АМК [12, 13, 17]. В подавляющем большинстве случаев (69,3%) АМК сопряжены с патологией эндометрия, в структуре которой доминируют ПЭ (31,3%). По данным литературы, они также являются наиболее распространенной формой внутриматочной патологии и показанием для 1/3 всех внутриматочных вмешательств [13, 18, 19]. Приблизительно в 2 раза реже причиной АМК оказались ГЭ (16%) и ХЭ (12,7%). Эти три нозологические формы патологии эндометрия составили 60% всех причин АМК.

Интересен тот факт, что независимо от возраста пациенток в каждом третьем случае (30,7%) патологии эндометрия выявить не удалось. Согласно данным литературы доля таких АМК также достаточно высока и составляет от 34 до 80% [5, 13, 20–22]. Однако в 1 (0,7%) случае причиной АМК был полип цервикального канала (он не попадает под классификацию PALM-COEIN) и 6 (4%) – аденомиоз 2–3-й степени. Таким образом, в каждом четвертом случае (26%) причины кровотечения не установлены, и они были отнесены к категории COEIN. Полученные данные указывают на существенную долю необоснованных внутриматочных вмешательств и отражают необходимость проведения более точной диагностики возможных причин АМК на догоспитальном этапе с целью снижения интраоперационных рисков и травматизации эндометрия.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что структура внутриматочной патологии, приводящей к АМК, имеет возрастные особенности. Так, например, в возрасте до 25 лет АМК достаточно редки и чаще возникают на фоне ПЭ и ХЭ. В возрастной группе 26–35 лет также доминируют ПЭ и ХЭ, их доля составляет 58,7%. В более старшем возрасте прослеживается тенденция к снижению доли ПЭ и ХЭ и увеличению частоты ГЭ, в том числе атипической. Учитывая, что ГЭ относится к фоновой, а атипическая ГЭ к предрактовой патологии эндометрия, с позиции онконастороженности всем женщинам с АМК старше 45 лет рекомендуется проведение гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания [23].

Полученные в ходе исследования результаты показывают, что тип АМК может служить клиническим индикатором определенных форм внутриматочной патологии. Так, в подавляющем большинстве случаев (77,3%) ГЭ манифестируется АМК, возникающими на фоне ОМ. ОМК встречались более чем в 5,5 раза реже, а ММК – 8,5. Полученные данные сходны с выводами работы М.Р.Думановской и соавт. о том, что ГЭ в 60,7% манифестируется АМК в сочетании с ОМ [24]. В отличие от ГЭ для ПЭ характерны АМК на фоне регулярного цикла практически в равной степени как ОМК, так и ММК. ХЭ в 1,5 раза чаще манифестировался ММК, чем ОМК, и практически не проявляется ОМК+ОМ.

Ультразвуковая диагностика, используемая для выявления возможных причин АМК, с достаточно высокой вероятностью (ПЦПР 86,6%) позволяет диагностировать наличие патологии эндометрия. Однако данный метод имеет низкую чувствительность при верификации конкретной нозологии, что приводит к расхождению между ультразву-

ковым диагнозом и гистологическим заключением в каждом втором случае при ПЭ и ГЭ. Согласно данным литературы чувствительность УЗИ для диагностики различных форм патологии эндометрия также невысока. Для ПЭ этот показатель составляет 54–72%, а для ГЭ – 58–66% [25–28]. Полученные результаты указывают на необходимость совершенствования методов диагностики возможных причин АМК на догоспитальном этапе. Как оказалось, комбинация результатов УЗИ с характерным для той или иной патологии типом АМК позволяет повысить точность диагностики. При подозрении на ГЭ по УЗИ в сочетании с АМК, возникающим после задержки менструации, вероятность морфологического подтверждения данного диагноза повышается с 50 до 87,5%. Использование других клинических индикаторов, например ОМК и ПЭ по УЗИ, а также ММК и ХЭ по УЗИ, увеличивает ПЦПР, однако эти отличия не столь существенны, как при ГЭ. Другим способом улучшения диагностики внутриматочной патологии может являться проведение соногистерографии, поскольку диагностическая точность данного метода может достигать 90–94% [12, 17, 29].

Таким образом, результаты исследования позволяют сделать заключение, что, независимо от возрастной группы, в 2/3 случаев АМК возникают на фоне патологии эндо- и миометрия, среди которой в репродуктивном возрасте доминируют ПЭ и ХЭ, а в перименопаузе – ПЭ и ГЭ. ПЭ и ХЭ практически в равной степени манифестируются ОМК и ММК, в то время как для ГЭ характерны кровотечения на фоне ОМ. Ультразвуковая диагностика обладает высокой точностью выявления внутриматочной патологии, однако верификация конкретной нозологии затруднена, что приводит к высокой доле необоснованных внутриматочных вмешательств. Комбинация данных УЗИ и типа АМК может повысить точность диагностики и снизить число необоснованных оперативных вмешательств.

Литература/References

- Capmas P, Pourcelot AG, Giral E et al. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016; 45: 445–50.
- Никитина Т.И., Осадчев В.Б., Бабков К.В., Мухамедзянова В.М. Структура аномальных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста. Применение современной классификации PALM-COEIN. *Фарматека*. 2016; 3: 47–51. / Nikitina TI, Osadchev VB, Babkov KV, Mubamedzyanova VM. Struktura anomalnyh matocnyh krovotachenij u zhenscbin reproduktivnogo vozrasta. *Primenenie sovremennoj klassifikacii PALM-COEIN. Farmateka*. 2016; 3: 47–51. [in Russian]
- Erika Tanaka, Mikio Momoeda, Yutaka Osuga et al. Burden of menstrual symptoms in Japanese women: results from a survey-based study. *J Med Economics* 2013; 16 (11): 1255–66.
- Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152 (2): 133–7.
- Michelle Matthews, MD. Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-aged Women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015; 42 (1): 103–15.
- Harlow SD, Campbell OM. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. *BJOG* 2004; 111: 6–16.
- Gol K, Saracoglu F, Ekeci A, Sabin I. Endometrial patterns and endocrinologic characteristics of asymptomatic menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 63–7.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
- Singh S, Best C, Dunn S et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35 (5): 473–9.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Heavy Menstrual Bleeding: NICE Clinical Guidelines 2007; 44: 24–7.
- Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P) – What is the relationship; how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 40: 89–104.
- Gon S, Kundu T, Mallick D et al. A Study on Histopathological Patterns of Endometrium in Different Types of Abnormal Uterine Bleeding Among Peri And Postmenopausal Women. *J Dent Med Sci (IOSR-JDMS)* 2016; 15, Issue 9: 106–11.
- Abid M, Hasbmi A, Malik B et al. Clinical pattern and spectrum of endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding in Pakistan: need to adopt a more conservative approach to treatment. *BMC Women's Health* 2014; 14: 132.
- El-Mazny A, Abou-Salem N et al. Outpatient hysteroscopy: a routine investigation before assisted reproductive techniques? *Fertil Steril* 2011; 95 (1): 272–6.
- Krampl E, Bourne T, Hurlen-Solbakken H, Istre O. Transvaginal ultrasonography sonohysterography and operative hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80 (7): 616–22.
- Schwarzler P, Concin H, Bosch H et al. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1998; 11: 337–42.
- Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 359–63.
- Fabres C, Alam V, Balmaceda J et al. Comparison of ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of intrauterine lesions in infertile women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5: 375–8.
- Capmas P, Pourcelot A, Giral E, Fedida D. Office hysteroscopy: a report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016.
- Kucur SK, Sencan H, Yuksel KB et al. Evaluation of endometrial biopsy results in our clinic; analysis of 744 cases. *Zeynep Kamil Tıp Bulleni* 2014; 45: 146–50.
- Jelley S, Rana S, Jaijapuri ZS. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: A study of 219 cases. *J Midlife Health* 2013; 4: 216–20.
- Mesci-Haftaci S, Ankarali H, Yavuzcan A, Caglar M. Endometrial curettage in abnormal uterine bleeding and efficacy of progestins for control in cases of hyperplasia. Department of Obstetrics and Gynecology, Duzce Public Hospital, Duzce, Turkey Asian Pac. *J Cancer Prev* 2014; 15 (8): 3737–40.
- Practice Bulletin No. 128: Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Aged Women. *Obstet Gynecol* 2012; 120 (Issue 1): 197–206.
- Думановская М.Р. Клиническое значение экспрессии молекулярно-генетических маркеров опухолевого роста при гиперплазии эндометрия и оптимизации гормонотерапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. / Dumanovskaya MR. Klinicheskoe znachenie ekspressii molekulyarno-geneticheskib markerov opubolevogo rosta pri giperplazii endometriya i optimizacii gormonoterapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2015. [in Russian]
- Shiva M, Almadhi F, Arabipour A et al. Accuracy of two-dimensional transvaginal sonography and office hysteroscopy for detection of uterine abnormalities in patients with repeated implantation failures or recurrent pregnancy loss. *Int J Fertil Steril* 2018; 11 (4): 287–92.
- Babacan A, Gun I, Kizilaslan C et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathologies. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7 (3): 764–9.
- Cepni I, Ocal P, Erkan S et al. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography and hysteroscopy in the evaluation of uterine cavity pathologies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45 (1): 30–5.
- Wanderley MD, Ivaes MM, Vogt MF, Sasaki LM. Accuracy of transvaginal ultrasonography, hysteroscopy and uterine curettage in evaluating endometrial pathologies. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2016; 38 (10): 506–11.
- Tebrianian A, Bayani L, Heidary S et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography compared to endometrial biopsy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29: 201.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: g_chernukha@oparina4.ru

Иванов Илья Андреевич – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: doctori.ivanov@yandex.ru

Эфендиева Зильфия Нурудиновна – клин. ординатор ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: efendievaz@yandex.ru.

Думановская Мадина Равилевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: m_dumanovskaya@oparina4.ru

Асатунова Александра Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: a_asaturova@oparina4.ru

Возможности профилактики и коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома

И.С.Захаров[✉]

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

В манифестации и развитии урогенитальных атрофических процессов, связанных с наступлением менопаузы, ведущую роль играет нарастающий дефицит эстрогенов. Важным обстоятельством является тот факт, что генитоуринарным менопаузальным расстройствам зачастую сопутствуют другие климактерические нарушения. В связи с этим ключевое место в профилактике и коррекции гипоестрогенных состояний занимает системная менопаузальная гормональная терапия. Среди представителей системной менопаузальной гормональной терапии клиническую эффективность и низкий риск возможных осложнений продемонстрировали препараты, содержащие 17 β -эстрадиол в комбинации с дроспиреноном. В литературе имеется значительное количество публикаций, отражающих положительное влияние указанных препаратов на состояние женщины при вазомоторных, психоэмоциональных климактерических расстройствах, снижении костной массы, а также в терапии и профилактике атрофических процессов урогенитального тракта, что позволяет применять указанную комбинацию гормонов в комплексной коррекции как системных, так и местных генитоуринарных менопаузальных нарушений.

Ключевые слова: генитоуринарный (урогенитальный) менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия, менопаузальная гормональная терапия, 17 β -эстрадиол, дроспиренон.

[✉]isza@mail.ru

Для цитирования: Захаров И.С. Возможности профилактики и коррекции генитоуринарного менопаузального синдрома. Гинекология. 2018; 20 (2): 18–22. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.18-22

Opportunities for prevention and correction of genitourinary menopausal syndrome

I.S.Zakharov[✉]

Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650056, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a

In the manifestation and development of urogenital atrophic processes associated with the onset of menopause, the leading role is played by the growing deficiency of estrogens. An important circumstance is the fact that genitourinary menopausal disorders are often accompanied by other climacteric disorders. In this regard, a key place in the prevention and correction of hypoestrogenic conditions is systemic menopausal hormone therapy. Among the representatives of systemic menopausal hormone therapy, clinical efficacy and low risk of possible complications were demonstrated by preparations containing 17 β -estradiol in combination with drospirenone. In the literature there is a significant number of publications reflecting the positive effect of these drugs on the condition of women with vasomotor, psychoemotional climacteric disorders, with a decrease in bone mass. Also, these drugs are used in the therapy and prevention of atrophic processes of the urogenital tract. This allows us to apply this combination of hormones in the complex correction of systemic and local genitourinary menopausal disorders.

Key words: genitourinary menopausal syndrome, vulvovaginal atrophy, menopausal hormone therapy, 17 β -estradiol, drospirenone.

[✉]isza@mail.ru

For citation: Zakharov I.S. Opportunities for prevention and correction of genitourinary menopausal syndrome. Gynecology. 2018; 20 (2): 18–22. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.18-22

Менопаузальные расстройства являются системным ответом организма на возникающую возрастную гипоестрогению. По клинко-хронологической картине выделяют ранние, средневременные и поздние проявления климактерического синдрома [1]. В дебюте инволюционных изменений, как правило, доминируют вазомоторные и психоэмоциональные нарушения, к которым в дальнейшем присоединяются урогенитальные (генитоуринарные) менопаузальные расстройства. К поздним проявлениям климактерических нарушений относятся метаболические изменения, включающие патологию костномышечной и сердечно-сосудистой системы, болезнь Альцгеймера [2–5].

Существует несколько методик оценки тяжести климактерического синдрома. В России нашел применение модифицированный менопаузальный индекс, являющийся видоизмененным вариантом индекса Куппермана. Также для характеристики выраженности климактерических расстройств на практике используется шкала Грина, состоящая из 21 вопроса и описывающая психоэмоциональное состояние женщины, соматические жалобы, вазомоторные проявления и изменения сексуального статуса. В литературе широко представлена международная менопаузальная шкала (Menopause Rating Scale, MRS), тестирование которой в разных популяционных и этнических группах продемонстрировало высокую информационную ценность и удобство применения [6, 7]. Кроме того, MRS, состоящая из 11 вопросов, отличается меньшей трудоемкостью в сравнении с аналогичными системами оценки менопаузальных расстройств, что немаловажно для практического использования. Разработаны разные версии MRS, в том числе русскоязычная для жительниц России. Каждая из указанных мето-

дик изучения выраженности климактерических нарушений имеет свои достоинства и недостатки. В то же время существуют работы, демонстрирующие значимую корреляцию между представленными шкалами оценки [8].

Эстрогеновое влияние на организм женщины реализуется через эстрогеновые рецепторы α и β , которые в различных органах имеют неодинаковое представительство. Влагалище, уретра, мочевого пузыря, а также мышцы тазового дна и связочный аппарат малого таза содержат обе изоформы указанных рецепторов.

Учитывая то, что разные клинические проявления менопаузальных расстройств имеют общие патогенетические звенья, связанные с дефицитом эстрогенов, представляют интерес публикации, описывающие взаимосвязь тех или иных проявлений климактерических нарушений в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе.

Деление менопаузальных расстройств по временным характеристикам весьма условно. Так, у каждой 4-й (24,3%) женщины, находящейся в перименопаузе, на фоне климактерического синдрома были отмечены симптомы урогенитальных расстройств [9]. При этом, как правило, симптомы урогенитальной атрофии сохраняются до конца жизни. Несмотря на относительность клинко-хронологического деления климактерических нарушений, первыми проявлениями гипоестрогении являются вазомоторные и психоэмоциональные изменения. Именно эти маркеры приводят пациенток к врачу в период менопаузального перехода и ранней постменопаузы. В свою очередь, у гинеколога при обращении женщины на этом этапе возникает возможность использовать имеющееся «терапевтическое окно» как с целью коррекции уже существующих симптомов, так и с целью профилактики и хронологического отдаления

формирования средневременных и поздних климактерических нарушений.

Учитывая эстрогенозависимость климактерических расстройств, ведущее место в лечении возникающих изменений занимает менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [1]. Положительный эффект применения МГТ при урогенитальной атрофии связан с пролиферативным влиянием эстрогенов на эпителий влагалища, что, в свою очередь, способствует накоплению в клетках гликогена и нормализации микробиоценоза влагалища. Наряду с этим восстанавливается местный иммунитет, снижается риск восходящей генитальной и урологической инфекции. Под действием эстрогенов улучшается кровоснабжение генитального тракта. Происходит восстановление трансудации влагалищного секрета, приводя к купированию сухости во влагалище и исчезновению диспареунии, что положительно влияет на показатели сексуальной жизни. На фоне МГТ восстанавливается мышечный тонус уретры, улучшается трофика детрузора мочевого пузыря, нормализуется чувствительность адренорецепторов и мускариновых рецепторов в мочевыделительной системе. Положительное влияние оказывается на мышцы тазового дна и связочный аппарат органов малого таза, что профилирует прогрессирование пролапса гениталий. Использование МГТ в течение 6 мес ведет к уменьшению или исчезновению клинических симптомов вульвовагинальной атрофии.

Подтверждением патогенетической концепции о ключевой роли дефицита эстрогенов в формировании вульвовагинальной и урологической атрофии является тот факт, что у молодых женщин с гипогонадизмом (гипогонадотропным) отмечаются урогенитальные жалобы, характерные для лиц, находящихся в постменопаузальном периоде [10].

Важно отметить, что клиническая эффективность характерна как для гормональных препаратов системного действия, так и для местных лекарственных средств [11]. В то же время прекращение терапии способствует рецидивированию симптомов в ближайшие 2–3 нед.

В настоящее время атрофические процессы урогенитального тракта, связанные с возрастной гипоестрогенией, входят в симптомокомплекс, называемый генитоуринарным менопаузальным синдромом [12]. Согласно существующим международным рекомендациям в коррекции изолированной урогенитальной атрофии преимущество имеют местные эстрогенсодержащие лекарственные средства [13–15]. Кроме того, местная гормонотерапия рекомендуется:

- при абсолютных противопоказаниях к назначению системной МГТ;
- нежелании использовать системную МГТ;
- отсутствии полного купирования урогенитальных симптомов у женщин, применяющих системную МГТ;
- первом обращении к гинекологу в связи с урогенитальными расстройствами в возрасте старше 65 лет.

В то же время вагинальные и урологические атрофические процессы в большинстве случаев сочетаются с другими системными менопаузальными нарушениями. Так, по данным литературы, у 79,4% женщин климактерическая урогенитальная атрофия выявляется в комплексе с вазомоторными и психоэмоциональными расстройствами, а у 56,2% пациенток – с остеопоротическими изменениями [16]. При этом обращает на себя внимание, что большая часть пациенток с указанными проблемами являются активными и трудоспособными [17]. Данное обстоятельство определяет метод коррекции климактерических расстройств. Учитывая сочетание системных и местных нарушений во многих случаях, предпочтение следует отдавать системным препаратам МГТ.

Интересные данные были получены T.Oge и соавт. (2013 г.). У 908 женщин была изучена связь между урогенитальными симптомами (болевыми ощущениями во влагалище, диспареунией, зудом, жжением, сухостью, посткоитальными кровотечениями, дизурией, никтурией, недержанием) и климактерическими жалобами (тревогой, депрессивными, соматическими, вазомоторными и сексуальными нарушениями) [18]. Оценка менопаузальных расстройств осуществлялась на основании шкалы Грина. Была получена статистически

значимая корреляция между урогенитальными симптомами и прочими климактерическими нарушениями. По мнению авторов, клиницисты должны помнить о вероятности возникновения урогенитальных расстройств при наличии выраженных климактерических симптомов. Учет этого обстоятельства может способствовать более раннему началу терапии урогенитальных симптомов.

J.Calleja-Agius и соавт. также указывают на необходимость своевременного принятия решения о назначении менопаузальных гормональных препаратов, что неизбежно будет оказывать влияние на качество жизни пациенток [19].

Соблюдение «терапевтического окна» для дебютного назначения гормональной терапии важно как с точки зрения достижения наибольшей эффективности МГТ, так и с целью сведения к минимуму побочных эффектов, связанных с назначением данных препаратов.

Среди эстрогенсодержащих лекарственных средств системного действия хорошо зарекомендовал себя препарат МГТ Анжелик® (Angeliq®), в состав которого входят 1 мг 17β-эстрадиола, химически и биологически идентичного эндогенному эстрадиолу человека, и 2 мг синтетического прогестагена дроспиренона. Анжелик® является эффективным препаратом МГТ, применяемым при разных проявлениях климактерического синдрома, включая вазомоторные, психоэмоциональные и генитоуринарные расстройства, а также с целью профилактики и комплексной коррекции постменопаузального остеопороза [20].

Существует большое количество публикаций, демонстрирующих клиническую эффективность и высокую безопасность данного препарата.

В 2-летнем проспективном исследовании L.Warming и соавт., в которое были включены 180 женщин постменопаузального периода в возрасте 45–65 лет, было определено протективное действие комбинации 17β-эстрадиола и дроспиренона на уровень минеральной плотности кости и на липидный профиль. У женщин, применявших препарат Анжелик®, показатели костной массы в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости при проведении динамической остеоденситометрии увеличились на 3–7% по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Отмечалось значимое изменение костных маркеров: уровень остеокальцина сыворотки крови в основной группе снизился в среднем на 52%, костной щелочной фосфатазы – на 36%, CrossLaps™ – на 67% от исходного уровня ($p < 0,001$). Общий холестерин и уровень липопротеинов низкой плотности снизились на 8–13% ($p < 0,001$), в то время как показатели липопротеинов высокой плотности и триглицеридов оставались неизменными [21].

C.Gerlinger и соавт. провели анализ двух проспективных двойных слепых многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которые вошли 832 женщины. Согласно данным проведенного анализа, использование 17β-эстрадиола в сочетании с дроспиреноном в течение 12 мес положительно влияет на частоту приливов у женщин в постменопаузальном периоде [22].

C.Battaglia и соавт. в проспективном рандомизированном экспериментальном исследовании не выявили отрицательного влияния препарата Анжелик® на артериальное давление и другие маркеры цереброваскулярного и сердечно-сосудистого риска [23].

M.Gambacciani и соавт. оценили влияние препарата Анжелик® на качество жизни, метаболические параметры и артериальное давление у женщин в постменопаузе. Авторы отметили снижение интенсивности вазомоторных симптомов, улучшение общих характеристик качества жизни и низкий уровень риска сердечно-сосудистых осложнений [24].

J.Dinger и соавт. при исследовании, в которое были привлечены 30 597 женщин в возрасте старше 40 лет (наблюдение отражало 101 715 женщин-лет), продемонстрировали более низкие риски, связанные с тромбоэмболическими осложнениями, у женщин, которые использовали в качестве МГТ сочетание дроспиренона и 17β-эстрадиола. Так, показатели венозной тромбоэмболии на фоне приема препарата с эстрадиолом/дроспиреноном статистически не отличались от других препаратов для непрерывной комбинированной

МГТ. При этом показатели атеротромботических нарушений, таких как острый инфаркт миокарда или ишемический инсульт, были статистически значимо ниже для эстрадиола/дроспиренона, чем для других препаратов МГТ, что говорит о снижении кардиоваскулярных рисков при приеме препарата с эстрадиолом/дроспиреноном. Более того, согласно данным рандомизированных контролируемых исследований, комбинация 1 мг эстрадиола/2 мг дроспиренона снижала артериальное давление у пациенток с пред-/гипертензией – это было подтверждено в рамках настоящего исследования, так как пациентки, принимавшие эстрадиол/дроспиренон, реже нуждались в получении антигипертензивной терапии по сравнению с пациентками, принимавшими другие препараты МГТ [25].

Консультируя женщин в отношении использования гормональных препаратов, следует указать на то, что курение на фоне применения МГТ является важным фактором, ведущим к снижению эффективности терапии и увеличению риска возникающих осложнений [26].

В публикации D.Archer были отмечены уменьшение интенсивности вазомоторных симптомов, снижение выраженности атрофических процессов мочеполовой системы, а также риска остеопоротических изменений при использовании препарата МГТ, содержащего дроспиренон и 17β-эстрадиол. Отмечено, что данная комбинация гормонов защищает от гиперплазии эндометрия, благоприятно влияет на липидный профиль и артериальное давление у женщин. Автор указывает на высокую клиническую эффективность и безопасность комбинации дроспиренона и 17β-эстрадиола, отмечая высокий потенциал формирования долгосрочных преимуществ для здоровья [27].

В двойном слепом рандомизированном исследовании A.Genazzani и соавт., в которое вошли 662 женщины постменопаузального периода в возрасте от 40 до 65 лет, было продемонстрировано, что использование комбинации дроспиренона и 17β-эстрадиола отвечало критериям безопасности в отношении эндометрия [28].

S.-Q.Lin и соавт. изучили частоту и тяжесть приливов наряду с другими климактерическими и урогенитальными симптомами у женщин в возрасте 45–65 лет [29]. Также была проведена плацебо-контролируемая оценка динамики выявленных нарушений при использовании препарата МГТ, содержащего 1 мг 17β-эстрадиола в комбинации с 2 мг дроспиренона. У пациенток, принимавших эстрадиол/дроспиренон, статистически значимо реже встречались приливы ($p < 0,0001$) и сухость во влагалище ($p = 0,0008$).

Интересны данные о значимом клиническом эффекте при использовании ультракоротких доз гормонов. Согласно имеющимся публикациям, препарат Анжелик® Микро, включающий 0,25 мг дроспиренона и 0,5 мг 17β-эстрадиола, способен купировать вазомоторные проявления, связанные с гипоестрогенией, оказывать благоприятный эффект на маркеры костного ремоделирования, несмотря на отсутствие зарегистрированных показаний, а также снижать частоту и интенсивность проявлений гениоуринарных менопаузальных расстройств [30].

В 2014 г. было опубликовано крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором участвовали 735 женщин в возрасте от 40 лет и старше. Критериями включения в исследование явились: наличие спонтанной аменореи длительностью от 12 мес либо спонтанной аменореи в течение 6 мес при показателях фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови выше 40 мМЕ/мл; двусторонняя овариэктомия; наличие 7–8 случаев приливов в день либо 50–60 приливов в неделю умеренной или тяжелой степени продолжительностью от 7 дней подряд в течение периода исследования. Женщины были разделены на 4 группы: 1-я включала пациенток, ежедневно принимающих препарат МГТ, содержащий 0,5 мг 17β-эстрадиола и 0,25 мг дроспиренона; 2-я – 0,5 мг 17β-эстрадиола и 0,5 мг дроспиренона; 3-я – 0,3 мг 17β-эстрадиола; 4-я – плацебо.

Было отмечено, что у лиц, применяющих с целью МГТ 17β-эстрадиол в сочетании с дроспиреноном, статистически значимо снизились интенсивность и частота приливов

по сравнению с плацебо. Кроме того, у женщин, использующих МГТ, отмечались более низкие показатели влагалищной кислотности по сравнению с плацебо-группой ($p < 0,0001$). При цитологической оценке отделяемого из влагалища у лиц основной группы было выявлено изменение соотношения парабазальных клеток и клеток поверхностного эпителия в сторону последних по сравнению с женщинами контрольной группы ($p < 0,0028$).

Учитывая то, что у многих женщин в возрастной группе старше 65 лет сохраняются вазомоторные нарушения, эксперты Североамериканского общества по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS) обновили клинические рекомендации, касающиеся продолжительности приема МГТ. Согласно рекомендациям NAMS при сохранении вазомоторных расстройств использование МГТ может быть продолжено и в возрасте старше 65 лет, если преимущества от применения гормональных препаратов превышают возможные риски. МГТ не следует прекращать только в связи с увеличением возраста, а решение о продолжении или прекращении указанного вида терапии должно быть принято при консенсусе врача и пациентки. Важным условием является информирование пациентки об относительном повышении рисков. При этом необходимо тщательное медицинское наблюдение за состоянием здоровья женщины [31]. При выборе препарата гормонотерапии предпочтение следует отдавать препаратам МГТ, которые также существуют и в ультракороткой дозе. К ним относится линейка препаратов Анжелик® и Анжелик® Микро [32].

Закключение

Представленный в литературе широкий спектр публикаций демонстрирует ведущую роль возрастного дефицита эстрогенов в манифестации и развитии урогенитальных атрофических процессов у женщин. Важным обстоятельством является тот факт, что гениоуринарным менопаузальным расстройствам зачастую сопутствуют другие климактерические нарушения. В связи с этим ключевое значение в профилактике и коррекции гипоестрогенных состояний имеет системная МГТ. Врачу необходимо помнить, что в достижении эффективности МГТ определяющим моментом является своевременное назначение препаратов в так называемый период «терапевтического окна». В ряде случаев, несмотря на применение препаратов системной МГТ, отмечаются клинические проявления гениоуринарного синдрома. У данной группы пациенток представляется целесообразным сочетанное использование системной и местной МГТ. Только местные эстрогенсодержащие препараты применяются лишь при изолированных формах урогенитальной атрофии, при невозможности применения системной МГТ либо при первом обращении к гинекологу в связи с урогенитальными расстройствами в возрасте старше 65 лет.

Согласно современным международным рекомендациям у женщин старше 65 лет при имеющихся показаниях и отсутствии противопоказаний к гормонотерапии нет необходимости в рутинном отказе от использования ранее начатой системной МГТ, что позволяет продолжать сохранять терапевтический эффект, достигнутый ранее.

Среди представителей системной МГТ клиническую эффективность и низкий риск возможных осложнений продемонстрировали препараты, содержащие 17β-эстрадиол в комбинации с дроспиреноном (Анжелик® и Анжелик® Микро). В литературе имеется значительное количество исследований, отражающих положительное влияние указанных препаратов не только на вазомоторные, психоэмоциональные расстройства и костную ткань, но и на функциональное состояние урогенитального тракта, что позволяет применять 17β-эстрадиол в комбинации с дроспиреноном в комплексной коррекции как системных, так и местных гениоуринарных менопаузальных нарушений.

Литература/References

1. Медицина климактерия. Под ред. В.П.Сметник. Ярославль: Литера, 2006. / Meditsina klimakterii. Pod red. V.P.Smetnik. Iaroslavl: Litera, 2006. [in Russian]

2. Брюхина Е.В., Усольцева Е.Н. Средневременные менопаузальные расстройства в концепции качества жизни. Уральский мед. журн. 2014; 4 (118): 57–62. / Briukhina E.V., Usol'tseva E.N. Srednevremennyye menopauzal'nye rassstroistva v kontseptsii kachestva zhizni. Ural'skii med. zhurn. 2014; 4 (118): 57–62. [in Russian]
3. Тотчиев Г.Ф., Котикова Н.П. Возможности преодоления негативных последствий климактерического синдрома. Гинекология. 2015; 17 (6): 11–3. / Totchiev G.F., Kotikova N.P. Opportunities to overcome the negative effects of menopause syndrome. Gynecology. 2015; 17 (6): 11–3. [in Russian]
4. Колпинский Г.И., Захаров И.С. Диагностика и прогнозирование постменопаузального остеопороза. Кемерово, 2015. / Kolpinskiy G.I., Zakharov I.S. Diagnostika i prognozirovaniye postmenopauzal'nogo osteoporoza. Kemerovo, 2015. [in Russian]
5. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Пономарева М.В. Комплексный подход к профилактике и коррекции постменопаузального остеопороза. Гинекология. 2017; 19 (6): 24–7. / Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Ponomareva M.V. Comprehensive approach to the prevention and correction of postmenopausal osteoporosis. Gynecology. 2017; 19 (6): 24–7. [in Russian]
6. Heinemann LAJ, Pottboff P, Schneider HPG. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). Health Quality Life Outcomes 2003; 1: 28.
7. Захаров И.С. Оценка менопаузальных нарушений у женщин с различным уровнем минеральной плотности кости. Гинекология. 2015; 17 (6): 14–6. / Zakharov I.S. Evaluation of menopausal disorders in women with different levels of bone mineral density. Gynecology. 2015; 17 (6): 14–6. [in Russian]
8. Tao MF, Shao HF, Li CB, Teng YC. Correlation between the modified Kupperman Index and the Menopause Rating Scale in Chinese women. Patient Prefer Adherence 2013; 7: 223–9.
9. Гаджиева З.К. Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная профилактика нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. / Gadzhieva Z.K. Funktsional'noe sostoianie nizhnikh mochevykh putei i medikamentoznaya profilaktika narushenii mocheispuvskaniia u zhenshchin v klimakterii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2001. [in Russian]
10. Iovayskaya I. Similarity of female central (hypogonadotropic) hypogonadism and postmenopause. Climacteric 2017; 20 (4): 356–61.
11. Notelovitz M. Estrogen therapy in the management to problems associated with urogenital ageing-asimple diagnostic test and the effect of the route of hormone administration. Maturitas 1995; 115 (22): 31–3.
12. Panay N. Genitourinary syndrome of the menopause – dawn of a new era? Climacteric 2015; 18 (1): 13–7.
13. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016; 19 (2): 109–50.
14. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2017; 24 (7): 728–53.
15. Прилепская В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстрола. Гинекология. 2018; 20 (1): 5–8. / Prilepskaya V.N. Genitourinary menopausal syndrome: the potential of estriol. Gynecology. 2018; 20 (1): 5–8. [in Russian]
16. Тихомирова Е.В. Особенности клиники и лечения урогенитальных расстройств в перименопаузе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. / Tikhomirova E.V. Osobennosti kliniki i lecheniia urogenital'nykh rassstroistv v perimenopauze. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2005. [in Russian]
17. Ильина Л.М., Юренина С.В., Дубровина А.В., Эбзиева З.Х. Влияние менопаузы на работающих женщин: фактор, которому не придается должного значения. Проблемы репродукции. 2016; 1: 87–94. / Ilyina L.M., Yureneva S.V., Dubrovina A.V., Ezbieva Z.Kh. Vliianie menopauzy na rabotaiushchikh zhenshchin: faktor, kotoromu ne pri-daetsia dolzhnogo znachenii. Problemy reproduksii. 2016; 1: 87–94.
18. Oge T, Hassa H, Aydin Y et al. The relationship between urogenital symptoms and climacteric complaints. Climacteric 2013; 16 (6): 646–52.
19. Calleja-Aguis J, Brincat MP. The urogenital system and the menopause. Climacteric 2015; 18 (1): 18–22.
20. Юренина С.В., Ильина Л.М., Якушевская О.В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. Гинекология. 2016; 18 (1): 24–9. / Yureneva S.V., Ilyina L.M., Yakushevskaya O.V. Menopausal hormone therapy in postmenopausal women: the quality of life today and in the long term. Gynecology. 2016; 18 (1): 24–9. [in Russian]
21. Warming L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17β-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. Climacteric 2004; 7 (1): 103–11.
22. Gerlinger C, Gude K, Schmelter T et al. 0.5 vs. 1.0 mg estradiol in combination with drospirenone for the treatment of hot flushes. Climacteric 2015; 18 (4): 512–7.
23. Battaglia C, Cianciosi A, Mancini F et al. Angeliq versus Activelle in normotensive postmenopausal women: a prospective, randomized pilot study. Menopause 2009; 16 (4): 803–9.
24. Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B et al. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. Climacteric 2011; 14 (1): 18–24.
25. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. Climacteric 2016; 19 (4): 349–56.
26. Anttila S, Hakkola J, Tuominen P. Methylation of cytochrome P4501A1 promoter in the lung is associated with tobacco smoking. Cancer Res 2003; 63: 8623–8.
27. Archer DF. Drospirenone and estradiol: a new option for the postmenopausal woman. Climacteric 2007; 10 (1): 3–10.
28. Genazzani AR, Schmelter T, Schaefer M et al. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17β-estradiol in postmenopausal women. Climacteric 2013; 16 (4): 490–8.
29. Lin S-Q, Sun L-Z, Lin J-F et al. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. Climacteric 2011; 14 (4): 472–81.
30. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С. Эффективность использования низких доз дроспиренона и 17β-эстрадиола у женщин в постменопаузе (обзор литературы). Гинекология. 2015; 17 (1): 34–40. / Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Absatarova Yu.S. The efficacy of 17b-estradiol and low dosed drospirenone use in postmenopausal women (literature review). Gynecology. 2015; 17 (1): 34–40. [in Russian]
31. Gass MLS, Maki P, Shifren JL. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older. Menopause 2015; 22 (7): 685–6.
32. Овсянникова Т.В., Куликов И.А. Индивидуальный выбор менопаузальной гормональной терапии. Гинекология. 2016; 18 (4): 59–62. / Ovsyannikova T.V., Kulikov I.A. Individual choice of menopausal hormone therapy. Gynecology. 2016; 18 (4): 59–62. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Захаров Игорь Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: isza@mail.ru

Подбор оптимального контрацептива: фокус на «натуральный» эстроген

В марте 2018 г. в Москве состоялся III Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весеннее чтение», организованный под эгидой Минздрава России, Российского общества акушеров-гинекологов, Комитета по качеству медицинской помощи, Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины и др. В научную программу мероприятия входили такие популярные и актуальные темы, как прегравидарная подготовка, преждевременные роды и невынашивание, бесплодный брак и вспомогательные репродуктивные технологии в женской консультации, пролиферативные заболевания в гинекологии, непрерывное медицинское образование и, конечно, были затронуты вопросы контрацепции.

Для цитирования: Подбор оптимального контрацептива: фокус на «натуральный» эстроген. Гинекология. 2018; 20 (2): 23–27. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.23-27

Choosing the optimal contraceptive: focus on "natural" estrogen

For citation: Choosing the optimal contraceptive: focus on "natural" estrogen. Gynecology. 2018; 20 (2): 23–27. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.23-27

Секционное заседание «Генитоуринарный синдром – проблема XXI века. Вопросы сексуальности» началось с дуэт-лекции «Альянс уролога и гинеколога: междисциплинарный подход к “деликатным” женским вопросам» председателя заседания Веры Ефимовны Балан, доктора медицинских наук, профессора, руководителя поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ, и Любови Александровны Синяковой, доктора медицинских наук, профессора кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Врачи двух смежных специальностей предложили оригинальный подход к ведению пациенток с бактериальным вагинозом (БВ) – полимикробным невоспалительным синдромом, возникающим в результате замены нормальной микрофлоры влагалища на повышенную генерацию анаэробных микроорганизмов, таких как *Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *Gardnerella vaginalis* и др. Согласно современным данным, ключевыми компонентами микробиоты влагалища при дисбиозе являются *Atopobium vaginae* – труднокультивируемые бактерии, ассоциация которых с БВ была относительно недавно описана с использованием молекулярных методов диагностики, и *G. vaginalis*. Показано, что упомянутые бактерии вовлечены в формирование биопленок на эпителии влагалища.

В 1892 г. немецким акушером-гинекологом, профессором А.Додерлейном впервые были описаны *Lactobacillus*, названные позднее «палочки Додерлейна», как преобладающий микроорганизм нормальной вагинальной микрофлоры. Дальнейшие исследования показали, что ее состав весьма разнообразен и изменчив и зависит от множества факторов: возраста женщины, фазы менструального цикла, сексуальной активности, беременности и пр. В 1955 г. H.Gardner и C.Dukes описали синдром нарушения микрофлоры влагалища у пациенток с так называемым неспецифическим бактериальным вагинитом. Нарушения проявлялись в снижении количества молочнокислых бактерий и колонизации влагалища новыми, неизвестными ранее микроорганизмами, которые получили название *Haemophilus vaginalis*. В 1963 г. этот микроорганизм переименовали в *Corynebacterium vaginitis*, в 1980 г. ему присвоили имя *G. vaginalis* в честь H.Gardner, который впервые выделил и описал эти бактерии, а заболевание, которое они вызывают, стало именоваться гарднереллезом. С 1982 г. название сменилось на «анаэробный вагиноз» и чуть позже, в 1984 г., на первом международном симпозиуме по вагинозам, состоявшемся в Швеции, после анализа всех клинических, микроскопических и микробиологических данных, накопленных за предыдущее десятилетие, ввиду повышения количества аэробных и анаэробных бактерий, отсутствия воспалительной реакции (клинической и морфологической) на слизистую влагалища, а также нормального уровня числа

лейкоцитов в вагинальном отделяемом было предложено современное название заболевания – БВ.

Согласно данным мировой статистики, БВ занимает одно из лидирующих мест среди всех заболеваний влагалища. Частота его распространения в популяции колеблется от 12 до 80% и зависит от контингента обследуемых женщин. БВ выявляется у 80–87% пациенток с патологическими вагинальными выделениями, а частота выявления заболевания у беременных составляет 37–40%. БВ имеет очень высокую частоту рецидивов (рис. 1), когда заболевание возникает повторно несколько раз в течение года.

Основные подходы к ведению женщин с БВ четко определены для каждой группы пациенток. Так, у женщин с яркой клинической картиной, а также с бессимптомным течением для санации перед хирургическими процедурами и у беременных 1-й линией терапии становится метронидазол/克林дамин. В состав комплексной терапии могут входить также пероральные и вагинальные пробиотики, способствующие восстановлению нормального биоценоза, препараты, разрушающие биопленки на слизистой влагалища, противорецидивные средства, препятствующие адгезии патогенных микроорганизмов. Однако вопросы терапии БВ остаются дискуссионными, поскольку, несмотря на большое количество схем лечения заболевания, частота рецидивов сохраняется на довольно высоком уровне, а результаты проведенного лечения весьма разноречивы. Так, каждая 2-я женщина, завершившая курс терапии БВ или вагинита, в течение полугода возвращается к врачу с прежними жалобами и лабораторной симптоматикой рецидива. Поэтому требуется поиск новых решений, касающихся рациональной тактики ведения пациенток с БВ.

Согласно современным представлениям, факторы риска возникновения БВ разделяют на эндогенные [инфекционные заболевания, передаваемые половым путем, хронические гинекологические заболевания, соматические заболевания (сахарный диабет, хронические тонзиллиты и пр.)], беременность и экзогенные (стресс, бесконтрольный и длительный прием антибиотиков, нарушения правил гигиены, курение). В 1980-х годах к факторам риска возникновения БВ относили аменорею, беременность, синдром истощения яичников, менопаузу и длительный прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Однако в то время гормональные контрацептивы (ГК) были высокодозированными и малопримемлемыми для длительного приема. Современные препараты имеют гораздо меньшую дозировку активных веществ и иногда принципиально иной состав. Поэтому, напротив, прием новых КОК ассоциируется со снижением частоты БВ. Согласно данным исследований, опубликованных в 2013 г., женщины, принимающие любые ГК, имеют достоверно более низкий риск

Рис. 1



Рис. 2



развития БВ: и прием КОК, и монотерапия прогестинами ассоциируются со снижением риска первичного БВ и рецидива БВ (рис. 2). Особенно это касается препаратов, содержащих эстрадиол валерат.

Среди причин формирования дисбиоза влагалища отмечают: начало половой жизни (подростки), аборт и диагностические процедуры, антибактериальную терапию воспалительных заболеваний и инфекционных поражений слизистой влагалища у женщин репродуктивного периода, метаболический синдром и сахарный диабет, послеродовые инфекции, хирургические вмешательства, подготовку к беременности, химиотерапию онкологических заболеваний, беременность (подготовка к родам и оперативным вмешательствам). Таким пациентам важно подобрать наиболее подходящий эстрогенный компонент КОК, поскольку состояние влагалищного биотопа непосредственно связано с эстрогеном, играющим важную роль в поддержании кислой среды, пригодной для жизни здоровой вагинальной микрофлоры. Эстрогены активизируют пролиферацию клеток влагалищного эпителия, он, в свою очередь, становится толстым, складчатым и насыщенным гликогеном. Высвобождающийся при отслоении поверхностных клеток вагинального эпителия гликоген поглощают лактобактерии и синтезируют из него молочную кислоту. Защитные свойства *Lactobacillus species* заключаются в том, что они способствуют выделению биосурфактантов (противоадгезивных веществ, которые адсорбируются на поверхности клеток слизистой и ингибируют адгезию патогенных микроорганизмов), пептидогликанов, тейхоевых кислот, бактериоцинов и бактериоциноподобных веществ,

перекиси водорода, молочной и уксусной кислот, – это приводит к снижению значений кислотности влагалища, а, как известно, кислая среда обладает антибактериальными свойствами.

Учитывая столь важную роль эстрогена в поддержании нормального состава микробиоты влагалища, стоит обратить внимание на эстрадиол валерат, предшественник естественного 17β-эстрадиола человека. Метаболизм эстрадиола валерата отличается от метаболизма этинилэстрадиола, входящего в состав большинства КОК, – эстрадиол валерат полностью гидролизруется на эстрадиол и валириановую кислоту слизистой оболочкой кишечника или при первом прохождении через печень. Эстрадиол, в свою очередь, распадается на эстриол, эстрон и эстрон сульфат. Эстриол благоприятно влияет на биоценоз и эпителий влагалища, стимулируя его созревание, что, в свою очередь, приводит к накоплению гликогена в количестве, достаточном для полноценного питания и роста лактобактерий, что приводит к смещению pH влагалища в кислую сторону. Это способствует восстановлению нормального микробиома влагалища.

Профессор В.Е.Балан отметила, что рецепторы к эстриолу избирательно расположены исключительно на слизистых оболочках уретры, мочевого пузыря, матки и влагалища – именно этим объясняется позитивное влияние эстрадиола валерата на эпителий влагалища.

Позитивное влияние КОК, содержащего эстрадиол валерат и диеногест, доказано в одном из проспективных сравнительных исследований. В работе участвовали 60 женщин 18–45 лет, имеющие 1 полового партнера или не имеющие таковых и не принимающие КОК в течение 6 мес до исследования. Пациенток разделили на 2 равные группы: с целью контрацепции одна принимала комбинацию эстрадиола валерат/диеногест, другая – 17β-эстрадиол/номегэстрол. Мазки из влагалища брали до исследования, через 3 и 6 циклов приема контрацептивов. Оценивались наличие и число *Lactobacillus*, уровень pH влагалища, наличие *Trichomonas vaginalis* и *Candida albicans* и вагинитов/вагинозов. Оценка показателей проводилась в сравнении с исходным уровнем. Оказалось, что во время приема комбинации эстрадиола валерат/диеногест (препарата Клайра®) наблюдались тенденции к росту числа лактобактерий и значительное снижение pH влагалища. Во время применения препарата Клайра® в течение 6 мес возникновения вагинитов/вагинозов отмечено не было.

Таким образом, препарат может быть рекомендован сексуально активным женщинам большинства возрастных групп, нуждающимся в эффективной контрацепции, способной в то же время благоприятно влиять на биоценоз влагалища. Почему стоит обратить внимание на Клайру? Контрацептив способен обеспечить высокого защитного эффекта (при правильном применении индекс Перля составляет менее 1); эстрадиол и эстриол, метаболиты эстрадиола валерата, благоприятно влияют на эпителий и биоценоз влагалища; Клайра® продемонстрировала увеличение количества лактобактерий и снижение pH влагалища в рамках исследования; комбинация эстрадиола валерат/диеногест продемонстрировала высокий уровень удовлетворенности приемом контрацептива вне зависимости от возраста.

Тему продолжила профессор Л.А.Синякова, обратив внимание коллег на необходимость коллегиального ведения пациенток с БВ. Так, при БВ могут доминировать симптомы уретрита и цистита, поскольку 40% микрофлоры находится в желудочно-кишечном тракте, мочевых путях и лишь 10% – в вагинальном биотопе. Гинекологические заболевания (вагиниты, эндометриоз) могут стать причиной стойкой дисурии, и тогда с пациенткой должны работать и гинеколог, и уролог. Учащенное болезненное мочеиспускание в 40% обусловлено острым или обострением хронического цистита, в 15% – вагинитом, в 5–20% – атрофией эпителия мочевых путей в менопаузе и в 40% – уретритом.

К основным факторам риска возникновения рецидивирующих циститов у женщин репродуктивного возраста относят учащение половых контактов, использование спермицидов, смену полового партнера, инфекции мочевыводящих путей.

дящих путей, перенесенные в возрасте до 15 лет. У женщин в постменопаузе – низкий уровень эстрогенов, недержание мочи, синдром опущения промежности с нарушением мочеиспускания, сахарный диабет, инфекции мочевыводящих путей в анамнезе. До наступления менопаузы достаточная насыщенность эстрогенами способствует выработке гликогена и росту числа лактобактерий, что, в свою очередь, поддерживает pH среды влагалища на уровне, необходимом для защиты от инвазии патогенных микроорганизмов. Колонизация слизистой оболочки влагалища бактериальными агентами патогенной природы происходит в результате множества причин (рис. 3), а среди факторов ретроградного транспорта микрофлоры в уретру и мочевой пузырь выделяют один из самых важных – это врожденное или приобретенное смещение дистального отдела мочеиспускательного канала во влагалище. К врожденным причинам относится влагалищная эктопия (гипоспадия) наружного отверстия уретры, при которой оно изначально располагается на границе или передней стенке влагалища. Значительно чаще у женщин встречается приобретенное патологическое состояние, именуемое гипермобильностью дистального отдела мочеиспускательного канала, т.е. его повышенная подвижность в связи с наличием уретро-гименальных спаек. Такое состояние при половом акте способствует смещению уретры во влагалище и ретроградному инфицированию нижних мочевых путей влагалищной микрофлорой. Если пациентка – женщина репродуктивного возраста, после антибактериальной терапии и оперативного лечения (траспозиции уретры при наличии посткоитальных уретритов и циститов) ей можно назначить контрацептивы, содержащие естественные эстрогены (например, препарат Клайра®).

Что касается пациенток в постменопаузе, они нередко сталкиваются с симптомами урогенитальной атрофии. Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), или урогенитальный синдром (УГС), в климактерии называют комплекс вагинальных и мочевых симптомов, развитие которых является осложнением атрофических процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта. Частота УГС колеблется от 13% в перименопаузе до 60% в постменопаузе длительностью более 5 лет. К симптомам вагинальной атрофии относят сухость и зуд, диспареунию, рецидивирующие вагинальные выделения, опущение стенок влагалища, кровоточивость слизистой, а также поллакиурию, ноктурию, urgentные позывы к мочеиспусканию, недержание мочи. У 65–100% пациенток симптомы вагинальной и цистоуретральной атрофии сочетаются.

Атрофические изменения в урогенитальном тракте – один из маркеров эстрогенного дефицита. Строение вагинального эпителия и уротелия сходно, уротелий также способен синтезировать гликоген и чувствителен к эстрогенам. Их дефицит приводит к ишемии структур урогенитального тракта, снижению пролиферации уротелия, нарушениям структуры коллагеновых и мышечных волокон урогенитального тракта, что приводит к цистоуретральной атрофии и недержанию мочи. Поэтому, согласно Европейским рекомендациям урологов, у женщин в постменопаузе может быть эффективным местное применение эстрогенов, однако терапия УГС должна быть комплексной.

В подавляющем большинстве случаев инфекции нижних мочевых путей у женщин являются вторичными и развиваются на фоне тех или иных воспалительных заболеваний органов малого таза, дисбиотических нарушений, инфекций, передаваемых половым путем. Для профилактики рецидивирующих инфекций мочевых путей можно использовать антибиотики, но их применение ограничено в связи с низкой комплаентностью, развитием побочных эффектов и резистентности, поэтому необходимо рассматривать альтернативные стратегии.

Одним из локальных патологических проявлений системных постменопаузальных процессов становится вульвовагинальная атрофия (ВВА). Консультируя пациентку, акушеру-гинекологу необходимо выяснить, являются ли симптомы изолированными и как давно наступила менопауза. Если локальные жалобы сочетаются с системными

Рис. 3

Схема этиопатогенеза бактериальной колонизации слизистой оболочки влагалища

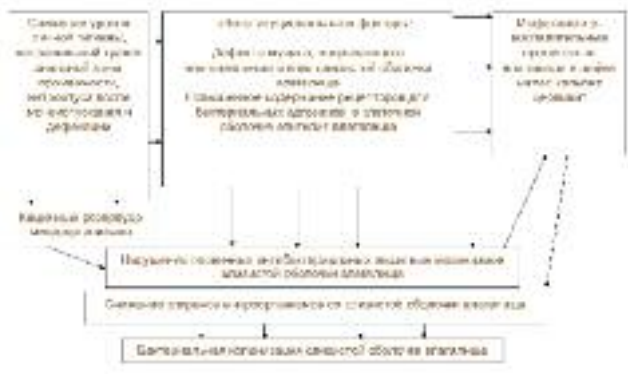
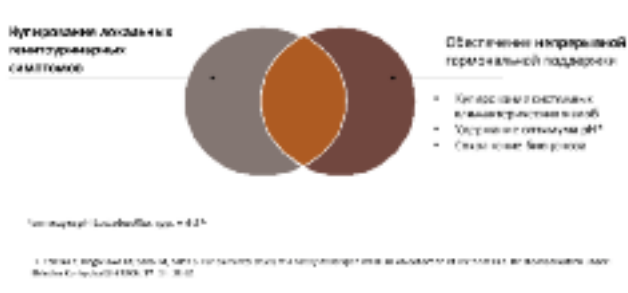


Рис. 4

Состояния мочевого тракта определяются комплексным воздействием. Системная МГТ – комплексный подход к решению проблемы ГУМС



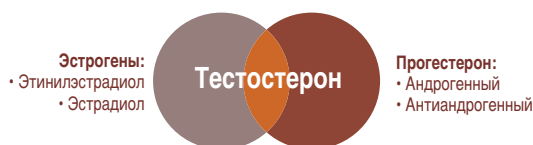
(приливами, эмоциональной нестабильностью, плохим сном, высокими рисками остеопоротических переломов), то следует обратить внимание на системную терапию. Если общих жалоб не отмечается либо ВВА – это позднеременное проявление климактерия, то локальная терапия становится разумным выбором. Однако своевременное назначение системных средств рационально не только с целью реализации терапевтических возможностей, но и для профилактики подобных нарушений.

Итак, для купирования локальных генитоуринарных симптомов эффективно использование системной менопаузальной гормональной терапии – МГТ (рис. 4). Так, согласно данным одного из исследований, при приеме препарата Анжелик® (комбинация дроспиренон/эстрадиол) наблюдалось снижение проявлений УГС (сухости, никтурии, поллакиурии). Даже ультранизкодозированные препараты могут быть эффективными для лечения ВВА, что было продемонстрировано на примере комбинации дроспиренон 0,25 мг/эстрадиол 0,5 мг (препарат Анжелик® Микро): прием препарата способствовал статистически значимому снижению влагалищного pH, выраженности сухости влагалища и раздражения слизистой вульвы/влагалища, улучшению показателей вагинального индекса созревания клеток эпителия и в 77,9% случаев – снижению проявлений диспареунии с 40,3 (исходно) до 18,2%. Препараты обладают благоприятным профилем переносимости и эффективности относительно системных проявлений климактерия, а также выраженными профилактическими эффектами в отношении кардиометаболических рисков. Как было показано в рандомизированных клинических исследованиях, системная гормональная терапия применяется для эффективного восстановления анатомии мочевого тракта, нормализации кислотности влагалища и лечения ВВА у пациенток с персистирующими вазомоторными симптомами, гипоестрогией и урогенитальными симптомами.

Рис. 5

Связь разных гормонов с проявлениями сексуальной функции у женщин	
Гормон	Действие
Тестостерон	Выраженность сексуального желания, а также инициация сексуальной активности
Эстрогены	Выраженность сексуального желания и возбуждение в условиях половой близости
Прогестерон	Сексуальная восприимчивость
Пролактин	Повышенное количество пролактина отрицательно коррелирует с выраженностью сексуального возбуждения при половых контактах

Компоненты КОК имеют значение



Brotto LA, Peltkau AJ, Labrie F, Basson R. Predictors of sexual desire disorders in women. J Sex Med 2011; 8 (3): 742–53.
 Ringa F, Ditter K, Laborde C, Bajos N. Women's sexuality: from aging to social representations. J Sex Med 2013; 10: 2399–408.
 Stovall DW, Scriver J, Clayton AH et al. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome. J Sex Med 2012; 9: 224–30.

Рис. 6

Эстрадиол в сотни раз слабее действует на синтез белков в печени, чем этинилэстрадиол

Сравнение влияния этинилэстрадиола и эстрадиола на синтез белков в печени (влияние эстрадиола принято за 1)

Параметры	Эстрадиол	Этинилэстрадиол	Функция	Эффект
ГСПГ	1	500	Связывание свободного тестостерона	Снижение уровня свободного тестостерона
ЛПВП	1	400	Антиатерогенная фракция	Атерогенез при низком значении
Ангиотензин	1	350	Компонент ренин-ангиотензиновой системы	Вазоконстрикция, фактор риска артериальной гипертензии

Примечание. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013; 27: 13–24.
 Maschak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. Am J Obstet Gynecol 1982; 114: 511–8.
 Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. Maturitas 1990; 12 (3): 171–97.

С докладом «Женское либидо и гормональная контрацепция – мифы и реальность» выступила Галина Борисовна Дикке – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета последипломного образования медицинских работников ФГАОУ ВО РУДН. Говоря о сексуальности, лектор затронула тему контрацепции.

При подборе КОК специалисту важно пройти все 5 этапов консультирования: тщательно собрать анамнез, дать пациентке объективную информацию о всех существующих и подходящих ей методах контрацепции, выбрать один и оценить риск приема, научить женщину пользоваться выбранным контрацептивом и оказать дальнейшую помощь. Однако к отказу от приема КОК могут привести следующие причины: увеличение массы тела, нарушение

режима приема, онкофобия, побочные эффекты, снижение либидо. Действительно, в 15–17% прием КОК ассоциируется с нарушением сексуальной функции (в частности, возникновением желания и возбуждения). В результате этого женщины могут прекратить принимать КОК – так самостоятельно поступают 87%.

Известно, что КОК опосредованно положительно влияют на женскую сексуальность, способствуя улучшению внешности и, следовательно, самооценки, снижению частоты диспареунии, уменьшению риска нежеланной беременности, интенсивности тазовой боли, объема менструальной кровопотери. Согласно данным метаанализа, проведенного в 2013 г. и включавшего 36 исследований, большинство КОК не оказывает влияния на либидо (85% пользовательниц КОК сообщили об увеличении или отсутствии изменений в сексуальных желаниях). 15% пользовательниц КОК также сообщили о снижении либидо, что может быть связано с дефицитом тестостерона (рис. 5): КОК с более высокой дозой этинилэстрадиола (30 мкг) связан с повышением глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и, соответственно, с более низким уровнем тестостерона.

При сравнении действия эстрадиола и этинилэстрадиола на синтез белков в печени (рис. 6) оказалось, что эффективность этинилэстрадиола в сотни раз сильнее, что дает основание сделать выбор в пользу натуральных эстрогенов. Кроме того, эстриол, образующийся в результате метаболизма эстрадиола, благоприятно влияет на рецепторы в слизистых оболочках уретры, мочевого пузыря, матки и влагалища: стимулирует созревание эпителия, регулирует иннервацию и кровоснабжение влагалища, препятствует развитию атрофии и способствует полноценной регенерации клеток, благодаря улучшению продукции гликогена делает внутривлагалищную среду более кислой, что способствует активному росту лактофлоры. Оптимальным становится сочетание в одном контрацептиве эстрадиола валерата и диеногеста (препарат Клайра®), который не обладает антиэстрогенным эффектом и не препятствует действию эстрогена.

Согласно результатам международного рандомизированного двойного слепого исследования у женщин с КОК-ассоциированной сексуальной дисфункцией, препарат Клайра® продемонстрировал достоверное повышение либидо и возбуждения у исследуемых пациенток при переключении с других КОК. Кроме того, препарат способствовал улучшению всех параметров сексуальной функции и к 6-му циклу приема продемонстрировал улучшение состояния влагалища (согласно опроснику симптомов атрофии).

Интересным оказался вопрос цикличности сексуальной жизни при приеме КОК. Известно, что в разные фазы естественного цикла сексуальное поведение не одинаково: так, прогрессивное повышение желания, возбуждения, оргазма, удовлетворения обнаружено в постменструальную и фолликулярные фазы (на 2 и 7-й день цикла соответственно), пик достигается в районе 14-го дня цикла. Далее в лютеиновую и предменструальную фазы происходит спад. Результаты наблюдательного исследования с участием женщин, принимавших комбинацию эстрадиола валерата/диеногеста, показали, что желание и возбуждение достигали пика на 7-й день цикла и были сходны с таковыми при естественном цикле на 14-й день. Это может быть связано с многофазным режимом приема КОК, который приложен к естественному менструальному циклу. Кроме того, участницы, предъявлявшие жалобы на диспареунию до приема комбинации эстрадиола валерата/диеногеста, сообщили о снижении этих симптомов к 3 и 6-му циклам лечения. Женщины отметили улучшение общего состояния здоровья. Кроме того, уровень ГСПГ повысился меньше, чем при приеме других монофазных и трехфазных КОК.

Подводя итог выступления, профессор Г.Б.Дикке резюмировала причины улучшения качества сексуальной жизни при приеме препарата Клайра®, это минимальное влияние эстрадиола и диеногеста, связывающегося в основном с альбуминами, на синтез ГСПГ; улучшение дифференци-

ции многослойного плоского эпителия генитального тракта; усиление кровоснабжения и иннервации слизистой, приводящее к улучшению ощущений при коитусе; поддержание циклической сексуальной активности благодаря многофазному режиму приема; исчезновение симптомов, связанных с безгормональным промежутком; уверенность в надежной контрацепции. Последнее мнение подтверждает проспективное наблюдательное исследование INAS-SCORE с участием более 50 тыс. женщин. Эстрадиола валерат/диеногест продемонстрировал более высокий контрацептивный эффект при типичном использовании по сравнению с другими КОК, что может быть связано с наличием пролонгированной эстрогеновой фазы и укороченным безгормональным промежутком. Кроме того, препарат Клайра® может стать препаратом выбора у пациен-

ток, прекративших прием КОК с 21/7-дневным режимом при плохой переносимости (приступы головной и тазовой боли как симптомы безгормонального промежутка). Женщины, принимавшие препарат Клайра®, отметили более высокий уровень удовлетворенности приемом препарата (по сравнению с прогестинными оральными контрацептивами) вне зависимости от возраста.

Таким образом, важность и актуальность коррекции и профилактики сексуальных нарушений очевидна. При надлежащем консультировании, с учетом многофакторности сексуальности, применение гормональной контрацепции может повысить качество жизни, в том числе и сексуальной: прием КОК, содержащих эстроген, идентичный натуральному, повышает вероятность отсутствия на нее негативного влияния.

Эффективность внутриматочного введения аутологичных моноклеарных клеток периферической крови перед переносом эмбриона у пациенток с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Т.С.Амян[✉], С.Г.Перминова, Л.В.Кречетова, В.В.Вторушина

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 – оценить эффективность внутриматочного введения аутологичных моноклеарных клеток периферической крови (МКПК) перед переносом эмбриона у пациенток с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Материал и методы. В исследование включены 129 пациенток с повторными неудачами имплантации в программе экстракорпорального оплодотворения: 1-я группа – 42 женщины, которым перед переносом эмбриона проводилось внутриматочное введение аутологичных МКПК, активированных хорионическим гонадотропином человека – ХГЧ (Прегнил 500 МЕ); 2-я группа – 42 пациентки, которым проводилось внутриматочное введение аутологичных МКПК без активации ХГЧ, 3-я группа (плацебо) – 45 участниц, которым проводилось внутриматочное введение физиологического раствора.

Результаты. В группе пациенток с внутриматочным введением МКПК, активированными ХГЧ, частота положительного анализа крови на ХГЧ, имплантации и наступления клинической беременности была значимо выше по сравнению с аналогичными показателями в группе пациенток с внутриматочным введением МКПК без активации ХГЧ и в группе плацебо как в стимулированном, так и в криоцикле ($p \leq 0,05$).

Заключение. Внутриматочное введение аутологичных МКПК перед переносом эмбриона в программе экстракорпорального оплодотворения/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку) повышает эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе.

Ключевые слова: повторные неудачи имплантации, внутриматочное введение, аутологичные моноклеарные клетки периферической крови, хорионический гонадотропин человека.

[✉]amyantanya@rambler.ru

Для цитирования: Амян Т.С., Перминова С.Г., Кречетова Л.В., Вторушина В.В. Эффективность внутриматочного введения аутологичных моноклеарных клеток периферической крови перед переносом эмбриона у пациенток с повторными неудачами имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2018; 20 (2): 28–33. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.28-33

Efficacy of intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells prior to embryo transfer in patients with recurrent implantation failures in assisted reproductive technology programmes

T.S.Amyan[✉], S.G.Perminova, L.V.Krechetova, V.V.Vtorushina

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

Study objective. To evaluate the efficacy of intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells (PBMC) prior to embryo transfer in patients with recurrent implantation failures in IVF program.

Materials and methods. The study enrolled 129 patients with recurrent implantation failures in an IVF programme. Group 1 – 42 patients who had intrauterine administration of autologous PBMC activated with hCG (Pregnyl 500 IU). Group 2 – 42 patients who had intrauterine administration of autologous PBMC without hCG activation. Group 3 (placebo) – 45 patients who had intrauterine administration of saline.

Study results. In the hCG-activated PBMC group, the rates of positive blood hCG tests, implantation, and clinical pregnancy were significantly higher than the respective rates in the non-activated PBMC group and in the placebo group, both in a stimulated cycle and in an FET cycle ($p \leq 0,05$).

Conclusion. Intrauterine administration of autologous PBMC prior to embryo transfer in an IVF/ICSI programme increases the efficacy of IVF program in patients with a history of recurrent implantation failures.

Key words: recurrent implantation failures, intrauterine administration, autologous peripheral blood mononuclear cells, hCG.

[✉]amyantanya@rambler.ru

For citation: Amyan T.S., Perminova S.G., Krechetova L.V., Vtorushina V.V. Efficacy of intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells prior to embryo transfer in patients with recurrent implantation failures in assisted reproductive technology programmes. Gynecology. 2018; 20 (2): 28–33. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.28-33

Несмотря на несомненные достижения в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), частота повторных неудач имплантации продолжает оставаться высокой и достигает 50–75% [1]. Повторные неудачи имплантации (repeated implantation failure – RIF) – серьезная проблема, решению которой посвящено большое количество как клинических, так и фундаментальных исследований в области репродукции человека. Молекулярные и иммунологические аспекты неудач имплантации находятся в фокусе научных исследований последних лет. Некоторые аспекты иммунных взаимоотно-

шений матери и эмбриона до сих пор остаются неизвестными, несмотря на то что последние достижения в области молекулярной биологии позволили выявить некоторые иммунологические параметры, определяющие взаимосвязь между иммунными нарушениями матери и плода во время имплантации. Имплантация – сложный многоступенчатый процесс, регулируемый как системными, так и локальными факторами.

Как известно, успешное наступление и прогрессирование беременности ассоциировано с преимущественным профилем Th2-цитокинов (LIF, интерлейкины – ИЛ-1,

ИЛ-8, ИЛ-11, L-4 и ИЛ-10), а преобладание Th1-цитокинов (интерферон γ , ИЛ-2 и фактор некроза опухоли α , ИЛ-1, ИЛ-6) неблагоприятно для наступления беременности [2, 3]. Большое значение имеют Т-регуляторные клетки, фенотипически определяющиеся как CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, которые модулируют иммунологическое микроокружение эндометрия, необходимое для имплантации [4].

В последнее время появились данные о том, что локальные иммунные клетки вносят существенный вклад в имплантацию эмбриона. Так, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), к которым относятся Т-, В-лимфоциты и моноциты, индуцируют образование ряда цитокинов, таких как ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли α , позитивно влияющих на рецептивность эндометрия. Более того, они инициируют и контролируют инвазию трофобласта и регулируют иммунную толерантность к эмбриону во время имплантации [5].

В настоящее время отсутствует единая точка зрения на необходимость проведения иммунологических исследований и назначения различных видов иммунотерапии у женщин с повторными неудачами имплантации. Обсуждается целесообразность проведения иммунизации отцовскими лимфоцитами, внутривенного введения иммуноглобулина, терапии интралипидом, а также локального повреждения эндометрия [6, 7].

Одним из методов иммунокоррекции при повторных неудачах имплантации является внутриматочное введение аутологических мононуклеарных клеток перед переносом эмбриона в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Роль периферических мононуклеарных клеток в обеспечении рецептивности эндометрия обсуждается с тех пор, как было показано, что клетки селезенки беременных мышей могут регулировать рецептивность эндометрия [7], а МКПК, введенные в полость матки перед переносом эмбриона, повышают вероятность имплантации [8]. Также показано, что МКПК, полученные от женщин с беременностью ранних сроков, могут индуцировать продукцию прогестерона [9] и усиливать инвазию трофобласта эмбрионов мышей *in vitro* [10]. Прямое влияние МКПК на имплантацию впервые изучили S.Yoshioka и соавт. в 2006 г. и показали, что внутриматочное введение аутологических МКПК перед переносом эмбрионов, которые культивировали с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) в течение 48 ч, значительно повышало частоту имплантации, клинической беременности и родов у пациенток с повторными неудачами имплантации в программе ЭКО [2]. Позднее было показано, что внутриматочное введение МКПК повышает частоту имплантации в криоциклах как на фоне подготовки эндометрия препаратами эстрогенов и прогестерона, так и в естественном цикле у женщин, имеющих до 3 неудач имплантации в анамнезе [11]. Подобный подход применяли также на животных, и было выявлено повышение частоты имплантации у мышей с предшествующими неудачами имплантации [12]. Более поздние исследования также продемонстрировали положительные эффекты внутриматочного введения ХГЧ и аутологических МКПК, активированных ХГЧ, перед переносом эмбрионов у пациенток с 2 и более неудачами имплантации [6]. Однако в исследованиях A.Santibañez (2014 г.) [13] и M.Volovsky (2018 г.) [14] не выявлено позитивного эффекта внутриматочного введения аутологических МКПК перед переносом эмбриона на исходы программ ВРТ у женщин с повторными неудачами имплантации в анамнезе [13, 14].

Целью исследования явилась оценка эффективности программ ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку) при использовании внутриматочного введения аутологических МКПК как активированных ХГЧ, так и МКПК без активации ХГЧ перед переносом эмбриона в стимулированном и криоцикле у пациенток с повторными неудачами имплантации.

Материал и методы

В исследование были включены 129 пациенток: 1-ю группу составили 42 женщины, которым перед переносом эмбриона проводилось внутриматочное введение аутологических МКПК, активированных ХГЧ (Прегнил 500 МЕ);

2-ю – 42 пациентки, которым перед переносом эмбриона проводилось внутриматочное введение аутологических МКПК без активации ХГЧ; 3-ю (плацебо) составили 45 участниц, которым перед переносом эмбриона проводилось внутриматочное введение физиологического раствора. Исходя из различных протоколов ВРТ (стимулированный и криоцикл) было выделено по 2 подгруппы в каждой из 3 групп: 1а (n=17) – пациентки группы МКПК+ХГЧ в стимулированном цикле; 1б (n=25) – пациентки группы МКПК+ХГЧ в криоцикле; 2а (n=21) – пациентки группы МКПК в стимулированном цикле и 2б (n=21) – пациентки группы МКПК в криоцикле; 3а (n=22) – пациентки группы плацебо в стимулированном цикле и 3б (n=22) – пациентки группы плацебо в криоцикле.

Критериями включения в исследуемые группы явились: возраст пациенток 37 лет и менее, неудачные попытки ЭКО как минимум в 3 стимулированных или криоциклах при условии переноса эмбрионов хорошего качества.

Критериями невключения в группы явились: хромосомные аномалии супругов, выраженная патозооспермия у партнера, хронический эндометрит, верифицированный при гистологическом исследовании, толщина эндометрия менее 7 мм, врожденные аномалии матки, миома матки 3 см и более, наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) III–IV стадии; гидросальпинкс с одной или обеих сторон, синдром поликистозных яичников, «бедный ответ» яичников на гонадотропную стимуляцию, наличие системных аутоиммунных заболеваний.

Методы

Пациенткам проводили полное клинико-лабораторное обследование в соответствии с Приказом Минздрава России от 30.08.2012 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Программу ЭКО проводили в протоколе с антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ). Со 2–3-го дня менструального цикла начинали стимуляцию суперовуляции препаратами рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона или человеческого менопаузального гонадотропина. При достижении фолликулами диаметра 14 мм для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона пациенткам вводили антГнРГ (цетрореликс 0,25 мг) до дня введения триггера овуляции включительно. При наличии не менее 3 фолликулов диаметром 18 мм назначали триггер овуляции (ХГЧ в дозе 10 000 МЕ) за 35–36 ч до проведения трансвагинальной пункции яичников, которую производили в асептических условиях под кратковременным внутривенным наркозом посредством вакуумной аспирации фолликулов под трансвагинальным ультразвуковым мониторингом. Учитывая безуспешные попытки ЭКО в анамнезе, оплодотворение выполнялось методом ИКСИ. Оценку качества полученных эмбрионов осуществляли по морфологическим критериям в соответствии с классификацией, принятой Istanbul consensus workshop on embryo assessment (ESHRE, 2011; «модифицированная» классификация D.Gardner) [15].

Перенос эмбрионов в полость матки производили на 5-е сутки культивирования под контролем ультразвукового исследования (УЗИ). Число переносимых эмбрионов не превышало 2. Для поддержки лютеиновой фазы использовали микронизированный прогестерон со следующего дня после трансвагинальной пункции яичников в дозе 600 мг/сут вагинально.

Проведение криоцикла осуществляли на фоне подготовки эндометрия с использованием препаратов эстрогенов и микронизированного прогестерона под контролем УЗИ. Перенос размороженных после витрификации эмбрионов на стадии бластоцисты в полость матки выполняли на 5-е сутки от начала приема прогестерона под ультразвуковым контролем.

Для получения фракции МКПК забор крови у пациенток в стимулированном цикле осуществлялся натошак из локтевой вены в день трансвагинальной пункции, у пациенток в криоцикле – в день начала приема препаратов микронизированного прогестерона. Процедура выделения МКПК

Таблица 1. Клинико-анамнестические и лабораторные характеристики пациенток с бесплодием и повторными неудачами имплантации				
Параметры	1-я группа, МКПК+ХГЧ (n=42)	2-я группа, МКПК (n=42)	3-я группа, плацебо (n=45)	p
Возраст, лет (Me, L–H)	34 (30–35)	32 (30–35)	34 (31–36)	$p_1=0,478$ $p_2=0,215$ $p_3=0,408$
Длительность бесплодия, М±m	6 (3–14) 6,0±0,3	5 (3–10) 5,0±0,2	5 (3–12) 5,0±0,2	$p_1=0,072$ $p_2=0,905$ $p_3=0,065$
Характер бесплодия				
Первичное	28 (66,7%)	26 (61,9%)	26 (57,8%)	$p_1=0,478$ $p_2=0,215$ $p_3=0,408$
Вторичное	14 (33,3%)	16 (38,1%)	19 (42,2%)	$p_1=0,455$ $p_2=0,653$ $p_3=0,743$
Фактор бесплодия				
Трубно-перитонеальный	18 (42,9%)	19 (45,2%)	13 (28,9%)	$p_1=0,623$ $p_2=0,240$ $p_3=0,531$
Мужской	24 (57,2%)	22 (52,4%)	31 (68,9%)	$p_1=0,930$ $p_2=0,173$ $p_3=0,531$
НГЭ	4 (9,5%)	6 (14,3%)	0	$p_1=0,433$ $p_2=0,052$ $p_3=0,063$
Сочетанный фактор	10 (23,8%)	7 (16,7%)	7 (15,6%)	$p_1=0,516$ $p_2=0,854$ $p_3=0,394$
Бесплодие неясного генеза	8 (19%)	5 (11,9%)	7 (15,6%)	$p_1=0,455$ $p_2=0,653$ $p_3=0,743$
Количество неудачных попыток ЭКО				
2	14 (33,3%)	12 (28,6%)	7 (15,6%)	$p_1=0,930$ $p_2=0,173$ $p_3=0,531$
3–4	27 (64,3%)	28 (66,7%)	31 (68,9%)	$p_1=0,516$ $p_2=0,854$ $p_3=0,394$
5 и более	1 (2,4%)	2 (4,8%)	2 (4,4%)	$p_1=0,255$ $p_2=0,165$ $p_3=0,590$
Перенесено эмбрионов, М±m	1,85±0,038	1,83±0,035	1,83±0,035	$p_1=0,247$ $p_2=0,792$ $p_3=0,549$
Перенесено эмбрионов хорошего качества, М±m	1,04±0,08	0,8±0,07	0,8±0,07	$p_1=0,062$ $p_2=0,967$ $p_3=0,074$
Примечание. Показатели представлены в виде М±m, Me (L–H), где М – среднее значение, m – ошибка среднего, Me – медиана, L – 25 (нижний) квартиль, H – 75 (верхний) квартиль; здесь и далее в табл. 2, 3: p – частота встречаемости, p_1 – сравнение частот встречаемости признаков в 1 и 2-й группах, p_2 – сравнение частот встречаемости признаков во 2 и 3-й группах, p_3 – сравнение частот встречаемости признаков в 1 и 3-й группах.				

осуществлялась в стерильные пробирки общим объемом 18 мл, содержащие в качестве консерванта гепарин (вакутейнер Sarstedt Monovette LH/9мл) в соответствии с протоколом «Проведение иммунотерапии с помощью внутриматочного введения аутологичных мононуклеарных клеток», утвержденным на ученом совете ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова».

Эффективность программы оценивали путем исследования концентрации β ХГЧ в сыворотке крови через 12–14 дней после переноса эмбриона. При β ХГЧ ≥ 20 МЕ/л констатировали положительный результат. При условии положительного β ХГЧ осуществляли УЗИ через 21 день после переноса эмбриона. Частоту имплантации оценивали как отношение числа перенесенных эмбрионов к числу плодных яиц по данному УЗИ. Клиническую беременность диагностировали при наличии живого эмбриона по данным УЗИ через 4–5 нед после переноса эмбриона.

Для статистической обработки результатов исследования использовался Statistical Package for Social Sciences (SPSS v21.0). Все полученные в исследовании количественные анамнестические, клинические, инструментальные и лабо-

раторные данные были обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), ошибка среднего (m), медиана (Me), для качественных данных – частоты (%). При нормальном характере распределения данных результаты представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего (M $\pm$ m). Для сравнения частот встречаемости признаков в анализируемых группах использовался критерий χ^2 с поправкой на непрерывность. Разница в менее 0,05 считалась существенной.

Результаты

Мы провели анализ клинико-анамнестических и лабораторных характеристик пациенток с повторными неудачами ВРТ, включенных в исследование (табл. 1).

Медиана возраста женщин, включенных в исследование, в 1-й группе составила 34 года (интерквартильный интервал 30–35 лет), во 2-й – 32 года (интерквартильный интервал 30–35 лет), в 3-й – 34 года (интерквартильный интервал 31–36 лет). Анализ менструальной функции пациенток исследуемых групп показал, что возраст менархе

в 3 группах был в пределах от 10 до 18 лет ($13,0 \pm 0,1$), продолжительность менструального цикла в среднем составила в 1-й группе – $30,1 \pm 0,3$ дня, во 2-й – $29,0 \pm 0,3$, 3-й – $32,0 \pm 0,7$ ($p > 0,05$). Нарушений становления и характера менструального цикла среди обследованных женщин выявлено не было. Статистически значимых различий по всем перечисленным показателям в 3 исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$).

Длительность бесплодия колебалась от 3 до 14 лет и в среднем составила в 1-й группе $6,0 \pm 0,3$ года, во 2 и 3-й – $5,0 \pm 0,2$. Первичное бесплодие было выявлено у 28 (66,7%) пациенток 1-й группы, 26 (61,9%) женщин 2-й группы и 26 (57,8%) – 3-й. Вторичное – у 14 (33,3%), 16 (38,1%), 19 (42,2%) пациенток 3 групп соответственно ($p > 0,05$). Значимых различий в распределении факторов бесплодия среди пациенток исследуемых групп не выявлено. Бесплодие было обусловлено трубно-перитонеальным фактором у 18 (42,9%) женщин 1-й группы, 19 (45,2%) – 2-й и 13 (28,9%) – 3-й ($p > 0,05$). Мужской фактор был выявлен у 24 (57,2%), 22 (52,4%) и 31 (68,9%) пациентки 3 групп соответственно, характеризовался умеренными нарушениями сперматогенеза, которые наиболее часто проявлялись в виде астенозооспермии 1–2-й степени (49,8%) и астеноотератозооспермии 1–2-й степени (26,9%). НГЭ I–II стадии диагностирован у 10 пациенток: в 9,5 и 14,3% случаев в 1 и 2-й группе соответственно. Сочетание факторов наблюдалось у 24 (18%) женщин. Идиопатическое бесплодие отмечено у 28 (17,6%) пациенток.

Число безуспешных попыток ЭКО в анамнезе было сопоставимо в 3 группах, в том числе в 1-й 2 неудачи имели 14 (33,3%) пациенток, 3 или 4 неудачи – 27 (64,3%) и 5 неудач – у 1 (2,4%) пациентки. Среди пациенток 2-й группы 2 неудачи имели 12 (28,6%), 3 или 4 – 28 (66,7%) и более 5 – 2 (4,8%) пациентки. Среди участниц 3-й группы 2 неудачи имели 7 (15,6%) пациенток, 3 или 4 – 31 (68,9%) и 5 неудач – 2 (4,4%) пациентки ($p > 0,05$).

Параметры овариального резерва у пациенток 3 групп на момент вступления в программу ЭКО находились в пределах нормативных значений, статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено – уровни антимюллера гормона были сопоставимы в 3 группах (медиана 2,4, 2,1 и 2,0 МЕ/л; $p_1 = 0,154$, $p_2 = 0,143$, $p_3 = 0,539$).

Таким образом, анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных показал, что исследуемые пациентки с повторными неудачами имплантации находились в репродуктивном возрасте, имели овуляторный характер менструального цикла, а также сопоставимые факторы бесплодия и показатели овариального резерва.

Анализ эмбриологических показателей продемонстрировал отсутствие существенных различий в количестве перенесенных эмбрионов ($1,85 \pm 0,038$, $1,83 \pm 0,035$, $1,83 \pm 0,035$; $p_1 = 0,247$, $p_2 = 0,792$, $p_3 = 0,549$) и количестве эмбрионов хорошего качества ($1,04 \pm 0,08$, $0,8 \pm 0,07$, $0,8 \pm 0,07$; $p_1 = 0,062$, $p_2 = 0,967$, $p_3 = 0,074$).

Мы провели сравнительную оценку исходов программ ВРТ при проведении внутриматочного введения аутологичных моноклеарных клеток как активированных ХГЧ, так и без активации перед переносом эмбриона в стимулированном и криоцикле у пациенток с повторными неудачами имплантации. Результаты представлены в табл. 2, 3.

Как видно из данных табл. 2, в стимулированном цикле частота положительного анализа крови на βХГЧ, имплантации и наступления клинической беременности была существенно выше в группе пациенток, которым проводили внутриматочное введение МКПК как активированных ХГЧ, так и в группе женщин с МКПК без активации ХГЧ в сравнении с аналогичными показателями в группе плацебо (35,3 и 9,1%, $p_3 = 0,034$; 29,4 и 9,1%, $p_3 = 0,009$; 33,3 и 7,6%, $p_3 = 0,001$; 33,3 и 9,1%; $p_2 = 0,006$; 23,8 и 9,1%, $p_2 = 0,035$; 28,6 и 7,6%, $p_2 = 0,01$). При этом в группе пациенток с МКПК, активированных ХГЧ, частота анализируемых показателей была выше по сравнению с группой МКПК без активации ХГЧ, однако статистически значимых отличий не зафиксировано (35,3 и 33,3%, $p_1 = 0,988$; 29,4 и 23,8%, $p_1 = 0,956$; 33,3 и 28,6%, $p_1 = 0,873$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика исходов программы ВРТ при проведении внутриматочного введения аутологичных мононуклеарных клеток перед переносом эмбриона в стимулированном цикле у пациенток с повторными неудачами имплантации				
Параметры	Группа 1а, МКПК+ХГЧ (n=17)	Группа 2а, МКПК (n=21)	Группа 3а, плацебо (n=22)	p
Положительный анализ крови на βХГЧ	6 (35,3%)	7 (33,3%)	2 (9,1%)	$p_1=0,988$ $p_2=0,006^*$ $p_3=0,034^*$
Частота клинической беременности	5 (29,4%)	5 (23,8%)	1 (4,5%)	$p_1=0,956$ $p_2=0,035^*$ $p_3=0,009^*$
Частота имплантации	33,3%	28,6%	7,7%	$p_1=0,873$ $p_2=0,01^*$ $p_3=0,001^*$

*Здесь и в табл. 3: показатель, достоверно отличающийся в исследуемых группах.

Таблица 3. Сравнительная характеристика исходов программы ВРТ при проведении внутриматочного введения аутологичных мононуклеарных клеток перед переносом эмбриона в криоцикле у пациенток с повторными неудачами имплантации				
Параметры	Группа 1б, МКПК+ХГЧ (n=25)	Группа 2б, МКПК (n=21)	Группа 3б, плацебо (n=23)	p
Положительный анализ крови на βХГЧ	10 (40%)	8 (38,1%)	6 (25%)	$p_1=0,597$ $p_2=0,006^*$ $p_3=0,001^*$
Частота клинической беременности	8 (36%)	7 (33,3%)	5 (20,8%)	$p_1=0,595$ $p_2=0,025^*$ $p_3=0,005^*$
Частота имплантации	35,4%	30,3%	9,8%	$p_1=0,134$ $p_2=0,026^*$ $p_3=0,034^*$

В криоцикле частота положительного анализа крови на βХГЧ, клинической беременности и имплантации в группе пациенток с МКПК, активированными ХГЧ, была выше по сравнению с аналогичными показателями в группе МКПК без активации и группе плацебо (40 и 25%, $p_1=0,046$; 36 и 20,8%, $p_1=0,014$; 35,4 и 17,3%, $p_1=0,001$; 38,1 и 25%, $p_2=0,001$; 33,3 и 20,8%, $p_3=0,005$; 30,3 и 17,3%, $p_3=0,034$). При этом в группе пациенток с МКПК, активированными ХГЧ, частота анализируемых показателей была выше по сравнению с группой женщин с МКПК без активации ХГЧ, однако достоверно значимых отличий не зафиксировано (40 и 38,1%, $p_1=0,597$; 36 и 33,3%, $p_1=0,595$; 35,4 и 30,3%, $p_1=0,134$); см. табл. 3.

Обсуждение полученных результатов

В литературе существует много противоречивых данных по значимости различных иммунологических исследований и различных видов иммунотерапии у женщин с RIF [13] [3]. Внутриматочное введение аутологичных мононуклеарных клеток периферической крови перед переносом эмбрионов является одним из новых методов иммунотерапии при RIF.

В данном исследовании мы оценивали эффективность внутриматочного введения аутологичных МКПК как активированных ХГЧ, так и МКПК без активации перед переносом эмбриона в стимулированном и криоцикле у пациенток с повторными неудачами имплантации. Полученные данные продемонстрировали значимое повышение частоты наступления клинической беременности и частоты имплантации в группе пациенток с проведением внутриматочного введения МКПК, активированных ХГЧ, перед переносом эмбриона у пациенток с повторными неудачами имплантации как в стимулированном, так и криоцикле по сравнению с группой плацебо.

Обсуждается несколько механизмов действия МКПК. Во-первых, МКПК могут индуцировать дифференциацию эндометрия, что повышает вероятность имплантации эмбриона. Во-вторых, хотя МКПК и являются аутологичными клетками, они индуцируют асептические воспалительские реакции в полости матки in vivo [10]. В-третьих, МКПК способны секретировать протеазы, которые эффективно влияют на функцию и структуру поверхностных молекул, экспрессируемых на люминальных эпителиальных клетках эндометрия [16]. ХГЧ потенцирует эти множественные эффекты, непосредственно участвуя в регуляции имплантации эмбриона. ХГЧ – это основной эмбриональный сиг-

нал, стимулирующий секрецию цитокинов и хемокинов в МКПК, таких как LIF и ИЛ-1, матриксная металлопротеиназа 2, матриксная металлопротеиназа 9 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), способствующих инвазии трофобласта [17]. Следовательно, можно предположить, что МКПК, активированные ХГЧ, повышают частоту имплантации и частоту наступления клинической беременности за счет создания адекватного баланса цитокинов Th2/Th1 и адекватного уровня и функции Т-регуляторных клеток, создавая благоприятное иммунное микроокружение для имплантации эмбриона.

В результате проведения сравнительной оценки эффективности данного метода иммунотерапии в зависимости от типа протокола ВРТ было выявлено, что частота наступления клинической беременности и имплантации была выше в криоцикле по сравнению с аналогичными показателями в стимулированном цикле, что согласуется с данными литературы о снижении частоты клинической беременности в стимулированных циклах по сравнению с криоциклами [18].

Действительно, в стимулированных циклах эндометрий подвергается влиянию высоких уровней гормонов вследствие гонадотропной стимуляции, что может приводить к нарушению созревания эндометрия, негативно влияя на его рецептивность [14, 19]. В криоциклах в отличие от стимулированных циклов эндометрий не подвергается повышенным гормональным нагрузкам вследствие стимуляции суперовуляции, поэтому в них создаются более оптимальные условия для имплантации, приближенные к естественному циклу [20].

Таким образом, проведение внутриматочного введения аутологичных МКПК, активированных ХГЧ, перед переносом эмбриона в стимулированных и криоциклах повышает частоту имплантации и наступления клинической беременности у пациенток с повторными неудачами имплантации в анамнезе. Полученные данные позволяют рекомендовать проведение этого метода иммунотерапии у пациенток с повторными неудачами в программах ВРТ.

Литература/References

1. Zeyneloglu HB, Onalan G. Remedies for recurrent implantation failure. *Semin Reprod Med* 2014; 32: 297–305.
2. Yoshinaga K. Review of factors essential for blastocyst implantation for their modulating effects on the maternal immune system. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19, 161–9.

3. Huang P. Effects of intrauterine perfusion of human chorionic gonadotropin in women with different implantation failure numbers. *Am J Reprod Immunol* 2018; 79 (2).
4. Stephenson M, Fluker M. Treatment of repeated unexplained in vitro fertilization failure with intravenous immunoglobulin: a randomized, placebo-controlled Canadian trial. *Fertil Steril* 2000; 74 (6): 1108–13.
5. Yu N, Yang J, Guo Y et al. Intrauterine administration of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) improves endometrial receptivity with embryonic implantation dysfunction. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71: 24–33.
6. Simon A, Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril* 2012; 97 (5): 1039–43.
7. Makrigiannakis A, Benkhalifa M, Vrekoussis T et al. Gurgan: repeated implantation failure: a new potential treatment option. *Eur J Clin Invest* 2011; 45: 380–4.
8. Takabatake K, Fujiwara H, Goto Y et al. Splenocytes in early pregnancy promote embryo implantation by regulating endometrial differentiation in mice. *Hum Reprod* 1997; 12: 2102–7.
9. Nakayama T, Fujiwara H, Maeda M et al. Human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in early pregnancy promote embryo invasion in vitro: bCG enhances the effects of PBMC. *Hum Reprod* 2002; 17: 207–12.
10. Lea RG, Sandra O. Immunoendocrine aspects of endometrial function and implantation. *Reproduction* 2007; 134: 389–404.
11. Yoshioka S, Fujiwara H, Nakayama T et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells promotes implantation rates in patients with repeated failure of IVF-embryo transfer. *Hum Reprod* 2006; 21: 3290–4.
12. Okitsu O, Kiyokawa M, Oda T et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells increases clinical pregnancy rates in frozen/thawed embryo transfer cycles of patients with repeated implantation failure. *J Reprod Immunol* 2011; 92: 82–7.
13. Santibañez A, García J, Pashkova O et al. Effect of intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer on clinical pregnancy rates from in vitro fertilisation cycles: a prospective study. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12 (1): 9.
14. Fujiwara H. Do circulating blood cells contribute to maternal tissue remodeling and embryo-maternal cross-talk around the implantation period? *Mol Hum Reprod* 2009; 15: 335–43.
15. Roque M, Lattes K, Serra S et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 99 (1): 156–62.
16. Hammer A. Immunological regulation of trophoblast invasion. *J Reprod Immunol* 2011; 90: 21–8.
17. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 601–10.
18. Imakawa K, Bai R, Fujiwara H, Kusama K. Conceptus implantation and placentation: molecules related to epithelial-mesenchymal transition, lymphocyte homing, endogenous retroviruses, and exosomes. *Reprod Med Biol* 2015; 14: 1–11.
19. Volovsky M, Healey M. Should intrauterine human chorionic gonadotropin infusions ever be used prior to embryo transfer? *Assist Reprod Genet* 2018; 35: 273–8. DOI: 10.1007/s10815-017-1049-5
20. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update* 2003; 9 (6): 515–22.
21. Haouzi D, Assou S, Mahmoud K et al. Gene expression profile of human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. *Hum Reprod* 2009; 24 (6): 1436–45.
22. Istanbul consensus workshop on embryo assessment (ESHRE, 2011).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Амян Татьяна Сергеевна – аспирант отделения сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова».

E-mail: amyantanya@rambler.ru

Перминова Светлана Григорьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГБУ «НМИЦ АПТ

им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: perisvet@list.ru

Кречетова Любовь Валентиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., зав. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: k_l_v_@mail.ru

Вторушина Валентина Валентиновна – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова».

E-mail: vtorushina@inbox.ru

Влияние курения на развитие поражений плаценты

А.И.Щеголев^{✉1,2}, У.Н.Туманова², О.Д.Мишнёв²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Приведен анализ данных литературы о влиянии курения на развитие поражений плаценты и осложнений беременности. В основе неблагоприятного действия курения на морфофункциональное состояние плаценты лежат выделяющиеся при курении токсические вещества. Нарушения развития плаценты отмечаются как при активном, так и при пассивном курении, при курении до беременности и во время нее. Курение и табачный дым способствуют более частому развитию выкидыша, хориоамнионита, нарушениям васкуляризации ворсин хориона, предлежания и отслойки плаценты, преждевременного разрыва плодных оболочек, что делает необходимым констатацию факта курения беременной в клиническом диагнозе. Вместе с тем курение относится к предотвратимым факторам риска развития осложнений беременности и плода.

Ключевые слова: курение, табак, беременность, плацента, предлежание плаценты, отслойка плаценты, преэклампсия, перинатальная смерть.

[✉]ashchegolev@oparina4.ru

Для цитирования: Щеголев А.И., Туманова У.Н., Мишнёв О.Д. Влияние курения на развитие поражений плаценты. Гинекология. 2018; 20 (2): 34–40.
DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.34-40

Effect of smoking on the development of placental lesions

A.I.Shchegolev^{✉1,2}, U.N.Tumanova¹, O.D.Mishnev²

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;

²N.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 literature data on the effect of smoking on the development of placental lesions and complications of pregnancy are analyzed. The adverse effect of smoking on the morphofunctional state of the placenta is based on toxic substances that are released during smoking. Disturbances in the development of the placenta are noted both with active smoking and with passive smoking, both with smoking before pregnancy and during it. Smoking and tobacco smoke contribute to the more frequent development of miscarriage, chorioamnionitis, impaired of vascularization of chorion villi, previa and placental abruption, premature rupture of the membranes. Therefore, it is necessary to state the fact of smoking a pregnant woman in a clinical diagnosis. At the same time, smoking refers to preventable risk factors for complications of pregnancy and fetus.

Key words: smoking, tobacco, pregnancy, placenta, placenta previa, abruptio placentae, preeclampsia, perinatal death.

[✉]ashchegolev@oparina4.ru

For citation: Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Mishnev O.D. Effect of smoking on the development of placental lesions. Gynecology. 2018; 20 (2): 34–40.
DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.34-40

Табакокурение относится к одной из наиболее распространенных вредных привычек, губительно влияющих на здоровье человека. Доказано, что курение является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обструктивных болезней легких, ряда злокачественных новообразований [1]. Цель настоящей работы – анализ данных литературы о влиянии курения на развитие поражений плаценты и осложнений беременности.

Считается, что в мире курят порядка 1 млрд мужчин и 250 млн женщин. Среди мужчин курение наиболее распространено в Восточной Европе и Азии, женщины чаще курят в странах Европы [2]. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний [3], в США курят 29% женщин репродуктивного возраста и 12,6% беременных. Среди курящих беременных 20,6% составляют американские индианки, 15,9% – белокожие, 9,4% – афроамериканки, 3,7% – латиноамериканки и 2,7% – азиатки. При этом 18% беременных женщин моложе 20 лет, 16,7% – в возрасте 20–24, 9,9% – 25–34 и 9,8% – старше 34 лет. Среди курящих беременных 20,9% женщин с образованием менее 12 лет, 16,7% – 12 лет и 5,1% – более 12 лет [3]. В Испании почти 25% женщин старше 16 лет являются курящими. В Канаде курят почти 1/3 женщин детородного возраста [4].

Считается, что среднее число курящих женщин среди всех беременных составляет порядка 13%, однако, по мнению S.Kilbane и соавт. [5], еще 14–20% – скрывают информацию о своем курении. Тем не менее, по данным American College of Obstetricians and Gynecologists [6], примерно 1/3 женщин были курящими на момент зачатия, из них порядка 20% прекратили курение после первого посещения врача. В Швейцарии в начале беременности курят 42%, до конца – 33%. В Австралии в I триместре курят 40% и до ро-

дов продолжают курить 33% женщин. В Чехии в начале беременности курят 24,3%, до конца – 18% женщин [7].

В Российской Федерации курящими являются порядка 60% мужчин и 30% женщин. При этом отмечается неуклонный рост числа курящих женщин. Так, с 1990 по 2004 г. доля курящих женщин увеличилась с 7,3 до 15%. Особенно высокие уровни распространенности курения отмечаются среди женщин, проживающих в городах: в Москве курят 28,7% женщин 25–64 лет, Архангельске – 23,2%, Мурманске – 29,6% [8].

Прискорбно, но исследования, проводившиеся в 14 странах мира с высоким уровнем потребления табака, свидетельствуют, что почти 1/2 женщин репродуктивного возраста сталкиваются с пассивным курением у себя дома [9]. При беременности также достаточно часто отмечается пассивное курение. В Пакистане частота пассивного курения во время беременности достигает 91,6%, Восточном Тиморе – 82,9%. Согласно исследованиям, проведенным в Оренбурге, установлено, что 28% беременных являлись активными курильщицами, а 58% подвергались пассивному курению при беременности. При этом 16% женщин подвергались воздействию вторичного табачного дыма на улице и 56% – у себя дома [10].

Табачный дым представляет собой весьма сложную и изменяющуюся смесь различных газообразных веществ и твердых частиц: в 1 мл³ дыма содержится от 100 до 1 тыс. различных частиц диаметром 0,1–1 мкм. Основным компонентом табака является никотин, который расценивается как вещество, вызывающее эйфорию и наркотическую зависимость и, соответственно, желание продолжать курение.

Под действием никотина повышаются уровень системного норадреналина и содержание дофамина в головном

Таблица 1. Концентрация котинина в крови (нг/мл) и моче (мг/г креатина) на разных сроках беременности у некурящих и активно и пассивно курящих (M±SD)

Беременные	Кровь	Моча
<i>I триместр</i>		
Некурящие	0,31±0,63	1,25±2,27
Активные курильщицы	0,87±1,53	6,10±16,14
Пассивные курильщицы	0,71±1,26	4,24±9,96
<i>II триместр</i>		
Некурящие	0,89±1,39	4,17±6,74
Активные курильщицы	2,14±2,46	8,04±10,10
Пассивные курильщицы	1,40±2,14	6,65±12,80
<i>Срочные роды</i>		
Некурящие	1,88±2,52	7,03±12,93
Активные курильщицы	3,18±3,43	24,18±60,96
Пассивные курильщицы	2,39±3,20	8,33±15,58

мозге. Действительно, в течение нескольких секунд после ингаляции никотин проникает через альвеолярно-капиллярные мембраны и доставляется в виде болюса к структурам головного мозга. У заядлого курильщика количество таких болюсов достигает 200–300 в сутки [11]. Для сравнения, у наркоманов кокаин вводится 5–15, а героин – 1–2 раза в день. Период полувыведения никотина составляет в среднем 2–2,5 ч, с 75% уменьшением его уровня через 6–8 ч после последней выкуренной сигареты [11].

Кроме никотина в сигаретном дыме было идентифицировано более 5 тыс. различных химических соединений, в том числе 73, которые, согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer), считаются канцерогенами [12].

В этой связи наибольшее количество исследований было посвящено изучению никотина, канцерогенов, полициклических ароматических углеводородов, включая бензапирен, нитрозаминов, окиси углерода, смолы, металлов (в частности, кадмия, свинца), а также фенола, акролеина, ацетальдегида, формальдегида [13]. Полициклические ароматические углеводороды и специфичные для табака N-нитрозамины расцениваются в качестве основных факторов развития рака легких, а смола и окись углерода – основных факторов сердечно-сосудистых заболеваний и хронических obstructивных болезней легких. Бензапирен инициирует и усиливает развитие атеросклероза [13].

Говоря о курении и табачном дыме, следует отметить, что процесс курения подразделяется на две фазы – активную (во время затяжки) и пассивную (между затяжками). Во время затяжки воздух втягивается внутрь сигареты через горящую зону, при этом формируется так называемый основной поток. В периоды между затяжками происходит естественная циркуляция воздуха вокруг зоны горения сигареты, направленная вверх и поддерживающая горение. Выделяющийся при этом дым называется вторичным, боковым или побочным. Соответственно, активное курение – это вдыхание курильщиком основного дыма, а пассивное курение – вдыхание окружающего дыма, выделяющегося между затяжками из тлеющей сигареты и выдыхаемого курильщиком.

По мнению Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения [12], некурящие пассивные курильщики подвергаются воздействию тех же канцерогенов, что и активные курильщики. Более того, хотя вдыхаемый при курении дым, боковой поток дыма и дым, вдыхаемый при пассивном курении, содержат в основном одни и те же компоненты, концентрация их в разных видах табачного дыма различается. Так, концентрация ряда канцерогенов в боковом дыме превышает таковую в основном дыме, вдыхаемом при курении: в побочном дыме по сравнению с вдыхаемым сигаретным дымом содержится в 7 раз больше никотина, в 5 раз – бензола, в 3 раза – смол и в 100 раз – канцерогенных нитрозоаминов [14]. Именно поэтому пассивное курение ведет к развитию

многих заболеваний и в первую очередь дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

В качестве основного биомаркера воздействия табачного дыма используется котинин, являющийся одним из метаболитов никотина. Котинин подобно никотину связывается с цетилхолиновыми рецепторами нейронов, проявляя ноотропный и антипсихотический эффект. Период полувыведения котинина составляет порядка 20 ч, при этом он обычно определяется в течение нескольких дней после курения. Примечательно, что курение сигарет с ментолом сопровождается более длительным периодом выведения котинина из организма в связи с конкурирующим эффектом метаболизирующих ферментов.

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют, что большинство веществ, образующихся при курении, способно проникать через плаценту. Примечательно, что никотин, проникая через плаценту, обнаруживается в циркулирующей крови плода и амниотической жидкости в концентрациях соответственно на 15 и 54% больше, чем в материнской крови [15].

Для оценки степени воздействия табачного дыма как у активных, так и пассивных курильщиков используют определение уровня котинина в моче (U-cotinine) [16]. Подобный тест считается более четкой количественной характеристикой влияния табачного дыма по сравнению с количеством выкуриваемых сигарет и стажем курения.

У некурящих и не подвергавшихся воздействию окружающего табачного дыма женщин концентрация котинина не превышала 3 нг/мг креатинина. Женщины, подвергавшиеся табачному дыму на работе, имели концентрацию котинина 5 нг/мг креатинина, а подвергавшиеся табачному дыму дома или в доме, и на работе – 10 нг/мг креатинина. У работниц же ресторанов концентрация котинина в моче достигала 12 нг/мг, а у работающих в пабах – 65 нг/мг креатинина [16].

Содержание котинина изменяется и в динамике беременности. Так, согласно данным F.Wu и соавт. [17], концентрация котинина в сыворотке крови и моче возрастает с увеличением срока беременности (табл. 1). Более высокие значения закономерно были установлены у активно курящих беременных по сравнению с пассивными курильщицами и некурящими.

Следует также добавить, что у беременных женщин, подвергавшихся воздействию окружающего табачного дыма, содержание котинина в амниотической жидкости и сыворотке крови плода превышало его концентрацию в крови матери [16]. В фолликулярной жидкости наиболее высокие концентрации котинина отмечались у активных курильщиц (285,69 нг/мл при диапазоне 62,21–595,00) по сравнению с пассивными курильщицами (29,65 нг/мл при диапазоне 20,91–45,75) и некурящими (3,71 нг/мл при диапазоне 1,20–15,62) [13].

Котинин, являющийся основным метаболитом никотина, также способен проникать через плаценту, вследствие чего его концентрация в пуповинной крови новорожденного выше у курящих женщин, чем у некурящих. Более того, показана обратная корреляция между концентрацией котинина в сыворотке крови и массой тела новорожденного [18].

Согласно данным литературы, курение не только способствует развитию осложнений беременности и родов, но и ведет к нарушениям репродуктивной функции. На основании изучения дородового влияния никотина на показатели фертильности женщин было установлено, что женщины, родившиеся от матерей, куривших во время беременности, и, соответственно, подвергшиеся пренатальному воздействию никотина, характеризовались в 2 раза более низкими по сравнению с контрольной группой показателями индекса фертильности (0,5, 95% доверительный интервал – ДИ 0,4–0,8) [19].

В другом, более обстоятельном, исследовании 430 пар индекс фертильности у курящих женщин, подвергшихся никотину во внутриутробном периоде, составил 0,53 (95% ДИ 0,31–0,91), у некурящих женщин – 0,70 (95% ДИ 0,48–1,03) и у курящих женщин, не страдавших от никотина внутриутробно, – 0,67 (95% ДИ 0,42–1,06) [20]. При этом индекс

фертильности был снижен и у мужчин, которые подвергались воздействию никотина внутритрубно (0,68, 95% ДИ 0,48–1,03) [20].

Более того, M.Hull и соавт. [21] установили, что показатели фертильности женщин зависят от вида (активного или пассивного) курения. Активное курение сочеталось с более длительным периодом для зачатия. Продолжительность периода более 12 мес для зачатия отмечалась у 58% женщин, куривших более 20 сигарет в день [21]. При пассивном курении женщин значения коэффициента зачатия составили 1,17 и 1,14 при 6 и 12 мес наблюдения соответственно.

На основании эпидемиологических исследований было установлено, что у активно курящих женщин детородного возраста по сравнению с некурящими отмечаются более высокая частота бесплодия, в том числе трубного генеза, более длительный период времени для зачатия, а также более частое развитие внематочной беременности и самопроизвольного аборта [13]. Более высокие показатели бесплодия и развития внематочной беременности у курящих женщин обусловлены нарушением функционирования маточных труб. Среди пациенток с первичным трубным бесплодием 39% были курящими в период, когда пытались забеременеть, и лишь 16% были некурящими (отношение шансов – ОШ составляло 2,7) [22]. У женщин, выкуривавших более 5 пачек сигарет, ОШ было повышено до 4,2 [13].

Следует подчеркнуть, что более частое нарушение процессов имплантации и развитие осложнений беременности характерны как для активного, так и для пассивного курения по сравнению с некурящими женщинами.

Влияние курения на процессы имплантации было изучено как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* у курящих беременных. T.Zdravkovic и соавт. [23] было показано, что курение приводит к снижению пролиферации цитотрофобласта и нарушениям дифференцировки клеток инвазивного трофобласта. Действительно, при иммуногистохимическом исследовании препаратов плацент, полученных от курящих женщин, наблюдалось уменьшение количества Ki-67-положительных клеток при неизменном количестве апоптотических клеток. Кроме того, в исследованиях материала некурящих женщин *in vitro* установили, что никотин ингибирует формирование столбов трофобласта и процессы инвазии цитотрофобласта. В последних клетках наблюдались значительное снижение активности коллагеназы IV типа, а также блокирование экспрессии фибронектина и α_5/β_1 -рецептора интегрина фибронектина.

Согласно данным T.Zdravkovic и соавт. [23], максимальный эффект интенсивного курения (более 20 сигарет в день) в отношении угнетения процессов пролиферации цитотрофобласта отмечался на сроках до 10 нед гестации. Аналогичные результаты были получены и H.Arnholt и соавт. [24], что дало основание авторам считать этот период наиболее чувствительным к повреждающему действию никотина. По мнению T.Zdravkovic и соавт. [23], если повреждения трофобласта в данный период превышают компенсаторные возможности клеток, то происходит выкидыш. Если же компенсаторные механизмы способствуют сохранению беременности, то в таких случаях развиваются, как правило, плацентарная недостаточность и задержка роста плода.

Действительно, курение во время беременности способствует более частому развитию самопроизвольных выкидышей. На основании проведенного систематического анализа результатов предыдущих 9 исследований G.Salmasi и соавт. [25] установили, что частота спонтанных выкидышей при пассивном курении (18,0%) больше по сравнению с показателями беременных, не подверженных влиянию окружающего табачного дыма (15,8%).

Говоря о плацентарной недостаточности, следует отметить неоднозначность трактовки и, соответственно, многофакторность причин и механизмов ее развития [26, 27]. Чаще всего речь идет о нарушениях маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, выявляемых при доплерографическом исследовании, в том числе у курящих беременных.

Согласно данным Е.М.Грызуновой и соавт. [28], относительная частота доплерографического выявления наруше-

ний маточно-плацентарного кровотока в виде высоких значений индекса резистентности маточных артерий была в 2,2 раза больше в группе курящих беременных по сравнению со значениями у некурящих пациенток. При этом у курящих беременных наблюдались более высокие ($1,85 \pm 0,21$) по сравнению с некурящими беременными ($1,79 \pm 0,14$) значения систолиадиастолического отношения в левой маточной артерии, свидетельствующие о снижении в ней кровотока. Средние значения индекса систолиадиастолического отношения в артериях пуповины были также значимо больше у курящих, чем у некурящих ($2,59 \pm 0,35$ против $2,44 \pm 0,20$, $p=0,004$), что отражало снижение кровотока в пуповинных артериях. Кроме того, у курящих беременных выявлено увеличение кровотока в средней мозговой артерии плода на фоне снижения кровотока в пуповинных артериях, что было расценено авторами в качестве компенсаторной реакции, направленной на поддержание необходимого кровоснабжения мозга плода [28].

Нарушения маточно-плацентарного кровотока усугубляются токсическим действием веществ, образующихся при курении, в частности монооксида углерода. Последний обладает в 250 раз большим сродством к гемоглобину по сравнению с кислородом. В этой связи при курении отмечается повышение уровня карбоксигемоглобина в крови беременных, коррелирующее с количеством выкуриваемых сигарет [29]. Развивающееся вследствие этого уменьшение содержания кислорода приводит к развитию пре-плацентарной гипоксии. Несколько сходное состояние пре-плацентарной гипоксии отмечается и у беременных, живущих в высокогорных районах и испытывающих гипоксическую гипоксию [30].

В результате тщательного стереометрического изучения ткани плаценты G.Bush и соавт. [31] выявили уменьшение объема всей плаценты и терминальных ворсин, объема и площади сечения капилляров терминальных ворсин, а также увеличение толщины слоя трофобласта ворсин у курящих беременных по сравнению с некурящими (табл. 2). Группу курящих женщин составили беременные, выкуривающие более 5 сигарет в день. Среднее значение массы новорожденных в этой группе (3294 ± 101 г) было значимо ниже по сравнению с массой тела новорожденных некурящих матерей ($3562 \pm 99,2$ г).

Примечательно, что выявленная G.Bush и соавт. [31] степень уменьшения на 19% объема ворсин в плацентах курящих беременных несколько отличается от значений ранее проведенных исследований. Так, в работе W.Van der Velde и соавт. [32] снижение составило 45%, а в исследовании G.Burton и соавт. [33] – только 11%. Подобные различия могут быть связаны с количеством выкуриваемых сигарет: в исследовании W.Van der Velde и соавт. [32] женщины выкуривали по 20–60 сигарет в день.

В качестве подтверждения следует привести результаты морфометрического анализа плацент курящих беременных в зависимости от количества выкуриваемых сигарет (табл. 3) [34]. Из анализа табл. 3 видно, что повышение интенсивности курения приводит к более выраженному снижению площади поверхности ворсин, а также длины и удельного объема капилляров.

При изучении культуры клеток трофобласта в условиях гипоксии H.Zhao и соавт. [35] установили, что низкие дозы никотина вызывают увеличение секреции сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) вследствие снижения секреции его растворимого рецептора 1 (sFlt-1) и повышения гипоксии индуцибельного фактора 1 α . Кроме того, культуральная среда, полученная из клеток трофобласта, обработанных никотином в условиях гипоксии, способствовала усилению пролиферации и формированию трубочек в культуре эндотелиальных клеток пуповинной вены человека. Именно эти изменения, по мнению авторов [35], лежат в основе протективного эффекта курения в отношении развития преэклампсии.

Действительно, ведущим механизмом развития преэклампсии считается недостаточная инвазия трофобласта с последующим нарушением процессов ремоделирования спиральных артерий и ангиогенеза ворсин хориона. Отмечаемое при этом повышение секреции sFlt-1 как противо-

Таблица 2. Морфометрические характеристики ворсин плаценты курящих и некурящих беременных (М±m)

Показатель	Некурящие	Курящие
Объем, см ³		
• плаценты	495±33,9	470±19,2
• межворсинкового пространства	178±10,9	186±8,99
• ворсин	212±17,5	185±10,4
• трофобласта ворсин	67,2±5,82	57,9±3,56
• стромы ворсин	100±6,96	97,4±6,28
• капилляров ворсин	44,2±6,30	29,6±2,01*
Отношение объема межворсинкового пространства к объему плаценты	0,363±0,00872	0,396±0,00642*
Отношение объема капилляров к объему ворсины	0,202±0,0152	0,163±0,0103*
Площадь, м ²		
• ворсин	6,04±0,445	6,73±0,859
• капилляров ворсин	5,34±0,637	4,68±0,307
Толщина, мкм		
• трофобласта ворсин	4,18±0,111	4,44±0,103*
• стромы ворсин	0,753±0,0503	0,836±0,0424

*Здесь и далее в табл. 3, 4: $p < 0,05$ между значениями в группах.

Таблица 3. Морфометрические характеристики плаценты куривших беременных в зависимости от количества выкуриваемых сигарет (М)

Показатель	Количество сигарет			
	0	5–10	11–20	более 20
Объем плаценты, мл	500	510	485	510
Объем ворсин, мл	216,2	194,0	201,0	235,0
Площадь поверхности ворсин, м ²	12,4	12,6	11,0	12,4
Объем трофобласта, мл	54,7	69,2	60,5	68,1
Объем капилляров ворсин, мл*	71,5	50,2	52,8	54,4
Площадь поверхности капилляров, м ² *	23,0	15,7	15,9	16,5
Диаметр капилляров, мкм	8,8	7,8	8,4	8,7
Длина капилляров, км*	912	616	553	590
Объемная плотность капилляров, %*	29,8	24,0	23,2	23,0

ангиогенного фактора приводит к связыванию VEGF – основного триггера пролиферации эндотелиальных клеток и процессов васкулогенеза [36]. Параллельно этому уменьшается содержание такого важного ангиогенного фактора, как плацентарный фактор роста (PLGF), что способствует снижению процессов ангиогенеза [37]. Соответственно, дисбаланс между факторами, способствующими и препятствующими ангиогенезу, рассматривается в настоящее время в качестве ведущего механизма патогенеза преэклампсии.

В этой связи следует отметить, что согласно исследованию R.Mehendale и соавт. [38], добавление в культуру клеток плаценты компонентов сигаретного дыма (Marlboro 100s; Philip Morris USA) приводило к дозозависимому снижению уровня секреции только sFlt-1 при неизменном уровне секреции PLGF. Уровень же sFlt-1 в сыворотке крови у курящих мужчин и небеременных женщин, по данным F.Belgore и соавт. [39], был в 2 раза меньше по сравнению с таковым у некурящих.

Следовательно, полученные H.Zhao и соавт. [35] данные об увеличении секреции VEGF в культуре клеток плаценты под действием никотина, способствующего процессам васкулогенеза и ангиогенеза, объясняются в определенной мере имеющимися сведениями о более редком развитии преэклампсии у курящих беременных [40]. Можно также добавить, что беременные, использующие бездымный табак, не имели сниженного риска развития преэклампсии [41].

Тем не менее справедливости ради следует повторить, что курение сопровождается уменьшением степени васкуляризации ворсин плаценты [31, 34]. Аналогичные измене-

ния характерны и для преэклампсии. Так, согласно данным литературы [42] и результатам проведенных нами морфометрических исследований плаценты [43], было установлено уменьшение периметра сечения капилляров в терминальных ворсинах и периметров самих ворсин, свидетельствующее о снижении площади поверхности обмена крови и лежащее в основе усугубления маточно-плацентарной гипоксии при преэклампсии. При этом более выраженные нарушения васкуляризации ворсин отмечались в наблюдениях ранней преэклампсии и тяжелом ее течении [44, 45]. В этой связи, по нашему мнению, защитный эффект курения на развитие преэклампсии зависит от соотношения степени повреждения и выраженности компенсаторных процессов в плаценте.

Согласно данным литературы [46], неблагоприятное влияние курения на развитие беременности и плода проявляется также в развитии таких осложнений, как предлежание плаценты, отслойка плаценты, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, задержка роста плода и синдром внезапной младенческой смерти.

На основании изучения 180 855 беременных японских женщин в 2001–2005 гг. K.Nayashi и соавт. [47] установили, что курящие пациентки составили 5,5% от общего числа беременных, при этом наибольшая доля куривших отмечалась в возрасте до 20 лет. Рассчитанные значения рисков развития осложнений у куривших беременных варьировали от 1,07 до 1,67 (табл. 4).

Важным моментом является то, что частота развития осложнений зависит от интенсивности курения. A.Hammoud и соавт.

Таблица 4. Доля курящих женщин и уровень риска развития осложнений во время беременности

Патология плаценты	Доля курящих, %	Уровень риска (95% ДИ)
Отслойка плаценты	7,6	1,37 (1,10–1,72)*
Предлежание плаценты	5,6	1,07 (0,85–1,34)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	9,3	1,67 (1,43–1,96)*
Хориоамнионит	9,3	1,65 (1,36–2,0)*
Placenta accrete	7,9	1,52 (0,89–2,59)

Таблица 5. Риск развития осложнений беременности в зависимости от количества выкуриваемых сигарет

Патология	Количество сигарет в день			
	0	1–5	6–10	более 10
Преэклампсия	2,5	2,0	1,9	1,9
Преждевременные роды	6,1	6,9	7,3	8,9
Преждевременный разрыв плодных оболочек	2,4	2,8	2,7	11,4
Предлежание плаценты	0,3	0,3	0,3	0,4
Отслойка плаценты	0,5	0,6	0,7	0,8
Маточное кровотечение после 28 нед	0,9	0,9	1,0	1,3
Гестационный сахарный диабет	0,4	0,3	0,3	0,4
Выпадение пуповины	16,2	16,7	16,6	16,0

[48] на основании популяционного анализа 170 254 беременных, в 1991–1997 гг. находившихся в области Шлезвиг-Гольштейн Германии, изучили риски развития осложнений беременности у некурящих и курящих женщин на момент родов в зависимости от количества выкуриваемых сигарет (табл. 5).

Предлежание плаценты и патологические ее разрастания отражают нарушения процессов плацентации. Предлежание плаценты встречается в 1 случае на 100–200 беременностей [49]. При этом перинатальная смертность, связанная с предлежанием плаценты, составляет 81 на 1 тыс. родов по сравнению с 10 на 1 тыс. родов среди всех наблюдений перинатальной смерти [50]. В РФ, согласно данным Росстата за 2010 г., предлежание плаценты было расценено в качестве состояния, обусловившего гибель плода, в 0,67% от общего числа мертворожденных и в 1,03% – от всех наблюдений антенатальной гипоксии [51].

Курение, по мнению большинства исследователей, считается важным фактором риска развития предлежания плаценты. Наиболее высокие значения ОШ приведены в работах T.Hung и соавт. [52] в отношении 37 702 беременных азиаток, наблюдавшихся в госпитале города Тайпей на Тайване (3,3, 95% ДИ 1,2–9,1), и A.Thomas и соавт. [53] при ультразвуковом обследовании 131 беременной (3,19, 95% ДИ 1,37–7,42). В то же время при обследовании 5036 беременных в перинатальных центрах Японии Y.Matsuda и соавт. [54] относительный риск развития предлежания плаценты практически не зависел от курения (1,09, 95% ДИ 0,85–1,39). Тем не менее, по данным проведенного метаанализа основных англоязычных публикаций [55], ОШ и относительный риск развития предлежания плаценты у курящих беременных по сравнению с некурящими составили 1,41 (95% ДИ 1,30–1,54) и 1,27 (95% ДИ 1,18–1,35) соответственно.

Преждевременная отслойка плаценты развивается в 0,5–4% от всех родов и является причиной 15–25% наблюдений перинатальной смерти [56]. В РФ в 2012 г. отслойка плаценты обусловила развитие антенатальной и интранатальной гипоксии в 11,6 и 13,3% соответственно как причины мертворождения [57], а в 2014 г. – развитие ранней неонатальной смерти в 7,1% наблюдений [58].

Курение же беременных сопровождается повышением показателя перинатальной смертности вследствие преждевременной отслойки плаценты, уровень которой зависит от интенсивности курения. Еще в 1976 г. M.Meyer и J.Tonascia [59] показали, что частота развития преждевременной отслойки плаценты возрастает на 23% у беременных, выкуривавших до 1 пачки сигарет в день, и на 86% – у выкуривавших более 1 пачки сигарет в день. При этом показатели пе-

ринатальной смертности у некурящих и курящих женщин составили соответственно 23,3 и 34,4 на 1 тыс. родов [59]. Увеличение стажа курения также ассоциируется с повышением частоты развития отслойки плаценты. У женщин, выкуривавших не менее 10 сигарет в день более 13 лет, частота отслойки плаценты составляла 36 на 1 тыс. родов, а у некурящих – 17 на 1 тыс. родов. Примечательно, что у женщин, прекративших курить в начале беременности, частота развития преждевременной отслойки плаценты (19 на 1 тыс. родов) практически не отличалась от показателей группы некурящих пациенток [59].

В основе преждевременной отслойки плаценты лежат нарушения ее структуры: некроз децидуальной оболочки по периферии плаценты, атероматоз сосудов, микроинфаркты и отложения фибриноида, а также снижение васкуляризации и атрофия ворсин.

Преждевременный разрыв плодных оболочек характеризует нарушение целостности оболочек плода до начала родовой деятельности и определяется в 5–15% от всех случаев беременности [60] и 30% – при преждевременных родах [61]. К сожалению, развитие преждевременного разрыва плодных оболочек способствует как мертворождению, так и ранней неонатальной смерти [57].

Курение, по мнению M.Meyer и J.Tonascia [62], ассоциируется с трехкратным увеличением частоты преждевременного разрыва плодных оболочек при сроках гестации 20–34 нед и зависит от интенсивности курения. ОШ развития преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных, выкуривавших более 10 сигарет в день, составило 2,8 по сравнению с некурящими [61]. При изучении 2377 женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек N.Kyrklund-Blomberg и соавт. [63] установили, что частота разрыва у некурящих составляла 6,5 на 1 тыс. родов, а у куривших – 9,3 и 11,5 в зависимости от количества выкуриваемых сигарет (менее 10 и не менее 10 сигарет в день).

Одной из причин большей частоты преждевременного разрыва плодных оболочек при курении считается развитие хориоамнионита. Действительно, курение приводит к угнетению иммунного ответа на воздействие микроорганизмов. У куривших рожениц по сравнению с некурящими женщинами при морфологическом исследовании последов более часто наблюдаются признаки воспаления плаценты и пуповинного канатика. По данным T.B.Семенов и соавт. [64], частота выявления лейкоцитарной инфильтрации в структурах плаценты составила 38,4% в группе беременных, куривших на протяжении всей беременности, 29,0% – в группе куривших до беременности и в

Таблица 6. Масса плаценты в зависимости от количества выкуриваемых сигарет беременной женщиной (M±SD)

Показатели плаценты	Некурившие	Курившие, сигарет в день		
		1–9	10–19	≥20
Масса, г	436,8±92,0	430,2±88,9	439,8±93,7	442,3±92,3
Большой диаметр, см	19,0±2,1	19,0±2,2	19,1±2,1	19,2±2,1
Меньший диаметр, см	16,4±1,9	16,4±1,9	16,5±1,9	16,5±1,9
Толщина, мм	21,9±4,7	21,3±4,6	21,9±4,5	22,2±4,4

течение I триместра беременности и 18,2% – у некуривших пациенток. При этом признаки урогенитальной инфекции отмечались в 53,1 и 51,7% наблюдений куривших беременных и бросивших курить в I триместре соответственно и у 20,0% некуривших женщин [64].

Кроме того, в литературе имеются указания о более частом выявлении отложений фибриноида в межворсинковом и субхориальном пространстве, участков кальциноза и патологической незрелости ворсин плаценты курящих беременных [64]. Риск развития кальциноза ворсин удваивается при выкуривании дополнительных 10 сигарет в день [65]. Весьма характерным гистологическим признаком влияния курения беременной считается утолщение синцитиокапиллярных мембран и слоя синцитиотрофобласта в терминальных ворсинах плаценты. По мнению Н.Магана и соавт. [66], подобные изменения обусловлены ингибированием процессов апоптоза клеток синцитиотрофобласта вследствие гипоксии.

Проведенные электронно-микроскопические исследования дополнительно указывают на повреждения ультраструктур и неравномерность базальной мембраны трофобласта, очаговую инвагинацию плазматических мембран синцитиотрофобласта, а также дегенеративные изменения эндотелиоцитов капилляров ворсин [67]. При этом фиброз стромы, толщина базальных мембран трофобласта и капилляров ворсин достигала максимальных значений в III триместре беременности, а количество клеток синцитиотрофобласта возрастало с увеличением количества выкуриваемых сигарет [68].

Несомненно, что приведенные морфологические изменения ткани плаценты отражаются на показателях ее массы, считающихся одной из основных объективных количественных характеристик состояния плаценты. На основании анализа массы и размеров плацент, полученных во время 24 152 одноплодных родов в 1959–1965 гг. и изученных в рамках Национального перинатального проекта США, С.Салафия и соавт. [69] не выявили значимых различий в зависимости от количества выкуриваемых сигарет во время беременности (табл. 6).

В исследовании, проведенном G.Herman и соавт. [70], значения средней массы плацент не отличались в группах умеренно (488±96 г) и сильно куривших (487±100 г) во время беременности, а также от показателей некуривших беременных женщин (486±110 г). Наряду с этим среднее значение массы плацент родильниц (561,3±121,9 г), куривших не менее 1 года до беременности и выкуривавших ежедневно не менее 5 сигарет во время беременности, было значимо меньше такового у некуривших женщин (687,0±156,1, $p < 0,0001$) [70].

В заключение следует добавить, что курение беременных в 18% наблюдений сопровождается рождением детей с малой для гестационного срока массой тела [71]. По данным J.Haworth и соавт. [72], у куривших беременных риск рождения маловесного новорожденного (в среднем на 170–200 г меньше по сравнению с некурящими женщинами) повышен в 3,5–4 раза. У таких новорожденных гораздо чаще отмечаются летальные исходы от респираторных заболеваний и синдром внезапной детской смерти. Курение во время беременности удваивает риск развития синдрома внезапной детской смерти, а курение в послеродовом периоде увеличивает риск развития этого синдрома в 2,93 раза [73].

Таким образом, проведенный анализ данных литературы убедительно доказывает, что курение приводит к нарушениям развития плаценты. Подобное суждение относится к

активному и пассивному курению как до беременности, так и во время нее. В основе неблагоприятного действия курения на морфофункциональное состояние плаценты лежит огромное количество выделяющихся при курении токсических веществ. Курение и табачный дым способствуют более частому развитию выкидыша, хориоамнионита, нарушениям васкуляризации ворсин хориона, предлежания и отслойки плаценты, преждевременного разрыва плодных оболочек, что делает необходимым констатацию факта курения беременной в клиническом диагнозе. Вместе с тем курение относится к предотвратимым факторам риска развития осложнений беременности и плода.

Литература/References

- Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Вредное воздействие табакокурения на здоровье и подходы к лечению табачной зависимости. Справочник поликлинического врача. 2008; 14–15: 16–20. / Sakharova G.M., Antonov N.S. Harmful effects of tobacco Smoking on health and treatment of tobacco dependence. Handbook for Practitioners Doctors. 2008; 14–15: 16–20. [in Russian]
- Shafey O, Eriksen MP, Ross H et al. The tobacco atlas, 3rd edn. Atlanta, GA: American Cancer Society and World Lung Foundation. 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Reproductive Health. State Prenatal Smoking Database. 1999. CDC, 2002; p. 14–7.
- Kirkland SA, Dodds LA, Brosky G. The natural history of smoking during pregnancy among women in Nova Scotia. CMAJ 2000; 163: 281–2.
- Kilbane S, Knudston E, Vesba K. Smoking cessation in women. Prim. Care Update Obstet Gynecol 2002; 9: 164–8.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Smoking and Women's Health. ACOG Educational Bulletin 240. Washington, DC: ACOG, 1997.
- Filding JE. Smoking and women: Tragedy of the majority. New Engl J Med 2006; 317: 1343–5.
- Камадина Т.В. Современное состояние проблемы табакокурения и возможные пути ее решения. Общественное здоровье и профилактика заболеваний. 2004; 5: 46. / Kamardina T.V. Sovremennoe sostoyaniye problemy tabakokurenija i vozmozhnye puti ee reshenija. Obschestvennoe zdorov'e i profilaktika zabolevanij. 2004; 5: 46. [in Russian]
- Oberg M, Woodward A, Jaakkola MS et al. Global estimate of the burden of disease from second-hand smoke. Geneva, World Health Organization, 2010.
- Кузина О.А., Щетинина Ю.С., Зинченко Е.А. К проблеме курения при беременности. Теория и практика актуальных исследований. 2016; 11: 119–26. / Kuzina OA, Shchetinina Ju.S., Zinchenko EA. K probleme kurenija pri beremennosti. Teorija i praktika aktual'nykh issledovanij. 2016; 11: 119–26. [in Russian]
- Parran TV. The physician's role in smoking cessation. J Respir Dis 1998; 19: 36–12.
- Rodgman A, Perfetti T. The chemical components of tobacco and tobacco smoke. Boca Raton, FL: CRC Press, 2009; p. 1483–784.
- Talbot P, Riveles K. Smoking and reproduction: The oviduct as a target of cigarette smoke. Reprod Biol Endocrinol 2005; 3: 52.
- Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. Tob Control 2005; 14: 396–404.
- Berlin I, Heilbronner C, Georgieu S et al. Newborns' cord blood plasma cotinine concentrations are similar to that of their delivering smoking mothers. Drug Alcohol Depend 2010; 107: 250–2.
- Lindbohm M-L, Sallmén M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. Scand J Work Environ Health 2002; 28: 84–96.
- Wu FY, Chiu HT, Wu HDI et al. Comparison of urinary and plasma cotinine levels during the three trimesters of pregnancy. Paediatr Perinatal Epidemiol 2008; 22: 296–301.
- Kharrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. Epidemiology 2004; 15: 660–70.
- Weinberg CR, Wilcox AJ, Baird DD. Reduced fecundability in women with prenatal exposure to cigarette smoking. Am J Epidemiol 1989; 129: 1072–8.
- Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH et al. Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. Am J Epidemiol 1998; 148: 992–7.
- Hull MGR, North K, Taylor H et al. Delayed conception and active and passive smoking. Fertil Steril 2000; 74: 725–33.
- Daling JR. Cigarette smoking and primary tubal infertility. In Smoking and Reproductive Health. Ed by: M.J.R. Littleton. MA, PSG Publishers. 1987; p. 40–6.
- Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review. Placenta 2005; 19: S81–S86.

24. Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K, Lobrs U. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch. B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991; 60: 365–72.
25. Salmasi G, Grady R, Jones J et al. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol* 2010; 89: 423–1.
26. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. М.: МИА, 2005. / Sidorova I.S., Makarov I.O. Kliniko-dagnosticheskie aspekty fetoplatsentarnoi nedostatochnosti. M.: MIA, 2005. [in Russian]
27. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация поврежденных плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4: 16–23. / Shchegolev A.I. Sovremennaya morfologicheskaya klassifikatsiya povrezhdenii platsenty. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 4: 16–23. [in Russian]
28. Грызунова Е.М., Совершаева С.Л., Соловьев А.Г. и др. Состояние гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» у курящих беременных. *Экология человека*. 2016; 9: 15–20. / Gryzunova E.M., Sovershaeva S.L., Solov'ev A.G. i dr. Sostoianie gemodinamiki v sisteme "mat' – platsenta – plod" u kuryashchikh beremennykh. *Ekologiya cheloveka*. 2016; 9: 15–20. [in Russian]
29. Bureau MA, Monette J, Sharpcott D et al. Carboxy haemoglobin concentration in fetal cord blood and in blood of mothers who smoked during labor. *Pediatrics* 1982; 69: 371–3.
30. Maybaw TM, Jackson MR, Haas JD. Oxygen diffusive conductances of human placentae from term pregnancies at low and high altitudes. *Placenta* 1990; 11: 493–503.
31. Bush G, Maybaw TM, Abramovich DR et al. A quantitative study on the effects of maternal smoking on placental morphology and cadmium concentration. *Placenta* 2000; 21: 247–56.
32. Van der Velde WJ, Copius-Peereboom Stegman JH, Treffers PE, James J. Structural changes in the placenta of smoking mothers: a quantitative study. *Placenta* 1983; 4: 231–40.
33. Burton GJ, Palmer ME, Dalton KJ. Morphometric differences between the placental vasculature of non-smokers, smokers and ex-smokers. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 907–15.
34. Larsen LG, Clausen HV, Jonsson L. Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 531–7.
35. Zhao H, Wu L, Wang Y et al. Nicotine promotes vascular endothelial growth factor secretion by human trophoblast cells under hypoxic conditions and improves the proliferation and tube formation capacity of human umbilical endothelial cells. *Reprod Bio Med Online* 2017; 34: 406–13.
36. Fan X, Rai A, Kambham N et al. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications. *J Clin Invest* 2014; 124: 4941–52.
37. Павлов КА, Дубова ЕА, Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. *Акушерство и гинекология*. 2010; 6: 10–5. / Pavlov KA, Dubova EA, Shchegolev A.I. Fetoplatsentarnyi angiogenez pri normalnoi beremennosti: rol' platsentarnogo faktora rosta i angiopoetinov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 6: 10–5. [in Russian]
38. Mebendale R, Hibbard J, Fazleabas A, Leach R. Placental angiogenesis markers sFlt-1 and PlGF: response to cigarette smoke. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 197–203.
39. Belgore FM, Lip GY, Blann AD. Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in smokers and non-smokers. *Br J Biomed Sci* 2000; 57: 207–13.
40. Wei J, Liu CX, Gong TT et al. Cigarette smoking during pregnancy and pre-eclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget* 2015; 6: 43667–78.
41. Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension* 2010; 55: 1254–9.
42. Maybaw TM, Obadike C, Baker PN et al. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by preeclampsia with and without intrauterine growth restriction. *Placenta* 2003; 24: 219–26.
43. Щеголев А.И., Дубова ЕА, Павлов КА и др. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при преэклампсии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2012; 7: 104–7. / Shchegolev A.I., Dubova EA, Pavlov KA. i dr. Morfometricheskaya kharakteristika terminalnykh vorsin platsenty pri preeklampsii. *Byul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2012; 7: 104–7. [in Russian]
44. Воднева Д.Н., Романова В.В., Дубова ЕА и др. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2014; 2: 35–40. / Vodneva D.N., Romanova V.V., Dubova EA. i dr. Kliniko-morfologicheskie osobennosti rannei i pozdnei preeklampsii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 2: 35–40. [in Russian]
45. Щеголев А.И., Ляпин В.М., Туманова У.Н. и др. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии. *Архив патологии*. 2016; 1: 13–8. / Shchegolev A.I., Liapin V.M., Tumanova U.N. i dr. Gistologicheskie izmeneniya platsenty i vaskuliarizatsiya ee vorsin pri rannei i pozdnei preeklampsii. *Arkhiv patologii*. 2016; 1: 13–8. [in Russian]
46. Sabra S, Gratacós E, Roig MDG. Smoking-induced changes in the maternal immune, endocrine, and metabolic pathways and their impact on fetal growth: A topical review. *Fetal Diagn Ther* 2017; 41: 241–50.
47. Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y et al. Smoking during pregnancy increases risks of various obstetric complications: A case-cohort study of the Japan Perinatal Registry Network Database. *J Epidemiol* 2011; 21: 61–6.
48. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y et al. Smoking in pregnancy revisited: Findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1856–63.
49. Comeau J, Shaw L, Marcell C, Lavery JP. Early placenta previa and delivery outcome. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 577–80.
50. McShane P, Heyl P, Epstein M. Maternal and perinatal morbidity resulting from placental previa. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 176–82.
51. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Фролова О.Г. Региональные особенности мертворождаемости в Российской Федерации. Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы и экспертной практики в региональных бюро судебно-медицинской экспертизы на современном этапе. Рязань, 2013; с. 163–9. / Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Frolova O.G. Regionalnye osobennosti mertvorozhdaemosti v Rossiiskoi Federatsii. Aktualnye voprosy sudebno-meditsinskoi ekspertizy i ekspertnoi praktiki v regionalnykh byuro sudebno-meditsinskoi ekspertizy na sovremennom etape. Riazan', 2013; s. 163–9. [in Russian]
52. Hung TH, Hsieh CC, Hsu JJ et al. Risk factors for placenta previa in an Asian population. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97: 26–30.
53. Thomas AG, Alvarez M, Friedman FJ et al. The effect of placenta previa on blood loss in second-trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 58–60.
54. Matsuda Y, Hayashi K, Shiozaki A et al. Comparison of risk factors for placental abruption and placenta previa: case-cohort study. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 538–46.
55. Shobeiri F, Jenabi E. Smoking and placenta previa: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 2985–90.
56. Krohn M, Voigt L, McKnight B et al. Correlates of placental abruption. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 333–40.
57. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Пиктоция как причина мертворождаемости в Российской Федерации. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2014; 3: 96–8. / Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shvalova M.P., Frolova O.G. Gipoksia kak prichina mertvorozhdaemosti v Rossiiskoi Federatsii. *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov*. 2014; 3: 96–8. [in Russian]
58. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Роль преждевременной отслойки плаценты в генезе ранней неонатальной смерти. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016; 4: 70–5. / Tumanova U.N., Shvalova M.P., Shchegolev A.I. Rol' prezheвременnoi otstoi platsenty v geneze rannei neonatal'noi smerti. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2016; 4: 70–5. [in Russian]
59. Meyer M, Tonascia J. Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1976; 1103: 464–76.
60. Shubert J, Dix E, Iams J. Etiology of preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1992; 19: 251–63.
61. Hadley C, Main D, Gabbe S. Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes. *Am J Perinatol* 1990; 7: 374–9.
62. Meyer M, Tonascia J. Maternal smoking, pregnancy complications, and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 494–502.
63. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: Risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1051–5.
64. Семенова Т.В., Аржанова О.Н., Беспалова О.Н. и др. Особенности течения беременности и исходов родов при табакокурении. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2014; 2: 50–8. / Semenova T.V., Arzhanova O.N., Bepalova O.N. i dr. Osobennosti techeniya beremennosti i iskhodov rodov pri tabakokurenii. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2014; 2: 50–8. [in Russian]
65. Klesges LM, Murray DM, Brown JE et al. Relations of cigarette smoking and dietary antioxidants with placental calcification. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 127–35.
66. Marana HRC, Andrade JM, Martins GA et al. A morphometric study of maternal smoking on apoptosis in the syncytiotrophoblast. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 61: 21–7.
67. Van der Veen F, Fox H. The effects of cigarette smoking on the human placenta: a light and electron microscopic study. *Placenta* 1982; 3: 243–56.
68. Demir R, Demir AY, Yincan M. Structural changes in placental barrier of smoking mother. A quantitative and ultrastructural study. *Pathol Res Pract* 1994; 190: 656–67.
69. Salafia CM, Zhang J, Charles AK et al. Prenatal characteristics and birthweight. *Paediatr Perinatol Epidemiol* 2008; 22: 229–39.
70. Ganer Herman H, Mirembert H, Nini N et al. The effects of maternal smoking on pregnancy outcome and placental histopathology lesions. *Reprod Toxicol* 2016; 65: 24–8.
71. Jobstone FD. Smoke screen around the fetus. *Lancet* 1990; 335: 361.
72. Haworth JC, Ellestad-Sayed JJ, King J et al. Fetal growth retardation in cigarette-smoking mothers is not due to decreased maternal food intake. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 719–23.
73. Blair PS, Fleming PJ, Bensley D et al. Smoking and sudden infant death syndrome: results from 1993–5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. *Br Med J* 1996; 313: 195–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щеголев Александр Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И.Кулакова»; проф. каф. патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ashchegolev@oparina4.ru

Туманова Ульяна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И.Кулакова»

Мишинёв Олександр Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью

Ю.Э.Доброхотова^{✉1}, Е.И.Боровкова¹, С.А.Залесская¹, Е.А.Нагайцева², Д.П.Раба³

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;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Статья посвящена методам диагностики, возможностям терапии и алгоритмам ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН). Факторами риска развития ИЦН являются приобретенные и врожденные аномалии шейки матки. Диагноз правомочен только во время беременности. Укорочение длины шейки матки менее 25 мм свидетельствует о наличии ИЦН и риске преждевременных родов. Оптимальными сроками для первичной оценки длины шейки матки являются 16–20 нед. При длине шейки матки более 25 мм, но менее 30 мм с профилактической целью с 19 до 34 нед назначается микронизированный прогестерон по 200 мг во влагалище. При выявлении ИЦН в сроки после 24 нед методом выбора являются назначение микронизированного прогестерона и установка разгрузочного акушерского пессария. Укорочение длины шейки матки в сроки до 24 нед беременности является показанием для хирургической коррекции и склеряжа с последующей терапией микронизированным прогестероном. Применение дифференцированного алгоритма ведения пациенток с ИЦН снижает вероятность неожиданных преждевременных родов и неонатальной заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, преждевременные роды, невынашивание беременности, склеряж, акушерский пессарий, микронизированный прогестерон, цервикометрия, эластометрия.

[✉]pr.dobrohotova@mail.ru

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залесская С.А. и др. Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Гинекология. 2018; 20 (2): 41–45. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.41-45

Diagnosis and management patients with cervical insufficiency

Yu.E.Dobrokhotova^{✉1}, E.I.Borovkova¹, S.A.Zalesskaya¹, E.A.Nagaitseva², D.P.Raba³

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 the Russian Federation. 129301, Russian Federation, Moscow, ul. Kasatkina, d. 7;

³A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

The article is devoted to diagnostic methods, therapy possibilities and algorithms of management of patients with cervical insufficiency. Risk factors for the development of isthmico-cervical insufficiency are the acquired and congenital anomalies of the cervix. The diagnosis is only valid during pregnancy. Shortening the length of the cervix <25 mm indicates the presence of cervical insufficiency and the risk of premature birth. The optimal timing for the initial evaluation of cervical length are from 16 to 20 weeks. At length of a neck of a uterus more than 25 mm, but less than 30 mm with the preventive purpose from 19 to 34 weeks assigned micronized progesterone 200 mg in the vagina. Identification of cervical insufficiency after 24 weeks the method of choice is the appointment of micronized progesterone and the installation of unloading obstetric pessarium. Shortening of cervical length before 24 weeks of gestation is an indication for cerclage, with subsequent treatment of the micronized progesterone. The use of a differentiated algorithm for management of patients with cervical insufficiency reduces the likelihood of unexpected premature birth and neonatal morbidity and mortality.

Key words: isthmico-cervical insufficiency, preterm labor, miscarriage, cerclage, obstetric pessaries, micronized progesterone, cervicometria, elastography.

[✉]pr.dobrohotova@mail.ru

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zalesskaya S.A. et al. Diagnosis and management patients with cervical insufficiency. Gynecology. 2018; 20 (2): 41–45. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.41-45

Преждевременные роды являются важной медико-социальной проблемой, решение которой позволит не только улучшить здоровье населения, но и снизить частоту ранней неонатальной смертности и инвалидности. В структуре причин невынашивания беременности выделяют эндокринные (20%), аутоиммунные (20%), анатомические (16%), инфекционные (9%) и транслокационные (3%). Однако порядка 43% случаев преждевременных родов происходит по неустановленным причинам, входя в группу идиопатических [1].

Среди потенциально предотвратимых факторов обособленно стоит истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Термин ИЦН подразумевает нарушение запирающей способности шейки матки, проявляющееся ее безболезненным укорочением и открытием, с последующим досрочным прерыванием беременности [2]. Частота ИЦН составляет от 0,2 до 2%, однако в группе пациенток с преждевременными родами в сроки 22–32 нед она достигает 40% [3].

В основе развития ИЦН лежат приобретенные (разрывы, конизация, инфекционное поражение) или врожденные изменения шейки матки: пороки развития, дисплазия соединительной ткани недифференцированная и синдромальная (синдром Элерса–Данлоса) [4, 5]. Наличие в анамнезе указаний на перенесенное хирургическое лечение

шейки матки, выявленные пороки развития или досрочное прерывание предыдущих беременностей свидетельствует только о наличии риска невынашивания в связи с возможной ИЦН, но не является основанием для формулировки диагноза [6, 7].

Диагноз ИЦН правомочен только во время беременности, вне беременности он не может быть подтвержден или опровергнут. Ранее предложенные методы оценки замыкающей функции шейки матки (расширители Гегара, гистероскопия) не являются достоверными, но в ряде случаев позволяют выявить пороки развития и другие заболевания матки (табл. 1) [8].

Клиническое формирование ИЦН может сопровождаться чувством тяжести в малом тазу и болями в поясничной области. Кроме того, возможно изменение количества и цвета влагалищных выделений с прозрачного, белого или светло-желтого на розовый, темный или сукровичный. Наиболее часто ИЦН манифестирует в промежутке между 14 и 20-й неделями беременности [3, 9–11].

Диагностика ИЦН

Диагноз ИЦН основывается на совокупности результатов клинического осмотра и трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ). Ультразвуковая цервикометрия

Таблица 1. Балльная оценка шейки матки вне беременности (по В.Бернату)		
Признаки	Балльная оценка	
	1 балл	2 балла
ДШМ, см	>2	<2
Проходимость цервикального канала для Гегара №6	Непроходим	Проходим
Открытие внутреннего зева, см	<0,5	>0,5
Примечание. Сумма баллов 4–6 является показанием для хирургической коррекции ИЦН во время беременности.		

максимально информативна в 16–24 нед и только при помощи трансвагинального исследования. Длина сомкнутой части цервикального канала в эти сроки должна превышать 30 мм. До 16 и после 30–32 нед значимость метода ограничена и на первый план выходит клиническая оценка состояния родовых путей [3, 10].

Укорочение длины шейки матки (ДШМ) <25 мм в сроках до 24 нед свидетельствует о значимом риске невынашивания беременности. Ведущие международные организации по пренатальной медицине (Фонд медицины плода и Международное общество ультразвука в акушерстве и гинекологии) рекомендуют оценивать ДШМ начиная с 14 нед [11]. При этом обязательно должны соблюдаться следующие правила [2, 11–14]:

- УЗИ проводится только трансвагинальным доступом;
- мочевого пузыря должен быть опорожнен;
- не должно оказываться давление датчиком на шейку матки;
- шейка матки должна занимать до 75% площади изображения;
- должен визуализироваться нижний полюс мочевого пузыря беременной;
- толщина передней и задней губы шейки матки должна быть примерно одинаковой;
- линия цервикального канала должна выглядеть немного вогнутой за счет датчика, находящегося в переднем своде влагалища.

При прямолинейной форме цервикального канала его длина измеряется как размер от наружного к внутреннему зеву. Однако чаще всего цервикальный канал имеет изогнутую форму, и в случае отклонения линии канала от прямой более чем на 5 мм измерение складывается из суммы 2 прямых отрезков (рис. 1) [2].

При многоплодной беременности ДШМ не является критерием оценки риска невынашивания, поскольку патогенез преждевременных родов при многоплодии в большинстве случаев не связан с ИЦН [15, 16].

При постановке диагноза ИЦН имеет значение не только длина сомкнутой части цервикального канала, но и консистенция шейки матки. Оценить плотность тканей шейки

Рис. 1: а – измерение длины сомкнутой части цервикального канала; б – измерение длины сомкнутой части цервикального канала при отклонении от прямой менее 5 мм.

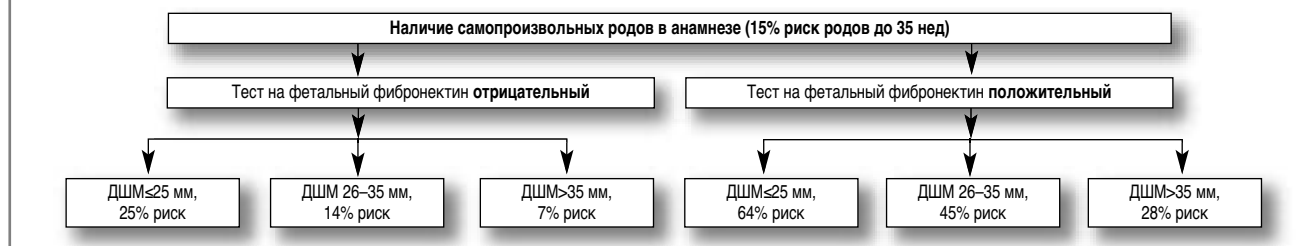


Примечание. А – отклонение линии канала от прямой более 5 мм, В и С – два отрезка линии измерения сомкнутой части цервикального канала, D – прямая линия от наружного до внутреннего зева, относительно которой оценивается степень отклонения цервикального канала.

Рис. 2. Эластометрия – качественный и количественный способ оценки жесткости тканей шейки матки: а – качественные показатели жесткости тканей шейки матки; б – количественные показатели жесткости тканей шейки матки.



Рис. 3. Комбинированный подход к прогнозированию риска развития преждевременных родов.



возможно при акушерском осмотре с применением шкалы Бишопа, а также с помощью ультразвуковой эластографии, применяемой с этой целью с 2007 г. [17]. Эластография – это технология ультразвукового сканирования, позволяющая провести оценку тканевой эластичности (жесткости) в реальном времени. Суть метода заключается в способности биологических тканей деформироваться при приложении внешней силы. Степень деформируемости тканей напрямую зависит от их гистологической структуры. Чем мягче ткань, тем легче она меняет свою форму. Ультразвуковой сигнал возвращается из более мягких тканей быстрее, чем из твердых, после деформации, что отражается в масштабе цветов-оттенков. Для аппаратов ультразвуковой диагностики разработана специальная цветовая шкала эластичности (жесткости), по которой степень деформации соответствует определенному цвету: легкосмещающиеся мягкие ткани кодируются красным цветом, ткани со средней смещаемостью – зеленым цветом, трудносмещающиеся плотные – синим цветом (рис. 2) [18, 19].

Кроме качественной цветовой оценки полученных результатов используются цифровые параметры. Коэффициент деформации представляет собой разницу в смещении, полученном в зоне исследования, к контрольной зоне. Эластография дает информацию о внутренней жесткости выбранного участка шейки матки. Это тот параметр, который невозможно оценить при ручном исследовании. На сегодняшний день ультразвуковая эластография представляется весьма перспективным методом оценки шейки матки на всех этапах беременности. Данные, полученные с помощью эластографии, позволяют прогнозировать вероятность преждевременных родов и прерывания беременности в сроки до 22 нед [19–21].

Среди множества лабораторных тестов, прогностическая значимость которых доказана, наиболее широкое распространение получил тест на определение фетального фибронектина. Совместное использование данного теста и цервикометрии увеличивает их чувствительность и специфичность (рис. 3). Получение двух подряд отрицательных результатов теста свидетельствует о крайне низкой вероятности (~1%) преждевременных родов в течение ближайших 2 нед [22, 23].

Комбинированное использование цервикометрии и теста на фетальный фибронектин позволяет более точно прогнозировать риск развития преждевременных родов. В случае если в 23 нед беременности длина сомкнутой части цервикального канала была более 15 мм, риск преждевременных родов до 32 нед не превышает 4%. Однако при развитии клинических проявлений угрожающих преждевременных родов и длине цервикального канала менее 15 мм вероятность того, что роды произойдут в ближайшие 7 дней, достигает 49%. А в случае ДШМ >15 мм риск снижается

до 1%! При этом определение положительного теста на фетальный фибронектин в цервикальной слизи свидетельствует о том, что роды произойдут через 7–10 дней [24].

Ведение беременных с ИЦН

Тактика ведения пациенток с ИЦН определяется прежде всего сроком гестации и данными анамнеза. В случае уже диагностированной ИЦН в зависимости от срока беременности решается вопрос или о хирургической ее коррекции, или о применении разгрузочного акушерского pessaria. Всем пациенткам вне зависимости от выбранной тактики назначается терапия микронизированным прогестероном интравагинально до 34 нед [16, 22].

При наличии преждевременных родов в анамнезе и/или потере беременности во II триместре проведение УЗИ и цервикометрии начинают с 12–14 нед с целью своевременной диагностики ИЦН. При выявлении укорочения длины сомкнутой части цервикального канала менее 25 мм методом выбора является хирургическая коррекция (серкляж); табл. 2. При ДШМ более 25 мм с профилактической целью с 19 до 34 нед назначается микронизированный прогестерон по 200 мг во влагалище. Назначение вагинального прогестерона женщинам с укороченной шейкой матки снижает вероятность неожиданных преждевременных родов и неонатальной заболеваемости и смертности, а также является экономически эффективным [25, 26].

Пациенткам без отягощенного анамнеза, согласно приказу Минздрава России от 12.11.2012 №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”», ультразвуковая оценка ДШМ проводится в сроки скринингового морфологического исследования плода (18–24 нед) [2].

При выявлении укорочения шейки матки до 26–30 мм показано проведение еженедельной цервикометрии и теста на фетальный фибронектин. При укорочении шейки матки менее 25 мм в сроках до 24 нед беременности целесообразно проведение хирургической коррекции ИЦН с последующей терапией микронизированным прогестероном по 200 мг интравагинально до 34 нед. После 24 нед беременности швы на шейку матки не накладывают и методом выбора становятся применение микронизированного прогестерона и использование акушерского pessaria (рис. 4) [10, 22, 24].

С учетом разных факторов, приводящих к формированию ИЦН, был разработан дифференцированный подход к выбору тактики ведения пациенток (рис. 5) [3, 11, 24].

Пациенткам с нарушенной запирающей функцией шейки матки, которая сформировалась по причине ранее перенесенных травм (конизация, разрыв шейки матки в

Таблица 2. Кратность проведения цервикометрии в группах риска

Анамнез	Сроки УЗИ	Частота исследований
Потеря беременности в 14–27 нед	14–24 нед	Каждые 2 нед при ДШМ >30 мм При ДШМ 25–29 мм – 1 раз в неделю Дополнительно: ДШМ <25 мм (до 24–25 нед) – микронизированный прогестерон ± серкляж ДШМ <15 мм (до 24–25 нед) – серкляж + микронизированный прогестерон ДШМ <20 мм (после 25 нед) – микронизированный прогестерон ± pessary ± АСК 75 мг/сут
Преждевременные роды в 28–36 нед	16–24 нед	
Анамнез не отягощен	18–24 нед однократно	Однократно

Рис. 4. Алгоритм ведения пациенток с отягощенным анамнезом.

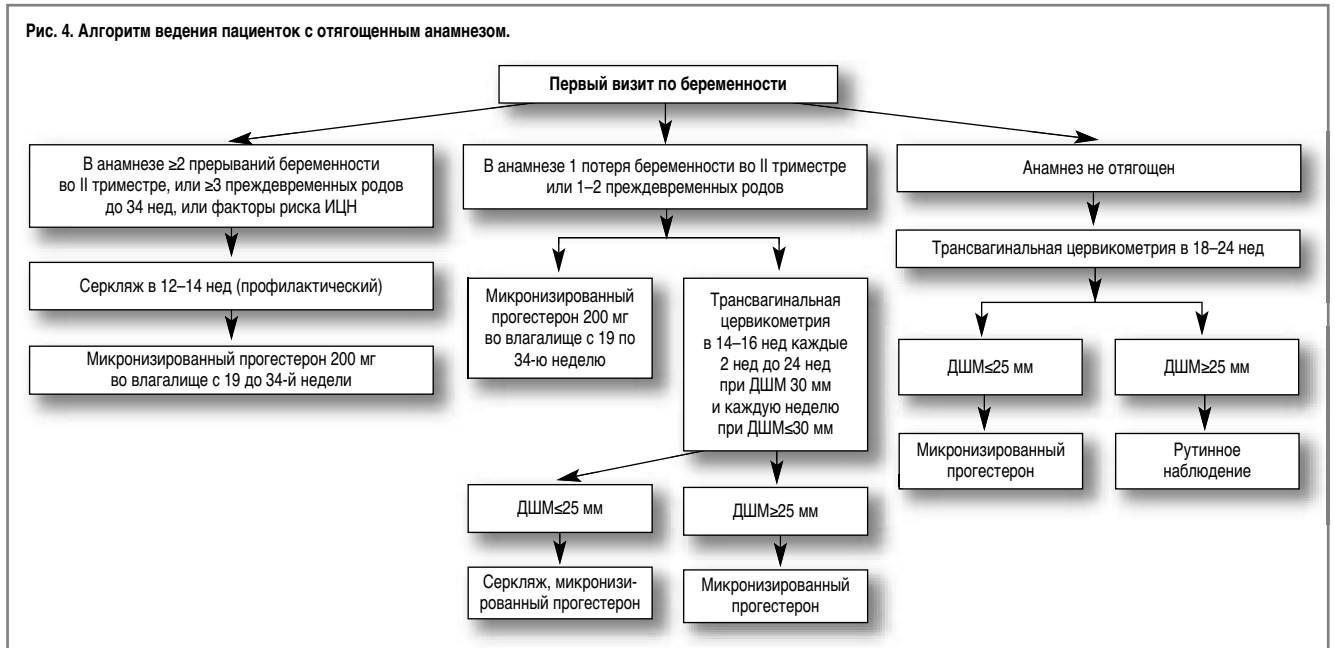
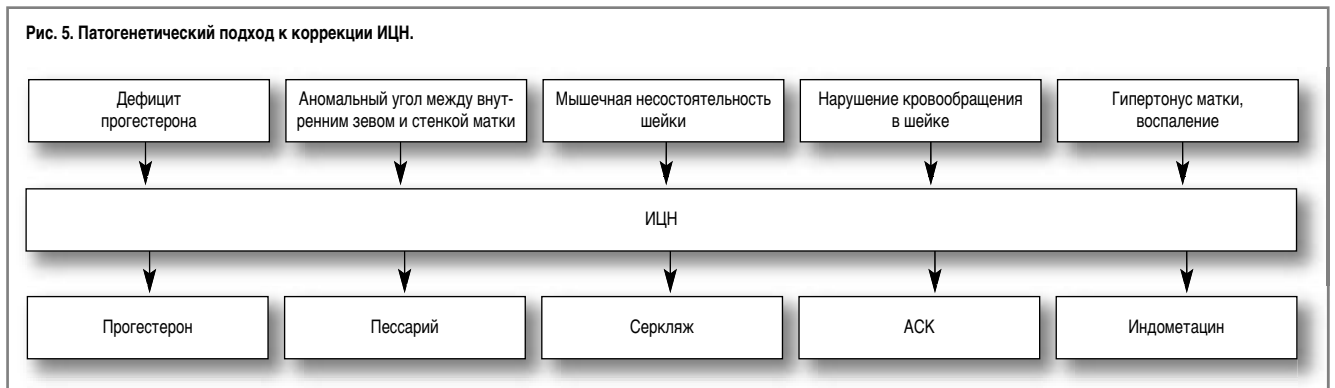


Рис. 5. Патогенетический подход к коррекции ИЦН.



родах, многократные внутриматочные вмешательства, врожденная несостоятельность), методом выбора является хирургическая коррекция с применением микролизированного прогестерона. По результатам систематического обзора, включившего независимое исследование, 2 проспективных и 7 ретроспективных когортных исследований, было доказано, что наложение серкляжа пациенткам с ИЦН и видимыми оболочками увеличивает вероятность благоприятного исхода беременности (неонатальная выживаемость с серкляжем 71% против 43% с применением только выжидательной тактики) [27]. Наложение швов на шейку матки не проводится при наличии признаков внутриутробной инфекции, кровотечения и отсутствии условий [25].

В случае выявления аномального угла между внутренним зевом шейки матки и стенкой матки целесообразно применение разгрузочный акушерский пессарий. Пессарии предназначены для изменения оси цервикального канала и смещения веса содержимого матки с шейки. Изменяя угол шейки матки, пессарий также препятствует раскрытию внутреннего зева и таким образом обеспечивает защиту от инфекции [24].

В 2012 г. было опубликовано исследование, показавшее, что эффективность пессария схожа с серкляжем и вагинальным прогестероном [1, 24]. Исследование включило 385 женщин с укороченной шейкой матки (≤ 25 мм) в сроках от 20 до 23 нед с пессарием или без него [27]. У 89% раньше не наблюдалось преждевременных родов, и им не накладывали серкляж и не назначали прогестерон. Группа женщин с пессарием имела меньший процент преждевременных родов до 28 нед – 4 (2%) из 190 с пессарием против 16 (8%) из 190 – и до 34 нед – 12 (6%) из 190 против 51 (27%) из 190. Не было отмечено никаких побочных эффек-

тов, кроме выделений из влагалища и легкого дискомфорта при введении пессария. Использование пессария женщинами с укороченной шейкой матки может увеличить продолжительность беременности. Однако не рекомендуется использовать пессарий вместо серкляжа или прогестерона, так как исследования 2013 г. не подтвердили его большую эффективность [24, 27].

Нестероидные противовоспалительные препараты. В ходе 3 независимых исследований было выявлено, что использование индометацина при укорочении шейки матки в сроках 14–27 нед не снижает вероятность преждевременных родов до 35 нед, но снижает вероятность родов до 24 нед [26]. Чаще всего терапию с применением нестероидных противовоспалительных препаратов проводят перед хирургической коррекцией ИЦН. Назначается индометацин по 50 мг внутрь каждые 6 ч в течение 48 ч. Препарат может быть использован до 32 нед, после чего его применение увеличивает риск преждевременного закрытия артериального протока у плода и нецелесообразно.

Использование низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) при нарушении микроциркуляции в тканях шейки матки, выявленных при ультразвуковой эластометрии и цветовом доплеровском картировании, является эффективным и безопасным, однако в качестве самостоятельного метода терапии используется редко [28].

Образ жизни. Изменение образа жизни пациенток с ИЦН не показало должного результата, все же рекомендуется придерживаться постельного режима, ограничить физические упражнения и воздерживаться от половых контактов. Доказанным является курение как самостоятельный фактор риска развития преждевременных родов, но он не ассоциирован с формированием ИЦН [3].

Заключение

ИЦН является самостоятельным и значимым фактором риска невынашивания беременности. Своевременная диагностика в большинстве случаев позволяет или полностью предотвратить преждевременные роды, или пролонгировать беременность до достижения плодом периода жизнеспособности.

В основе оказания качественной медицинской помощи пациенткам из группы риска по преждевременным родам лежат тщательный сбор анамнеза с оценкой всех значимых факторов, исключение или подтверждение наличия дисплазии соединительной ткани, раннее проведение цервикометрии и эластометрии для оценки замыкательной функции шейки матки. Беременным из группы высокого риска целесообразно рассматривать вопрос или о проведении профилактического серкляжа с последующей терапией микронизированным прогестероном, или о применении монотерапии прогестероном под контролем показателей цервикометрии. Хирургическая коррекция ИЦН оптимальна в сроках до 24 нед, а перед ее проведением эффективно использование индометацина в течение 48 ч. В случае поздней диагностики ИЦН методом выбора становится комбинирование разгружающего акушерского pessaria и интравагинального введения микронизированного прогестерона. Сроки применения микронизированного прогестерона пересмотрены, и в настоящее время длительность применения препарата составляет от 19 до 34 нед. Разгружающий акушерский pessary, так же как и швы с шейки матки, должен быть удален в 37 нед беременности.

Повсеместное внедрение алгоритма ведения пациенток с ИЦН с учетом критериев диагностики данного состояния по данным ультразвуковой цервикометрии и эластометрии может позволить значительно снизить частоту развития очень ранних и ранних преждевременных родов.

Литература/References

- McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101 (4): 1026–30.
- Буланов МН. Ультразвуковая диагностика заболеваний шейки матки. М.: Булар-М, 2017. / Bulanov M.N. Ultrazvukovaya diagnostika zabolevanii sheiiki matki. M.: Vidar-M, 2017. [in Russian]
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 372.
- Rackow BW, Arici A. Reproductive performance of women with mllerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 229.
- Shah PS, Zao J; Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births. Induced termination of pregnancy and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2009; 116: 1425.
- Vyas NA, Vink JS, Ghidini A et al. Risk factors for cervical insufficiency after term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 787.
- Warren JE, Silver RM, Dalton J et al. Collagen 1Alpha1 and transforming growth factor-beta polymorphisms in women with cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 619.
- Сидельникова ВМ. Привычная потеря беременности. М.: Триада-X, 2000. / Sidelnikova V.M. Priychnaia poteria beremennosti. M.: Triada-Kb, 2000. [in Russian]
- Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 371.
- Romero R, Lockwood CJ. Pathogenesis of spontaneous preterm labor. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD et al. (Eds). *Creasy&Resnik's Maternal Fetal Medicine*. Saunders, 2009.
- Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 376.
- Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 663.
- Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 148.
- Iams JD, Cebrik D, Lynch C et al. The rate of cervical change and the prior phenotype of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 130.
- Berghella V, Figueroa D, Szychowski JM et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 351.e1.
- Rafael TJ, Mackeen AD, Berghella V. The effect of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in women with an ultrasound-indicated cerclage. *Am J Perinatol* 2011; 28: 389.
- Myers KM, Feltovich H, Mazza E et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech* 2015; 48 (9): 1511–23.
- Sbihi T, Nightingale KR, Palmeri ML et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol* 2015; 41 (5): 1126–47.
- Thomas A, Degenhardt F, Farrokhi A et al. Significant differentiation of focal breast lesions: calculation of strain ratio in breast sonoelastography. *Acad Radiol* 2010; 17 (5): 558–63.
- Molina FS, Gomez LF, Florido J et al. Quantification of cervical elastography: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39 (6): 685–9.
- Fruscalzo A, Londero AP, Schmitz R. Quantitative cervical elastography during pregnancy: influence of setting features on strain calculation. *J Med Ultrason* 2015; 42 (3): 387–94.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 42.e1.
- Elsanipoor RM, Seligman NS, Saccone G et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 125.
- Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratona E et al. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 146.
- Gorski LA, Huang WH, Iriye BK, Hancock J. Clinical implication of intra-amniotic sludge on ultrasound in patients with cervical cerclage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 482.
- Vousden N, Hezelgrave N, Carter J et al. Prior ultrasound-indicated cerclage: how should we manage the next pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 188: 129.
- Goya M, Pratcorona L, Merced C et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1800.
- Roberge S, Nicolaides KH, Demers S et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 491–9.

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».

E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

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

E-mail: Katyanikitina@mail.ru

Залеская Софья Алексеевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: sofa.zalenskaya@mail.ru

Нагайцева Елена Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием функциональной диагностики родильного дома при ГБУЗ ГКБ №40

Раба Дмитрий Павлович – студент 7-го курса ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dimaraba@mail.ru

Современный токолиз и побочные эффекты токолитиков

О.Р.Баев[✉], О.Н.Васильченко, А.О.Карапетын

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

Актуальность. Токолитическая терапия является единственным методом, который используется при лечении беременных при преждевременных родах. Однако эффективность и безопасность этой терапии по-прежнему остаются предметом дискуссий. Одним из наименее изученных вопросов этой проблемы является безопасность терапии, которая в первую очередь проявляется частотой побочных эффектов.

Цель: провести сравнительное исследование безопасности наиболее распространенных токолитиков – atosiban, nifedipine и hexoprenaline sulfate.

Материал и методы. В исследование вошли 173 беременные с угрожающими преждевременными родами в сроке от 28 до 34 нед. В 54 наблюдениях проведен токолиз нифедипином, 57 – atosibanом, 62 – гексопреналином. Для оценки эффективности токолиза использованы клинические и инструментальные методы контроля (ультразвуковое исследование с цервикометрией). Первичными точками исхода являлась частота пролонгирования беременности на 48 ч и частота побочных эффектов, в том числе потребовавших прекращения токолиза.

Результаты. Пролонгирование беременности на 48 ч достигнуто в группах нифедипина, atosiban и гексопреналина сульфата соответственно у 46 (85,19%), 55 (96,49%) и 53 (77,40%) беременных. Atosiban показал достоверно более высокую эффективность. В 8 наблюдениях токолиза нифедипином и 3 – гексопреналином протокол токолиза не был выполнен в связи с непереносимостью лечения. В этих наблюдениях имела место наиболее высокая частота преждевременных родов. После исключения этих наблюдений из анализа различий в частоте пролонгирования беременности не было. Общая частота наблюдений побочных эффектов в группах составила 38,9, 12,3 и 82,3% и была достоверно меньшей в группе atosiban, чем нифедипина и гексопреналина сульфата.

Выводы. На эффективность токолиза оказывает влияние переносимость препаратов. Atosiban показал лучший из трех препаратов профиль безопасности. При сопоставимой эффективности atosiban показал себя препаратом, который в большей степени, чем нифедипин и гексопреналин сульфат, отвечает современным требованиям, предъявляемым к токолитикам.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолиз, токолитическая терапия, нифедипин, atosiban, гексопреналин сульфат.

[✉]o_baev@oparina4.ru

Для цитирования: Баев О.Р., Васильченко О.Н., Карапетын А.О. Современный токолиз и побочные эффекты токолитиков. Гинекология. 2018; 20 (2): 46–50. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.46-50

Modern tocolysis and adverse effects of tocolytics

O.R.Baev[✉], O.N.Vasilchenko, A.O.Karapetyan

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

Relevance. Tocolytic therapy is the only method that is used in the treatment of pregnant women with preterm labor. However, the effectiveness and safety of this therapy is still a matter of debate. One of the least studied issues of this problem is the safety of therapy, which is primarily manifested by the frequency of side effects.

The aim is to carry out a comparative study of the safety of the most common tocolytic agents - atosiban, nifedipine and hexoprenaline sulfate.

Material and methods. The study included 173 pregnant women with threatening premature births in a period of 28 to 34 weeks. In 54 cases, tocolysis with nifedipine, 57 with atosiban, 62 with hexoprenaline was performed. To assess the effectiveness of tocolysis, clinical and instrumental methods of control (ultrasound with cervicometry) were used. The primary outcome points were the frequency of prolongation of pregnancy at 48 h and the incidence of side effects, including those requiring the termination of tocolysis.

Results. Prolongation of pregnancy at 48 h was achieved in groups of nifedipine, atosiban and hexoprenaline sulfate, respectively in 46 (85.19%), 55 (96.49%) and 53 (77.40%) pregnant. Atosiban showed significantly higher efficacy. In 8 cases of tocolysis with nifedipine and 3 - hexoprenaline, the tocolysis protocol was not performed due to intolerance of treatment. In these observations, the highest frequency of preterm labor occurred. After excluding these observations from the analysis of differences in the frequency of prolongation of pregnancy was not. The overall frequency of adverse events in the groups was 38.9, 12.3 and 82.3%, and was significantly lower in the atosiban group than nifedipine and hexoprenaline sulfate.

Conclusions. The effectiveness of tocolysis is affected by the tolerability of the drugs. Atosiban showed the best of the three drug safety profile. With comparable efficacy, atosiban has proven to be a drug that, to a greater extent than nifedipine and hexoprenaline sulfate, meets the current requirements for tocolytic drugs.

Key words: premature birth, tocolysis, tocolytic therapy, nifedipine, atosiban, hexoprenaline sulfate.

[✉]o_baev@oparina4.ru

For citation: Baev O.R., Vasilchenko O.N., Karapetyan A.O. Modern tocolysis and adverse effects of tocolytics. Gynecology. 2018; 20 (2): 46–50. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.46-50

Преждевременные роды входят в группу больших акушерских синдромов, что обусловлено не только общностью патогенетических механизмов, но и удельным весом в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Среди наиболее важных мероприятий, направленных на снижение частоты преждевременных родов, большую роль играет токолитическая терапия. Основными препаратами для токолиза являются: селективные β_2 -адреномиметики, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы циклооксигеназы (индометацин), сульфат магния, atosiban.

В настоящее время наиболее часто используемым токолитиком остаются препараты группы β -адреномиметиков (в частности, гексопреналин сульфат), однако у данной группы препаратов существует множество противопоказаний для использования: сердечно-сосудистые заболевания матери (стеноз устья аорты, миокардит, тахикардия, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения

сердечного ритма); гипертиреоз; закрытоугольная форма глаукомы; инсулинзависимый сахарный диабет; дистресс плода, не связанный с гипертонусом матки. Также эти препараты имеют много побочных эффектов как со стороны матери (тошнота, рвота, головные боли, гипокалиемия, повышение уровня глюкозы крови, беспокойство, тремор, тахикардия, одышка, боли в груди, отек легких), так и со стороны плода (тахикардия, гипербилирубинемия, гипокальциемия).

Одним из наиболее популярных токолитиков в России продолжает оставаться сульфат магния, несмотря на отсутствие у него явного токолитического эффекта. Современных рекомендаций его использования в качестве токолитика нет. В большинстве стран магния сульфат не зарегистрирован в качестве токолитического средства, но допустим к применению у беременных при гипомagneмизме, пре- и эклампсии. Отмечаются следующие побочные эффекты при внутривенном введении препарата: при гипермагнезии – брадикар-

дия, диплопия, прилив крови к лицу, потливость, снижение артериального давления, угнетение деятельности сердца и центральной нервной системы, тревога, головная боль, слабость, атония матки, гипотермия, вторичная гипокальциемия с признаками вторичной тетании. Имеются исследования, показывающие снижение риска церебрального паралича у детей, родившихся до 32 нед беременности [3]. В связи с этим в современных условиях сульфат магния применяют для нейропротекции плода при угрожающих или начавшихся преждевременных родах.

В течение последних лет наблюдается постепенная смена приоритетов в применении токолитических препаратов, и в большинстве стран гексопреналин и сернокислая магнезия заменены на блокатор окситоциновых рецепторов атозибан и блокатор кальциевых каналов нифедипин [4–7]. Данная смена обусловлена высокой частотой побочных эффектов при использовании гексопреналина и неэффективностью сернокислой магнезии [8, 9]. В то же время остается невыясненным, какой из применяемых в настоящее время токолитиков имеет преимущества при ведении беременных с угрожающими преждевременными родами. Последнее многоцентровое исследование APOSTEL III не обнаружило существенных различий в материнских и перинатальных исходах между группами женщин, получавших лечение нифедипином или атозибаном [10]. Тем не менее результаты исследования противоречивы. Так, имела тенденция к более высокому уровню перинатальной смертности в группе нифедипина, которая не соответствовала подтвержденным данным частоты сепсиса [11–13]. Напротив, частота бронхопупулярной дисплазии имела тенденцию к повышению в группе атозибана. При отсутствии различий в продолжительности пролонгирования беременности в целом после исключения беременных с преждевременным излитием вод период пролонгирования беременности на фоне применения нифедипина оказался в среднем на 10 дней больше, но это не сочеталось с улучшением перинатальных исходов. Полученные авторами результаты не выявили различий в частоте побочных реакций. Однако в другом крупном когортном исследовании была показана более высокая частота гипотензии и тахикардии при использовании для токолиза нифедипина [14–16].

В связи с изложенным по-прежнему представляет научный и практический интерес сравнение не только эффективности, но и безопасности наиболее часто применяемых токолитиков – гексопреналина сульфата, нифедипина и атозибана.

Материал и методы

В исследование вошли 173 беременные с угрожающими преждевременными родами в сроке беременности от 28 до 34 нед.

Критерии включения в исследование:

- Удовлетворительное состояние беременной и плода.
- Целый плодный пузырь.
- Срок беременности 24–33 нед 6 дней.
- Зарегистрированная сократительная деятельность матки (4 схватки и более за 30 мин продолжительностью не менее 30–40 с).
- Раскрытие шейки матки от 1 до 3 см и укорочение на 75% от исходной величины.
- Информированное согласие пациентки.

Критерии исключения:

- Тяжелые состояния беременной, требующие родоразрешения в экстренном порядке (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелая преэклампсия, эклампсия и др.).
- Дистресс плода.
- Врожденные пороки развития плода или плаценты.
- Антенатальная гибель плода.
- Хориоамнионит или другой острый инфекционный процесс.
- Повышенная чувствительность к препаратам.

Токолитическую терапию начинали сразу после установления диагноза, уточнения срока беременности, оценки состояния матери и плода, критериев включения/исключения,

оценки противопоказаний к применению препарата. В 54 наблюдениях проведен токолиз нифедипином, 57 – атозибаном, 62 – гексопреналином.

Схема токолиза нифедипином:

- 20 мг per os; далее – если сокращения матки сохраняются – через 30 мин 20 мг повторно, затем по 20 мг каждые 3–8 ч в течение 48 ч по показаниям;
- или 10 мг сублингвально, затем, при необходимости, каждые 20 мин по 10 мг (максимальная доза в течение первого часа 40 мг), затем каждые 4 ч по 20 мг до 48 ч. Максимальная доза 160 мг/сут.

Продолжительность токолиза – 48 ч.

Схема токолиза атозибаном:

- I этап – внутривенно медленно (в течение 1 мин) вводили 0,9 мл (1 флакон) атозибана без разведения (начальная доза 6,75 мг).
- II этап – в течение 3 ч производили инфузию атозибана в дозе 300 мкг/мин (доза атозибана 18 мг/ч).
- III этап – продолжительная, до 45 ч, инфузия атозибана в дозе 100 мкг/мин (доза атозибана 6 мг/ч).

Общая продолжительность лечения не превышала 48 ч. Максимальная доза атозибана на весь курс составляла 330 мг.

Схема токолиза гексопреналина сульфатом:

- I этап – внутривенно медленно (в течение 1 мин) вводили 2 мл гексопреналина без разведения (начальная доза 10 мкг).
- II этап – в течение 3 ч производили инфузию гексопреналина со скоростью 0,3 мкг/мин (доза гексопреналина 18 мкг/ч).
- III этап – продолжительная, до 45 ч, инфузия гексопреналина со скоростью 0,075 мкг/мин (4,5 мкг/ч).

Общая продолжительность лечения не превышала 48 ч. Максимальная доза гексопреналина на весь курс составляла 270 мкг.

Степень эффективности токолиза определяли по длительности пролонгирования беременности. Первичными точками оценки являлись частота пролонгирования беременности на 48 ч и частота побочных эффектов, в том числе потребовавших прекращения токолиза. В процессе лечения эффективность токолитической терапии контролировали с помощью клинической оценки тонуса матки при пальпации, определения частоты и длительности схваток, также оценивали характер и частоту сердечных сокращений плода по данным кардиотокографии, проводили динамический контроль состояния шейки матки через 2 и 48 ч от начала лечения с помощью эхографической цервикометрии. Проводили клиническую оценку новорожденных по общепринятым критериям. Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью статистической программы SPSS Statistics v19. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка клинических рекомендаций по ведению и диагностике невынашивания беременности и преждевременных родов», одобренной этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова».

Результаты и обсуждение

Сравниваемые группы беременных не отличались по возрасту, антропометрическим параметрам (масса тела, рост, индекс массы тела). Течение беременности на ранних сроках у женщин всех групп характеризовалось высокой частотой угрожающего прерывания беременности, по поводу чего они получали лечение в стационаре (табл. 1). С высокой частотой встречалась истмико-цервикальная недостаточность, в связи с которой в сроках 18–21 нед беременности было произведено наложение швов на шейку матки. Из других осложнений беременности наиболее часто отмечены анемия беременных, а также задержка роста плода (по 18,5 и 14,0%; 3,7 и 16,3% наблюдений). Значимых различий в частоте осложнений беременности между группами не было.

Срок беременности на момент госпитализации колебался от 28 до 34 нед и в группе нифедипина был в среднем на 7 дней больше, чем у беременных группы атозибана и гексопреналина: $32,81 \pm 1,16$ (30–34) нед против $31,02 \pm 1,44$ (28–33) нед против $31,11 \pm 1,50$ (28–34) нед ($p < 0,001$).

Таблица 1. Особенности течения беременности

	Нифедипин (n=54)		Атозибан (n=57)		Гексопреналин (n=62)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Угроза прерывания беременности						
I триместр	13	24,07	13	22,81	14	22,58
II триместр	2	3,7	6	10,53	6	9,68
I и II триместр	3	5,65	9	15,79	6	9,68
Истмико-цервикальная недостаточность	15	27,78	16	28,07	14	22,58
Анемия	10	18,52	8	14,04	10	16,13
Задержка развития плода	2	3,7	8	14,04	9	14,52
Многоводие	0	0	2	3,51	3	4,84

Таблица 2. Исходы беременности

	Нифедипин (n=54)	Атозибан (n=57)	Гексопреналин (n=62)
Пролонгирование на 48 ч	46 (85,19%)	55 (96,49%)*	53 (77,40%)
Срок родов в среднем, нед ^г	35,61±1,587 (30,1–39)	35,12±2,47 (29,7–40)	34,26±2,52 (29,5–40)
Влагалищные роды	41 (75,93%)	39 (68,42%)	41 (66,13%)
Кесарево сечение	11 (20,37%)	18 (31,58%)	21 (33,87%)
Масса тела новорожденных, г ^г	2614,33±336,54 (1855–3230)	2448,56±528,75 (1370–3490)	2290,34±475,77 (1310–3510)
Оценка по Апгар на 1 мин ^г	7,75±0,51 (6–8)	7,54±0,75 (5–8)	7,29±0,89 (5–8)
Оценка по Апгар на 5 мин ^г	8,68±0,57 (7–9)	8,44±0,75 (7–9)	8,24±0,77 (7–9)

*Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (минимальное–максимальное значение), остальные – как абсолютное число (%).

^гДостоверность различий $p < 0,05$.

При поступлении в стационар длина шейки матки по данным эхографической цервикометрии у женщин в группе нифедипина колебалась от 2,0 до 2,8 см, составляя в среднем $2,51 \pm 0,26$ см, в группе атозибана – $0,7–2,8$ см, в среднем $2,36 \pm 0,49$ см, в группе гексопреналина – $2,7–2,8$ см, в среднем $2,37 \pm 0,47$ см ($p < 0,05$).

Зрелость шейки матки по модифицированной шкале Бишопа находилась в пределах от 4 до 9 баллов. У беременных, получавших нифедипин, оценка степени ее зрелости по шкале Бишопа составляла $5,04 \pm 0,21$ против $5,35 \pm 0,87$ в группе атозибана и $5,34 \pm 0,84$ в группе гексопреналина ($p < 0,05$). В группе токолиза нифедипином чаще встречались беременные, которые на амбулаторном этапе уже получали лечение микронизированным прогестероном, тогда как в группе токолиза атозибаном чаще встречались женщины, которые получали ранее лечение нифедипином. Указанное лечение было отменено с началом токолиза.

Других различий между группами не было выявлено.

Всем беременным после установления диагноза «угрожающие преждевременные роды» была начата профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном в курсовой дозе 24 мг и проведена токолитическая терапия в соответствии с приведенной схемой. Основные результаты проведенной терапии и исходы беременности представлены в табл. 2.

Неэффективным лечение признано в 8 (14,81%) наблюдениях группы нифедипина, 2 (3,51%) – атозибана и 9 (14,51%) – гексопреналина ($p < 0,05$). У этих женщин, несмотря на токолитическую терапию, прогрессировали схватки и раскрытие шейки матки, что определило необходимость отмены токолитической терапии с последующим родоразрешением в течение первых 24 ч от госпитализации. У 46 (85,19%) женщин, получавших лечение нифедипином, 55 (96,49%) – атозибаном, 53 (77,4%) – гексопреналином, беременность удалось пролонгировать на срок более 48 ч. Таким образом, в пролонгировании беременности на 48 ч наиболее эффективным оказался атозибан ($p < 0,05$). Различий между нифедипином и гексопреналином по этому показателю не было выявлено. Еще у 5 женщин из группы нифедипина, 11 – атозибана и 5 – гексопреналина удалось пролонгировать беременность на срок более 7 дней и у остальных – на срок более 14 дней ($p > 0,05$). В до-

ношенном сроке беременности роды произошли у 15 (27,8%) женщин после токолиза нифедипином, 19 (33,3%) – атозибаном, 14 (22,6%) – гексопреналином ($p > 0,05$). Не было различий в частоте влагалищных родов и кесарева сечения.

Все дети родились живыми. Не было получено существенных различий в массе тела новорожденных сравниваемых групп. Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте колебалась от 5 до 8 баллов и существенно не различалась в группах (см. табл. 2).

Следует отметить, что в 2 наблюдениях в группе атозибана и 4 – в группе гексопреналина был проведен повторный курс токолитической терапии. В 50,0% наблюдений после окончания токолиза нифедипином, 42,1% – после атозибана, 46,8% – после гексопреналина была назначена поддерживающая терапия микронизированным прогестероном по 200 мг/сут (на ночь); $p > 0,05$. Еще 19 (35,1%), 4 (7,0%) и 9 (14,5%) женщин, соответственно, получали поддерживающую терапию сернокислой магнезией. Таким образом, в группе нифедипина сернокислая магнезия применялась чаще ($p < 0,01$).

Данные о частоте встречаемости побочных эффектов токолитиков представлены в табл. 3. В 8 (14,8%) наблюдениях в связи с сочетанием тахикардии, гипотензии и жалоб на слабость, тошноту и рвоту протокол токолиза нифедипином не был выполнен полностью в связи с необходимостью снижения дозы или увеличения интервала приема препарата. Следует отметить, что именно в этой подгруппе женщин имела место наиболее высокая частота неэффективности токолиза – 5 из 8 женщин этой подгруппы родили в течение первых 24 ч от момента поступления. В группе женщин, получавших лечение атозибаном, общая частота побочных эффектов была значительно ниже (1,75% против 48,15%); $p < 0,05$. Не было наблюдений непереносимости лечебного препарата, и протокол токолиза был соблюден у всех пациенток.

После исключения из анализа 8 женщин, у которых не был выполнен протокол токолиза нифедипином в связи с непереносимостью препарата, частота пролонгирования беременности на срок более 48 ч составила 93,48%, что существенно не отличалось от результатов токолиза в группе атозибана.

Таблица 3. Побочные эффекты токолитиков

	Нифедипин (n=54)		Атозибан (n=57)		Гексопреналин (n=62)		p
	1		2		3		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Тошнота	3	5,6	4	7,0	7	11,3	$p_{1-2}=0,530$ $p_{2-3}=0,315$ $p_{1-3}=0,224$
Жар	10	18,5	1	1,8	5	8,0	$p_{1-2}=0,003$ $p_{2-3}=0,124$ $p_{1-3}=0,138$
Тремор	1	1,9	1	1,8	7	11,3	$p_{1-2}=0,739$ $p_{2-3}=0,040$ $p_{1-3}=0,047$
Головная боль	6	11,1	2	3,5	4	6,5	$p_{1-2}=0,119$ $p_{2-3}=0,381$ $p_{1-3}=0,287$
Дистресс плода	0	–	0	–	2	3,2	$p_{1-2}=ns$ $p_{2-3}=0,269$ $p_{1-3}=0,284$
Одышка	1	1,9	1	1,9	0	–	$p_{1-2}=0,739$ $p_{2-3}=0,479$ $p_{1-3}=0,466$
Гипергликемия	0	–	0	–	6	9,7	$p_{1-2}=ns$ $p_{2-3}=0,018$ $p_{1-3}=0,021$
Гипокалиемиа	0	–	0	–	3	4,8	$p_{1-2}=ns$ $p_{2-3}=0,138$ $p_{1-3}=0,149$
Тахикардия	9	16,7	0	–	44	71,0	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$
Гипотензия	9	16,7	0	–	3	4,8	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,138$ $p_{1-3}=0,037$
Головокружение	8	14,8	1	1,8	7	11,3	$p_{1-2}=0,013$ $p_{2-3}=0,040$ $p_{1-3}=0,386$
Снижение дозы, отмена лечения	8	14,8	0	–	3	–	$p_{1-2}=0,002$ $p_{2-3}=0,043$ $p_{1-3}=0,002$
Всего наблюдений (с учетом комбинации эффектов)	21	38,9	7	12,3	51	82,3	$p_{1-2}=0,002$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$

При лечении гексопреналином наиболее часто беременные жаловались на тахикардию. Данная жалоба отмечена почти в 2/3 наблюдений. При этом по данным объективной оценки персоналом ускорение пульса после завершения нагрузочной дозы и введения гексопреналина с высокой скоростью на II этапе регистрировалось в 100% наблюдений. У 3 женщин на этом этапе тахикардия сочеталась с эпизодом снижения артериального давления на 10–15 мм рт. ст. от исходного уровня, что в сочетании с жалобами пациентки на слабость, тошноту или головокружение потребовало значительного снижения скорости введения. В этих наблюдениях протокол токолиза не был выполнен, и предупредить преждевременные роды не удалось. После исключения этих трех наблюдений из анализа частота пролонгирования беременности на 48 ч также не отличалась от таковой в группе атозибана.

Общая частота родов в доношенном сроке беременности существенно не различалась между группами. Этот результат совпадает с данными литературы, свидетельствующими об отсутствии значимого влияния всех видов токолиза на снижение частоты преждевременных родов в целом. Тем не менее токолиз в большинстве наблюдений позволил пролонгировать беременность на 48 ч, необходимые для завершения курса профилактики респираторного дистресс-синдрома у плода.

В целом результаты показали существенно меньшую эффективность гексопреналина и нифедипина, чем атозибана. Также по сравнению с атозибаном эти токолитики имели более высокую частоту побочных эффектов. В нашей когорте пациенток более высокая частота неудачи те-

рапии нифедипином или гексопреналином прежде всего зависела от плохой переносимости этих препаратов, из-за чего от 5 до 15% пациенток были вынуждены снизить дозу препарата. Именно в этой группе пациенток имела место наиболее высокая частота неуспеха токолиза. Таким образом, выраженность побочных эффектов токолитических препаратов оказалась фактором, существенно влияющим на результат лечения.

Атозибан показал лучший из трех препаратов профиль безопасности. В группе лечения атозибаном не было наблюдений невыполненного протокола токолиза. При сопоставимой эффективности атозибан показал себя препаратом, который в большей степени, чем нифедипин и гексопреналин, отвечает современным требованиям, предъявляемым к токолитикам.

Литература/References

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. Акушерство и гинекология. 2012; 2: 4–10. / Saveleva G.M., Shalina R.I., Kurtser M.A. et al. Prezhdevremennye rody kak vazhneishaiia problema sovremennogo akusherstva. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 2: 4–10. [in Russian]
2. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Холин А.М. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2013; 5: 17–22. / Khodzhaeva Z.S., Fedotovskaja O.I., Kholin A.M. Medikamentoziiaia terapiia ugrozhaushchikh prezhdevremennykh rodov. Akusherstvo i ginekologiya. 2013; 5: 17–22. [in Russian]

3. Doyle LW et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD004661.
4. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Карапетян А.О. и др. Сравнение токолиза гексофеналином и atosibanом. *Мед. совет.* 2017; 2: 57–61. / Baev O.R., Vasilchenko O.N., Karapetian A.O. i dr. Sraivnenie tokoliza geksofenalinom i atosibanom. *Med. sovet.* 2017; 2: 57–61. [in Russian]
5. Husslein P, Roura L, Dudenhausen J et al. on behalf of the TREASURE study group. Clinical practice evaluation of atosiban in preterm labour management in six European countries. *BJOG* 2006; 113 (Suppl. 3): 105–10.
6. Jorgensen JS, Weile LK, Lamont RF. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15 (5): 585–8.
7. Spiesser-Robelet L, Martin B, Carceller AM et al. Adverse effects and hemodynamic effects of nifedipine as a tocolytic. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015; 44 (7): 614–20.
8. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.pub2
9. Neilson JP, West HM, Dowsell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.CD004352.pub3
10. Van Vliet Elvira OG, Nijman Tobias AJ, Schuit Ewoud et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multi-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10033): 2117–24.
11. Nijman TAJ, Goedhart MM, Naaktgeboren CN et al. The effects of nifedipine and atosiban on perinatal brain injury: a secondary analysis of the APOSTEL III trial *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017. DOI: 10.1002/uog.17512
12. De Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 485–90.
13. Clouqueur E, Gautier S, Vaast P et al. [Adverse effects of calcium channels blockers used as tocolytic treatment]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015; 44 (4): 341–56. DOI: 10.1016/j.jgyn.2014.12.012 [Article in French]
14. Vercauteren M, Palit R, Soetens F et al. Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 701–9.
15. Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG et al. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG* 2005; 112: 509–10.
16. Chan LW, Sabota DS, Yeung SY et al. Side-effect and vital sign profile of nifedipine as a tocolytic for preterm labour. *Hong Kong Med J* 2008; 14: 267–72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Баев Олег Радомирович – д-р мед. наук, проф., зав. родильным отд-нием ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: o_baev@oparina4.ru

Васильченко Оксана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. родильного отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: o_vasilchenko@oparina4.ru

Карапетян Анна Овиковна – аспирант родильного отд-ния «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: a_karapetian@oparina4.ru

Сравнительная оценка прогностической ценности самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста

Т.Е.Белокриницкая[✉], О.В.Туранова, Н.И.Фролова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

Цель исследования. Оценить прогностическую ценность самостоятельного и врачебного забора вагинального отделяемого для ВПЧ-теста.

Материалы и методы. В исследование вошли 200 женщин в возрасте 18–45 лет (средний возраст $32,7 \pm 6,9$ года), которым было выполнено традиционное цитологическое исследование и тестирование на вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР). Забор вагинального секрета для идентификации ДНК ВПЧ методом полимеразной цепной реакции выполнялся самостоятельно женщиной с помощью прибора «Qvintip» и врачом – из цервикального канала. Прогностическая ценность этих методик оценивалась по общепринятым формулам.

Результаты. ВПЧ ВКР выявлен у 42% обследованных. Наиболее распространенными типами были ВПЧ-16 (17,7%), ВПЧ-56 (16,3%), ВПЧ-39 (13,6%). У 51,2% ВПЧ-положительных женщин отмечалось сочетание нескольких типов ВПЧ ВКР. Результативность обследования с помощью устройства «Qvintip» была выше, чем при заборе материала врачом: 38% vs 27,5% (отношение шансов – ОШ=1,6; 95% доверительный интервал – ДИ 0,48–2,45; $\chi^2=5,0$, $p\chi^2=0,025$). Устройство «Qvintip» выявляло ВПЧ ВКР в 5 раз чаще: 34,5% vs 9,5% (ОШ=5,0; 95% ДИ 1,61–6,71; $\chi^2=15,3$, $p\chi^2=0,0001$). Аномальная цитологическая картина выявлена только у ВПЧ-положительных женщин в 17,9% ($\chi^2=19,9$, $p\chi^2=0,0005$), из них LSIL обнаружены в 15,5% случаев, HSIL – в 2,4%. Сравнительная оценка прогностической ценности выявила более высокую чувствительность метода самозабора (100%) по сравнению с врачебным забором материала (66,7%). Выявлена высокая специфичность обеих методик приготовления образцов для ВПЧ-теста: 65% – для самостоятельного и 72% – для врачебного.

Заключение. Устройство «Qvintip» для самостоятельного забора вагинального отделяемого для ВПЧ-теста обладает высокой прогностической ценностью и может быть рекомендовано в качестве альтернативного метода при скрининге рака шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, ВПЧ-тест, шейка матки, самозабор, «Qvintip», прогностическая ценность.

[✉]tanbell24@mail.ru

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Туранова О.В., Фролова Н.И. Сравнительная оценка прогностической ценности самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста. Гинекология. 2018; 20 (2): 51–54. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.51-54

Purpose of the study. Evaluate the prognostic value of an independent and medical fence of the vaginal discharge for the HPV test

T.E.Belokrinskaya[✉], O.V.Turanova, N.I.Frolova

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 672000, Russian Federation, Chita, ul. Gor'kogo, d. 39a

The aim of the study is to assess the prognostic value of self-and medical sampling of vaginal discharge for HPV test.

Materials and methods. The study included 200 women aged 18–45 years (mean age 32.7 ± 6.9 years) who underwent traditional cytological testing and testing for HPV-stimulated stimulation. The vaginal secretion for the identification of HPV DNA by polymerase chain reaction (PCR) was performed by a woman alone using a Qvintip device and a doctor from the cervical canal. The predictive value of these techniques was evaluated according to generally accepted formulas.

Results. 42% of those surveyed had HPV-stimulated stimulation. The most common types were HPV-16 (17.7%), HPV-56 (16.3%), HPV-39 (13.6%). 51.2% of HPV-positive women had a combination of several types of HPV-stimulated stimulation. The effectiveness of the examination with the Qvintip device was higher than when the doctor took the material: 38% vs 27.5% (OR=1.6, 95% CI 0.48–2.45, $\chi^2=5.0$, $p\chi^2=0.025$). The Qvintip device detected a 5-fold increase in HPV-SRV: 34.5% vs 9.5% (OR=5.0, 95% CI 1.61–6.71, $\chi^2=15.3$, $p\chi^2=0.0001$). An abnormal cytological picture was found only in HPV-positive women in 17.9% ($\chi^2=19.9$, $p\chi^2=0.0005$), of which LSIL were detected in 15.5% of cases, HSIL-2.4%. A comparative assessment of prognostic value revealed a higher sensitivity of the self-sampling method (100%) compared with the medical fence of the material (66.7%). High specificity of both methods of preparation of samples for HPV-test was revealed: 65% for independent and 72% for medical.

The conclusion. The Qvintip device for self-sampling vaginal discharge for the HPV test has a high predictive value and can be recommended as an alternative method for screening cervical cancer.

Key words: human papillomavirus high carcinogenic risk, HPV test, cervix, sampling, Qvintip, prognostic value.

[✉]tanbell24@mail.ru

For citation: Belokrinskaya T.E., Turanova O.V., Frolova N.I. Purpose of the study. Evaluate the prognostic value of an independent and medical fence of the vaginal discharge for the HPV test. Gynecology. 2018; 20 (2): 51–54. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.51-54

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) относится к группе заболеваний с доказанным этиологическим фактором, однако во всем мире РШМ по-прежнему остается значимой медицинской и социальной проблемой и имеет высокие показатели заболеваемости и смертности [1]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется почти 530 тыс. новых случаев заболеваемости РШМ, от которого в последующем погибают около 266 тыс. женщин [2]. По данным отчета Всемирного информационного центра по ВПЧ-инфекции (HPV Information Centre) от 2016 г., показатели заболеваемости и смертности в мире от РШМ составляют 14,0 и 6,8 на 100 тыс. женского населения и варьируют от 15,7 и 8,3 на 100 тыс. в низкоресурсных странах до 9,9 и 3,3 на 100 тыс. – в странах с высоким уровнем экономического развития [1]. Во многих развитых странах за последние годы отмечается снижение показателей заболеваемости и смертности женщин от РШМ благодаря планомерной работе скрининговых программ и, как следствие, своевременному выявлению и лечению предрака и РШМ [2]. А. Del Mistro и соавт. (2016 г.) считают, что

эффективность цервикального скрининга зависит от многих факторов, но важное значение имеет активное участие целевой аудитории, поскольку цервикальная неоплазия чаще диагностируется у тех женщин, которые никогда не подвергались скринингу [3].

В последние годы во многих странах в программы цервикального скрининга активно включается тестирование на вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) [4, 5]. Однако врачи во всем мире сталкиваются с нежеланием многих пациенток участвовать в скрининге по субъективным причинам, что затрудняет реализацию мероприятий по профилактике РШМ. Нежелание женщин чаще обусловлено отсутствием времени, боязнью получения неприятных ощущений во время гинекологического осмотра, а также страхом получения положительного результата [6]. Для решения этой проблемы были разработаны устройства для самозабора вагинального секрета для последующего ВПЧ-тестирования, обладающие высокой прогностической ценностью и достаточной приверженностью женщин к ним. Исследователи отмечают, что использование данных девайсов может увеличить об-

Таблица 1. Сравнительная оценка результативности ВПЧ-тестирования при взятии материала врачом и устройством «Qvintip»

Оба «+» (n=200)	Оба «-» (n=200)	Только «Qvintip» (n=84)	Только врачебный забор (n=84)	ОШ	95% ДИ
42% (84)	58% (116)	34,5% (29)	9,5% (8)	5,0	1,61–6,71

щий охват женщин, участвующих в программах скрининга РШМ [3].

Цель исследования – оценить прогностическую ценность самостоятельного и врачебного забора вагинального отделяемого для ВПЧ-теста.

Материалы и методы

В обследование были включены 200 женщин в возрасте 18–45 лет (средний возраст 32,7±6,9 года). Исследование утверждено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧитГМА Минздрава России и согласовано с Министерством здравоохранения Забайкальского края. Все женщины были проинформированы о целях и дизайне исследования, ознакомлены с инструкцией по применению устройства «Qvintip» и противопоказаниями.

Критерии включения в исследование: возраст 18–45 лет; отсутствие кровянистых выделений из половых путей; беременность; установленного диагноза РШМ; согласие пациентки на участие в исследовании.

Взятие вагинального секрета для генотипирования на ВПЧ ВКР осуществлялось врачом из цервикального канала при помощи урогенитального зонда типа «А» и самостоятельно женщиной с помощью устройства «Qvintip» согласно инструкции. Образцы исследовались в лаборатории ЗАО «Сиблабсервис» г. Новосибирска (лицензия №54-01-002699 от 30.05.2015). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) идентифицировались 12 генотипов ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). Также всем исследуемым был выполнен забор материала из цервикального канала при помощи цитощетки для последующего традиционного цитологического исследования. Интерпретация результатов цитологических методов исследования проводилась согласно классификации The Bethesda System (TBS, 2001). По результатам обследования на ВПЧ ВКР исследуемые были разделены на 2 группы: 1-я – ВПЧ-позитивные (n=84); 2-я – ВПЧ-негативные (n=116).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Microsoft Office Excel-2013 для работы с электронными таблицами и программы IBM SPSS v. 23. Анализ количественных признаков осуществлялся при помощи вычисления среднего арифметического, дисперсии и 95% доверительного интервала (ДИ). Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивали с помощью парного t-теста Стьюдента. Для проверки статистических гипотез о различиях долей и отношений в двух независимых выборках использовался критерий χ^2 . Значения считали статистически достоверными при величине $\chi^2 > 3,84$, при $p < 0,05$. Эффективность сравниваемых методов выявления ВПЧ-инфекции оценивали по отношению шансов (ОШ). При ОШ > 1 вероятность повышена, а ОШ < 1 указывало на отсутствие влияния; ДИ строились для достоверной вероятности $p = 95\%$. Определение прогностической ценности методик забора материала проводилось по общепринятым формулам:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{истинно положительные}}{\text{истинно положительные} + \text{ложноотрицательные}}$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{подлинно отрицательные}}{\text{ложноположительные} + \text{подлинно отрицательные}}$$

$$\text{PPV} = \frac{\text{истинно положительные}}{\text{истинно положительные} + \text{ложноположительные}}$$

$$\text{NPV} = \frac{\text{подлинно отрицательные}}{\text{ложноотрицательные} + \text{подлинно отрицательные}}$$

$$\text{ОП}(+) = \frac{\text{чувствительность}}{1 - \text{специфичность}}$$

$$\text{ОП}(-) = \frac{1 - \text{чувствительность}}{\text{специфичность}}$$

Где PPV – вероятность наличия заболевания при положительном результате теста; NPV – вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста; ОП(+) – отношение правдоподобия для положительного результата теста, показывает, во сколько раз вероятность положительного результата теста у больных больше, чем у здоровых; ОП(-) – отношение правдоподобия для отрицательного результата теста, показывает, во сколько раз вероятность отрицательного теста у больных больше, чем у здоровых.

Результаты исследования

Среди женщин в возрасте от 18 до 45 лет распространенность ВПЧ ВКР составила 42% (84/200). Наибольшее число ВПЧ-позитивных пациенток оказались в возрастной группе 25–35 лет (41,7%, 35/84). Средний возраст женщин был сопоставимым и составил у ВПЧ-положительных 31,4±7,3 года, у ВПЧ-негативных – 33,7±6,4 года ($p > 0,05$). В обеих группах отсутствовали статистически значимые различия в возрасте менархе и коитархе, индексе массы тела, видах контрацепции, количестве беременностей и их исходах, онкологических заболеваний у родственников.

В 48,8% (41/84) случаев ВПЧ ВКР выявлен в виде моноинфекции. Наиболее распространенным оказался тип 16 (17,7%), реже идентифицировались следующие типы: 56 (16,3%), 39 (13,6%); 31 (10,9%); 33 и 51 (по 8,2%); 58 (7,5%); 52 (6,1%); 45 (5,4%); 18 (4,1%); 35 (1,4%); 59 (0,7%).

Сочетание нескольких типов ВПЧ обнаружено в 51,2% (43/84). Два типа ВПЧ ВКР встречались в 34,5% (29/84) случаев, три – в 9,5% (8/84), четыре – в 6% (5/84), пять – в 1,2% (1/84). В 3,6% (3/84) случаев зарегистрировано сочетание ВПЧ 16/18; в 15,5% – тип 16 сочетался с другими генотипами (31, 33, 45, 52, 58).

Данные, полученные при сравнении результативности ВПЧ-тестирования при помощи методик самостоятельного и врачебного забора материала, представлены в табл. 1. Оба метода выявили ДНК ВПЧ у 84 (42%) человек. Эффективность обследования на ВПЧ ВКР с помощью устройства «Qvintip» была выше, чем при заборе материала врачом: 38% (76/200) vs 27,5% (55/200); ОШ=1,6; 95% ДИ 0,48–2,45; $\chi^2=5,0$, $p\chi^2=0,025$. При помощи устройства «Qvintip» ВПЧ выявлялся в 5 раз чаще, чем при врачебном заборе (34,5% vs 9,5%, ОШ=5,0; 95% ДИ 1,61–6,71; $\chi^2=15,3$, $p\chi^2=0,0001$).

Аномальные цитологические картины обнаружены только в группе ВПЧ-позитивных женщин – в 17,9% (15/84; $\chi^2=19,9$, $p\chi^2=0,0005$), из них в 15,5% (13/84) случаев выявлены интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) и в 2,4% (2/84) – интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL).

При сравнительной оценке прогностической ценности двух методик забора вагинального отделяемого для ВПЧ-тестирования была получена высокая чувствительность (Se) самостоятельного забора при помощи устройства «Qvintip» (100% vs 66,7%). Это означает, что метод самозабора не показал ложноположительных результатов. Выявлена высокая специфичность обеих методик взятия материала для ВПЧ-теста: 65% – для самостоятельного забора и 72% – для врачебного забора.

Таким образом, самостоятельный забор материала дает меньший процент ложноотрицательных результатов, а высокая специфичность обеих методик позволяет судить о получении меньшего процента ложноположительных результатов. Вероятность наличия заболеваний шейки матки при получении положительного результата ВПЧ-теста, взятого с помощью «Qvintip», составляет 19,7%. Показатель правдоподобия ОП(+) был выше при использовании методики самозабора. Это означает, что при обнаружении ДНК ВПЧ с помощью устройства «Qvintip» вероятность того, что у женщины имеются интраэпителиальные поражения шейки матки, почти в 3 раза выше вероятности их отсутствия. Показатели NPV=100% и ОП(-)=0 означают, что при получении отрицательного результата ВПЧ-теста, взятого

Таблица 2. Прогностическая ценность методов забора вагинального секрета

Метод забора	Se	Sp	PPV	NPV	ОП(+)	ОП(-)
Врачебный	66,7%	72%	18%	95,9%	2,38	0,5
Устройство «Qvintip»	100%	65%	19,7%	100%	2,86	0

при помощи приспособления «Qvintip», вероятность наличия у женщины патологии цервикального эпителия сводится к нулю (табл. 2).

Дискуссия

ВПЧ – доказанный предиктор развития цервикальной неоплазии, выявляемый почти в 100% случаев РШМ [4, 7]. Известно, что около 15% популяции инфицируются ВПЧ, и ежегодно эта цифра увеличивается на 6,2 млн [8]. ВПЧ поражает около 85% женского населения в разные периоды жизни [7, 9]. По данным Всемирного информационного центра по ВПЧ-инфекции, больший удельный вес ВПЧ-позитивных пациенток фиксируется в возрастной группе менее 25 лет (около 30%), нежели в группе женщин старшего возраста (25–34 лет – около 12%, 35–44 лет – около 6%, 45–65 лет – менее 5%) [1]. По данным наших предыдущих исследований, преобладающее число ВПЧ-позитивных пациенток находится в возрастной группе 25–35 лет (41,7%) [10].

В мире наиболее часто встречаются 5 типов ВПЧ ВКР: ВПЧ-16 (3,2%), ВПЧ-18 (1,4%), ВПЧ-52 (0,9%), ВПЧ-31 (0,8%) и ВПЧ-58 (0,7%) [4]. В нашем исследовании тип 16 также встречался с большей частотой (в 17,7% случаев). Реже идентифицировались ВПЧ-56 (16,3%), ВПЧ-39 (13,6%), ВПЧ-31 (10,9%), ВПЧ-33 и ВПЧ-51 (по 8,2%), ВПЧ-58 (7,5%), ВПЧ-52 (6,1%), ВПЧ-45 (5,4%), ВПЧ-18 (4,1%), ВПЧ-35 (1,4%), ВПЧ-59 (0,7%). Известно, что типы ВПЧ-16 и ВПЧ-18 отвечают примерно за 70% всех цервикальных случаев заболевания раком во всем мире, 41–67% – случаев HSIL, 16–32% – LSIL. Еще около 20% случаев РШМ ассоциированы с типами 31, 33, 35, 45, 52 и 58 [1]. Сочетание нескольких типов ВПЧ ВКР повышает риск развития злокачественной трансформации клеток [11]. По данным литературы, у 5–30% женщин выявляется коинфекция несколькими типами ВПЧ ВКР [12]. Доказано, что сочетание именно типов ВПЧ-16 и ВПЧ-18 существенно повышает риск развития интраэпителиальных поражений шейки матки [4, 13]. Среди обследованных нами женщин у 51,2% (43/84) отмечалось сочетание нескольких типов ВПЧ ВКР. Два типа ВПЧ ВКР встречались в 34,5% (29/84) случаев, три – в 9,5% (8/84), четыре – в 6% (5/84), пять – в 1,2% (1/84). В 3,6% (3/84) встречалось сочетание ВПЧ-16 и ВПЧ-18. В 15,5% случаев ВПЧ-16 сочетался с другими генотипами (31, 33, 45, 52, 58).

Имеются данные, что ВПЧ-инфекция у женщин с нормальной цитологией выявляется примерно в 11–12%, при этом самые высокие показатели у стран Африки к югу от Сахары (24%), Восточной Европы (21%) и Латинской Америки (16%) [4]. По данным экспертов ВОЗ, примерно у 1–2% женщин ежегодно выявляют CIN2+ [13]. В нашем исследовании аномальная цитологическая картина встречалась только у ВПЧ-позитивных женщин в 17,9%, из них в 15,5% случаев обнаружены поражения из группы LSIL и в 2,4% (2/84) – HSIL.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что ВПЧ-тестирование без дополнительной цитологии может быть достаточно чувствительным для первичного скрининга РШМ [4, 6, 14–16]. Тестирование на ДНК ВПЧ позволяет снизить заболеваемость РШМ в течение 4–5 лет и смертность от РШМ в течение 8 лет по сравнению с цитологическим скринингом [4]. Некоторые авторы отмечают, что чувствительность ВПЧ-теста (88–100%) существенно выше, чем у цитологического исследования (68–86%), при этом специфичность теста на ВПЧ (68–97%) незначительно уступает таковой при использовании цитологического метода (78–99%) [9]. Однако существенным препятствием для реализации скрининговых программ по профилактике РШМ является нежелание пациенток посещать врача-гинеколога по многим субъективным причинам. Для

решения данной проблемы были разработаны устройства для самостоятельного забора вагинальных выделений для последующего ВПЧ-тестирования, а также оценены их прогностическая ценность, экономическая выгода и удобство применения женщинами [7]. Американские исследователи показали, что системы самозабора обладают большей точностью, чем цитологическое исследование [4]. Исследователи разных стран также продемонстрировали достаточно высокую чувствительность метода самозабора образца для ВПЧ-теста – 81–89% [17–19].

При сравнении результативности ВПЧ-тестирования при помощи методик самостоятельного и врачебного забора материала мы выявили, что эффективность обследования на ВПЧ ВКР с помощью устройства «Qvintip» была выше, чем при заборе материала врачом: 38% vs 27,5%. При помощи устройства «Qvintip» ВПЧ ВКР выявлялся в 5 раз чаще, чем при врачебном заборе (34,5% vs 9,5%). Прогностическая ценность обоих методов в целом была сопоставима. Отмечена высокая чувствительность метода самостоятельного забора материала для идентификации ДНК ВПЧ при помощи устройства «Qvintip» (100%) по сравнению с приготовлением образца врачом (66,7%). Выявлена высокая специфичность обеих методик приготовления образцов для ВПЧ-теста: 65% для самозабора и 72% для врачебного забора. Оказалось, что при обнаружении ДНК ВПЧ интраэпителиальные поражения шейки матки почти в 3 раза выше вероятности их отсутствия. При получении отрицательного результата ВПЧ-теста, взятого при помощи устройства «Qvintip», вероятность наличия у женщины патологических изменений цервикального эпителия сводится к нулю.

Таким образом, метод самостоятельного взятия образцов ДНК ВПЧ с помощью устройства «Qvintip» имеет высокую прогностическую ценность и может быть рекомендован как альтернативный метод скрининга РШМ для женщин, не желающих участвовать в общепопуляционных программах цервикального скрининга.

Благодарности

Авторы выражают благодарность министру здравоохранения Забайкальского края доктору медицинских наук Сергею Олеговичу Давыдову, главному врачу Городской поликлиники №4 г. Читы Светлане Валерьевне Карповой, заместителю главного врача Городской поликлиники №4 г. Читы Александру Викторовичу Веселкову за содействие в организации исследования, акушерам-гинекологам Татьяне Викторовне Пальцевой и Людмиле Юрьевне Низелькаевой за проведение гинекологического обследования пациенток и забор образцов для ВПЧ-теста.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Литература/References

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2016.
2. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice Second edition. World Health Organization, 2014.
3. Del Mistro A, Frayle H, Ferro A et al. Efficacy of self-sampling in promoting participation to cervical cancer screening also in subsequent round. Prev Med Rep 2016; 5: 166–68. DOI: 10.1016/j.pmedr.2016.12.017. eCollection 2017
4. Bosch FX, Broker TR, Forman D et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine 2013; 31 (Suppl. 7): H1–31.
5. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. Изд. 3-е. М.: МЕДпресс-

- информ, 2012. / Sukbikb G.T., Prilepskaia V.N. Profilaktika raka sbeiki matki: rukovodstvo dlia vrachei. Izd. 3-e. M.: MEDpress-inform, 2012. [in Russian]
6. Lorincz A, Castanon A, Wey Wey Lim A, Sasieni P. New Strategies for HPV-based Cervical Screening. *Wom Health (Lond Engl)* 2013; 9 (5): 10. DOI: 10.2217/wbe.13.48 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880859/>
 7. Delere Y, Schuster M, Vartazarova E et al. Cervicovaginal Self-Sampling Is a Reliable Method for Determination of Prevalence of Human Papillomavirus Genotypes in Women Aged 20 to 30 Years. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (10): 3519–22.
 8. CDC. Cervical cancer is preventable 2014. <http://www.cdc.gov/vital-signs/cervical-cancer>
 9. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Rogovskaia S.I. *Prakticheskaia kol'poskopiia*. Izd. 4-e. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
 10. Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В. и др. Самостоятельный vs врачебный забор материала для ВПЧ-теста: результативность и приемлемость у пациенток разных возрастных групп. *Доктор Ру*. 2017; 7 (136): 8–14. / Belokrinitskaia T.E., Frolova N.I., Turanova O.V. i dr. *Samostoiatel'nyi vs vrachebnyi zabor materiala dlia VPCb-testa: rezul'tativnost' i priemlemost' u patsientok raznykh vozrastnykh grupp*. *Doktor Ru*. 2017; 7 (136): 8–14. [in Russian]
 11. Shaniqua L, Jeanne MF. Update on prevention and screening of cervical cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5 (4): 744–52. DOI: 10.5306/wjco.v5.i4.744
 12. Кисин В.И. Инфекции, передаваемые половым путем. Протоколы ведения больных. М.: Ньюдиамед, 2014. / Kisin V.I. *Infektsii, pereda-*
 - vaemye polovym putem. Protokoly vedeniia bol'nykh*. M.: N'udiamed, 2014. [in Russian]
 13. WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. World Health Organization, 2013.
 14. Wright TC, Stoler MH, Bejrens CM et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015; 136 (2): 189–97.
 15. Katki HA, Kimney WK, Fetterman B et al. Cervical Cancer Risk for 330,000 Women Undergoing Concurrent HPV Testing and Cervical Cytology in Routine Clinical Practice at a Large Managed Care Organization. *Lancet Oncol* 2011; 12 (7): 663–72.
 16. Chen K, Ouyang Y, Hillemanns P, Jentschke M. Excellent analytical and clinical performance of a dry self-sampling device for human papillomavirus detection in an urban Chinese referral population. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42 (12): 1839–45. DOI: 10.1111/jog.13132. Epub 2016 Sep 20.
 17. Jentschke M, Chen K, Arbyn M et al. Direct comparison of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2016; 82: 46–50. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.06.016. Epub 2016 Jun 28.
 18. Bhatla N, Dar L, Patro AR et al. Can human papillomavirus DNA testing of self-collected vaginal samples compare with physician-collected cervical samples and cytology for cervical cancer screening in developing countries? *Cancer Epidemiol* 2009; 33 (6): 446–50.
 19. Szarewski A, Cadman L, Mallett S et al. Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting. *J Med Screen* 2007; 14 (1): 34–42.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белокрыницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧитГМА.

E-mail: tanbell24@mail.ru

Туранова Оксана Валерьевна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧитГМА.

E-mail: oksana-kryzhnova@mail.ru

Фролова Наталья Ивановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧитГМА. E-mail: taasyaa@mail.ru

Современный подход к лечению рецидивирующего бактериального вагиноза у женщин репродуктивного периода

Т.Ю.Пестрикова^{✉1}, Е.А.Юрасова¹, А.В.Котельникова¹, Н.В.Стрельникова^{1,2}, Ю.В.Воронова¹, А.В.Чирков¹

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России.

680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35;

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.И.Сергеева». 680009, Россия, Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9

Бактериальный вагиноз (БВ) тесно связан с повышением частоты воспалительных заболеваний органов малого таза, бесплодием, самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами, инфицированием плода, послеродовыми воспалительными осложнениями, а также цервикальными неоплазиями.

Цель исследования – оптимизация лечения рецидивирующего БВ у женщин репродуктивного возраста с оценкой эффективности комбинированной патогенетической терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациенток в возрасте 18–35 лет, у которых по данным клинико-лабораторного обследования был верифицирован диагноз «рецидивирующий БВ». Верификация диагноза проводилась на основании результатов клинико-анамнестического обследования; бактериоскопического исследования отделяемого из цервикального канала и влагалища; метода полимеразной цепной реакции для определения условно-патогенной микрофлоры (Фемофлор-16); pH-метрии влагалищного содержимого при помощи колыпота.

Результаты. Проведенное обследование показало, что на фоне сниженного количества или отсутствия нормальной микрофлоры (*Lactobacillus* spp.) у пациенток группы обследования были обнаружены: *Streptococcus* spp. (45,00%); *Staphylococcus* spp. (40,00%); *Atopobium vaginae* (80,00%); *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* (в титре более 10⁶ КОЕ/мл) отмечены в 70,00% случаев. Назначение комбинированной терапии позволило восстановить экосистему влагалища и увеличить безрецидивный период до 12 мес у пациенток с БВ.

Заключение. В настоящее время основой лабораторных исследований для верификации диагноза БВ, по нашему мнению, являются методики полимеразной цепной реакции в реальном времени (Фемофлор-16) в сочетании с pH-метрией влагалища. Использование комбинированной терапии позволяет восстановить экосистему влагалища и увеличить безрецидивный период до 12 мес.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, биологические пленки, клиндамицин, анаэробные микроорганизмы.

✉ typ50@rambler.ru

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. и др. Современный подход к лечению рецидивирующего бактериального вагиноза у женщин репродуктивного периода. Гинекология. 2018; 20 (2): 55–58. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.55-58

Modern approach to treatment of a recurrent bacterial vaginosis at women of the reproductive period

T.Yu.Pestrikova^{✉1}, E.A.Yurasova¹, A.V.Kotelnikova¹, N.V.Strelnikova^{1,2}, Yu.V.Voronova¹, A.V.Chirkov¹

¹Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk,

ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35

²S.I.Sergeev Regional Clinical Hospital №1. 680009, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Krasnodarskaia, d. 9

Bacterial vaginosis is closely associated with increase in frequency of inflammatory diseases of woman's pelvis organs, infertility, spontaneous abortions, preterm labor, contaminating fetus, postnatal inflammatory complications and cervical neoplasia.

Goal of the study was to improve treatment of relapsed bacterial vaginosis in women of reproductive age and assess the efficacy of the pathogenetic combination therapy.

Materials and methods. In our research we observed 40 female patients, at the age of 18–35 years who were revealed relapsed bacterial vaginosis according to clinical and laboratory examination. We studied their anamnesis, clinical manifestation, microscopic examination of cervical discharge to detect bacterial vaginosis. Also we carried out polymerase chain reaction to identify conditionally pathogenic microbes (Femoflor-16) and pH-metry of vagina contents with colpote.

Results. Our research revealed increased quantity or lack of a normal microflora (*Lactobacillus* spp.) in all patients. *Streptococcus* spp. 45.00%; *Staphylococcus* spp. 40.00%; *Atopobium vaginae* 80.00%; *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* (titer > 10⁶) 70.00% were identified. Combination therapy allows to restore a vaginal ecosystem and prevents bacterial vaginosis relapse over period of 12 months in our patients.

Conclusion. Polymerase chain reaction in real time (Femoflor-16) with vaginal pH-metry are the basic laboratory examination methods to confirm bacterial vaginosis. Use of a combination therapy allows to restore a vaginal ecosystem and prevents bacterial vaginosis relapse over period of 12 months in our patients.

Key words: bacterial vaginosis, biological films, clindamycin, anaerobic microorganisms.

✉ typ50@rambler.ru

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. et al. Modern approach to treatment of a recurrent bacterial vaginosis at women of the reproductive period. Gynecology. 2018; 20 (2): 55–58. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.55-58

Одной из самых частых жалоб при обращении женщин к гинекологу являются патологические выделения из влагалища, причинами которых является целый ряд заболеваний и состояний [1]. По данным разных исследователей, в 22–50% случаев они являются симптомом бактериального вагиноза (БВ). Согласно отечественным и зарубежным источникам частота встречаемости БВ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 4 до 87% [2]. В амбулаторной гинекологической практике БВ обнаруживают до 87% случаев пациенток с патологическими белями [3, 4].

БВ представляет собой полимикробный невоспалительный биопленочный синдром, при котором нормальная микрофлора частично или полностью замещается высокими концентрациями ($\geq 10^{6-9}$ КОЕ/мл) другой анаэробной условно-патогенной микрофлоры. Установлена взаимо-

связь БВ с повышением частоты воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), бесплодия, самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов, инфицирования плода, послеродовых воспалительных осложнений, а также цервикальных неоплазий (CIN) [5, 6].

В настоящее время отмечают агрессивно-хроническое течение БВ за счет формирования биопленок, которые образуются у 90% пациенток. Биопленки при БВ имеют высокую степень организации, плотно прикреплены к поверхности эпителия влагалища. Концентрация некоторых микроорганизмов в биопленке может достигать 10¹¹ КОЕ/мл, что становится основной причиной рецидивов БВ [3].

Цель исследования – оптимизация лечения рецидивирующего БВ у женщин репродуктивного возраста с оценкой эффективности комбинированной патогенетической терапии.

Таблица 1. Характеристика жалоб у пациенток группы обследования до и после комбинированной терапии

Характеристика жалоб	Группа обследования (до лечения)		Группа обследования (после лечения)		Степень достоверности (p, t-критерий)
	n=40		n=40		
	n	p±m, %	n	p±m, %	
Выделения	34	85,00±5,65	2	5,00±3,45	t=12,08; p<0,001
Зуд, жжение	17	42,50±7,82	0	0,00±9,09	t=3,55; p<0,001
Диспареуния	16	40,00±7,75	0	0,00±9,09	t=3,70; p<0,001
Дизурические расстройства	7	17,50±6,61	0	0,00±9,09	t=2,00; p<0,05
Жалобы отсутствовали	2	5,00±3,45	38	95,00±3,45	t=11,88; p<0,001

Таблица 2. Характеристика микробного пейзажа генитального тракта у пациенток группы обследования до и после лечения

Вид микроорганизма	Клиническая группа (до лечения)		Клиническая группа (после лечения)		Степень достоверности (p, t-критерий)
	n=40		n=40		
	абс. знач.	p±m, %	абс. знач.	p±m, %	
Лактобактерии					
<i>Lactobacillus</i> spp. <10 ⁷⁻⁹ КОЕ/мл	40	100,00–9,09%	0	0,00±9,09%	t=7,78; p<0,001
Факультативно-анаэробные микроорганизмы					
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> >10 ⁴⁻⁵ КОЕ/мл	10	25,00±6,85	2	5,00±3,45	t=2,61; p<0,05
<i>Streptococcus</i> spp. >10 ⁴⁻⁵ КОЕ/мл	18	45,00±7,86	5	12,50±5,23	t=3,79; p<0,001
<i>Staphylococcus</i> spp. (кроме <i>S. aureus</i>) >10 ⁴⁻⁵ КОЕ/мл	16	40,00±7,75	4	10,00±4,74%	t=3,30; p<0,001
Облигатно-анаэробные микроорганизмы					
<i>G. vaginalis</i> + <i>P. bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp. >10 ⁶ КОЕ/мл	28	70,00±7,25	16	40,00±7,75	t=2,83; p<0,01
<i>Eubacterium</i> spp. >10 ⁴ КОЕ/ мл	12	30,00±7,25	6	15,00±5,65	t=1,6; p>0,05
<i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp. >10 ⁴ КОЕ/ мл	6	15,00±5,65	5	12,50±5,23	t=0,32; p>0,05
<i>Veillonella</i> spp. >10 ³ КОЕ/мл	4	10,00±4,74	2	5,00±3,45	t=0,85; p>0,05
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp. >10 ⁴ КОЕ/ мл	14	35,00±7,54	8	20,00±6,32	t=53; p>0,05
<i>Mobiluncus</i> spp.+ <i>Corynebacterium</i> spp. >10 ⁴⁻⁵ КОЕ/ мл	22	55,00±7,87	12	30,00±7,25	t=1,4; p>0,05
<i>Peptostreptococcus</i> spp. >10 ⁴ КОЕ/ мл	14	35,00±7,54	8	20,00±6,32	t=1,53; p>0,05
<i>A. vaginae</i> >10 ⁴ КОЕ/мл	32	80,00±6,32	0	0,00±9,09	t=7,23; p<0,001
Дрожжеподобные грибы					
<i>C. albicans</i> >10 ⁴ КОЕ/мл	12	30,00±7,25	2	5,00±3,45	t=3,11; p<0,001
Представители класса Mollicutes					
<i>Ureaplasma</i> spp. >10 ⁴ КОЕ/мл	10	25,00±6,85	2	5,00±3,45	t=2,61; p<0,01
<i>M. hominis</i> >10 ⁴ КОЕ/мл	4	10,00±4,74	0	0,00±9,09	t=0,95; p>0,05

Материалы и методы

Представленная работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы поведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 №266.

В проспективное исследование нами были включены 40 пациенток, у которых по данным клинико-лабораторного обследования был верифицирован диагноз «рецидивирующий БВ».

Критериями включения в исследование были: возраст 18–35 лет; наличие верифицированного диагноза «рецидивирующий БВ» (в анамнезе – от 3–4 регулярных эпизодов в год); подписанное информированное согласие.

Критериями исключения из исследования были: возраст старше 35 лет; состояние беременности на момент осмотра; пациентки с цервицитом, вагинитом.

Методы исследования пациенток включали:

- клинико-анамнестическое и общеклиническое обследование;
- бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища;
- метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения условно-патогенной микрофлоры (Фемофлор-16);

- рН-метрию влагалищного содержимого при помощи кольпотеста.

При 1-м визите все пациентки подписывали информированное согласие; у них проводились сбор анамнеза, забор биологического материала для исследования методом ПЦР в реальном времени, рН-метрии влагалищного содержимого при помощи кольпотеста.

При 2-м визите (через 3 дня) оценивались результаты лабораторных методов исследования, подтверждающих верификацию диагноза – рецидивирующего БВ. Была назначена комбинированная патогенетическая терапия по разработанной нами схеме, которая включала использование:

- в течение 5 дней – вагинального геля, основанного на комплексе 2QR, 2 раза в сутки;
- в последующие 3 дня – вагинальных свечей с клиндамицином (0,1 г на ночь);
- на заключительном этапе терапии – вагинальных капсул, содержащих лактобактерии, 2 раза в сутки, 7 дней.

Полный курс интравагинального лечения официальными препаратами составил 15 дней (рационализаторское предложение №2817 от 28.01.2018, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России).

Гель основан на патентованном комплексе 2QR. Данное натуральное вещество добывают из лекарственных расте-

ний – алоэ. Оно состоит из биоактивных полисахаридов, обладает уникальной способностью блокировать механизм адгезии вредных бактерий и таким образом нейтрализует действие этих бактерий и препятствует формированию биопленок. Этот блокирующий эффект абсолютно безопасен и безвреден, так как он не обусловлен токсическими веществами или агрессивными химикатами.

Клиндамицин является антибиотиком группы линкозамидов. В зависимости от дозы оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие, нарушая обмен белка в мембране рибосом патогенных микроорганизмов. К нему чувствительны грамположительные аэробные и анаэробные бактерии, актиномицеты, микоплазмы, бактероиды. Проявляет эффективность при гинекологических инфекциях, которые вызывают *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* [7].

Пребиотик, содержащий штамм *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini*, обладает антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий (включая *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp., энтеропатогенную *Escherichia coli*), улучшает местные обменные процессы и способствует восстановлению естественного местного иммунитета.

Третий визит осуществлялся через 28–30 дней от окончания даты лечебных мероприятий. Во время данного визита проводились забор биологического материала для исследования методом ПЦР в реальном времени и pH-метрии влагалищного содержимого. Результаты проведенных исследований были подвергнуты методике статистической обработки с вычислением средней арифметической величины (M), средней арифметической ошибки (m) и достоверного различия между показателями (p) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента–Фишера.

Результаты и обсуждение

Изучение анамнеза (при 1-м визите) у пациенток группы обследования показало, что у 16 (40,00±7,75%) были нормальные срочные роды; 30 (75,00±6,84%) – искусственные аборты; 12 (30,00±7,25%) – неразвивающаяся беременность; 8 (20,00±6,32%) – внематочная беременность; 7 (17,50±6,61%) – беременностью не было.

С целью контрацепции барьерным методом пользовались 20 (50,00±7,91%) пациенток; гормональными методами – 6 (15,00±5,65%). Не использовали методы контрацепции 14 (35,00±7,54%) пациенток. Ранее БВ был у всех 40 (100,00–9,09%) пациенток. Вульвовагинальный кандидоз отмечен у 12 (30,00±7,25%) женщин; цервицит с эрозией/эктропиозом – 24 (60,00±7,75%); ВЗОМТ – 12 (30,00±7,25%); бесплодие – 10 (25,00±6,85%); вирус папилломы человека – 8 (20,00±6,32%); эндометриоз – 6 (15,00±5,65%); нарушения менструального цикла – 8 (20,00±6,32%). Частота рецидивов БВ в течение 1 года у пациенток группы обследования составила 3–4 раза. Пациентки группы обследования (табл. 1) на первом визите предъявляли жалобы на влагалищные выделения – 34 (85,00±5,65%), зуд, жжение – 17 (42,50±7,82%), диспареунию – 16 (40,00±7,75%), дисурические расстройства – 7 (17,50±6,61%). У 8 (20,00±6,32%) женщин жалобы отсутствовали. Уровень pH влагалищного содержимого у всех пациенток находился в интервале от 5,5 до 8,5.

Во время 2-го визита был проведен анализ структуры микробиоценоза генитального тракта (табл. 2). На фоне сниженного количества или отсутствия нормальной микрофлоры (*Lactobacillus* spp.), *Streptococcus* spp. был идентифицирован в 18 (45,00±7,86%) исследуемых случаях в титре, превышающем клинически значимый порог. *Staphylococcus* spp. (кроме *S. aureus*) обнаружен у 16 (40,00±7,75%) пациенток. Представители семейства *Enterobacteriaceae* встретились у 10 (25,00±6,85%) женщин в титре, превышающем допустимый клинический порог (см. табл. 2).

Из представителей облигатно-анаэробного спектра доминирующая роль была у *A. vaginae*, выявленного у 32 (80,00±6,32%) пациенток в титре, превышающем клинически допустимый порог. *G. vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* (в титре более 10⁶ КОЕ/мл) отмечены в 28 (70,00±7,25%) исследуемых случаях (см. табл. 2). *Candida albicans* (титр более 10⁴ КОЕ/мл) была обнаружена в 12

(30,00±7,25%) случаях; представители класса *Mollicutes* – у 14 (35,00±7,54%) пациенток (см. табл. 2). По результатам клинико-лабораторного исследования у всех пациенток был верифицирован диагноз БВ. На основании верифицированного диагноза был назначен курс комбинированной патогенетической терапии по разработанной нами схеме.

Во время 3-го визита у пациенток были проанализированы результаты комбинированной терапии. Полученные данные (см. табл. 1) свидетельствовали о том, что жалобы отсутствовали у 38 (95,00±3,45%) женщин ($p<0,001$). Две пациентки (5,00±3,45%) продолжили предъявлять жалобы на патологические выделения из половых путей ($p<0,001$).

Изучение микробного пейзажа генитального тракта у женщин группы обследования после проведенного лечения (см. табл. 2) показало, что в 100,00–9,09% случаев количество *Lactobacillus* spp. было в пределах нормального титра (10^{7–9} КОЕ/мл); $p<0,001$. Отмечено достоверное снижение клинических случаев, в которых уровень факультативных анаэробов превышал верхнюю границу референсных значений [*Streptococcus* spp., $p<0,001$; *Staphylococcus* spp. (кроме *S. aureus*) $p<0,001$; семейство *Enterobacteriaceae* ($p<0,05$)]. Статистически значимым было снижение количества клинических случаев, при которых *G. vaginalis* была обнаружена в повышенном титре ($p<0,01$). Наличие *A. vaginae* не было обнаружено ни у одной из пациенток группы обследования ($p<0,001$). Также снизилось количество наблюдений, в которых *C. albicans* встречалась в повышенном титре ($p<0,001$). Показатель pH-метрии влагалищного содержимого у 40 (100,00–9,09%) пациенток после лечения не превышал 4,5. Дальнейшее наблюдение за пациентками группы обследования в течение 12 мес показало, что рецидивов БВ у них не было.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что назначение комбинированной терапии, включающей последовательное назначение предложенных нами препаратов, позволяет воздействовать на:

- биологические пленки;
- широкий микробный спектр вагинального биотопа (*G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp.), включая *A. vaginae* (клиндамицин);
- восстановление нормальной среды влагалища за счет *Lactobacillus casei*, являющихся нормальной облигатной флорой ротовой полости, кишечника, вульвы и влагалища человека.

По нашему мнению, первоначальное использование препарата, разрушающего биологические пленки, позволяет назначенному в дальнейшем антимикробному препарату более эффективно влиять на облигатно-анаэробные микроорганизмы, включая *A. vaginae*, *G. vaginalis*. Использование на последнем этапе препарата позволило не только восстановить нормальные параметры биотопа влагалища, но и отрегулировать титр (в референсных значениях) для широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий (включая *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp., энтеропатогенную *Escherichia coli*) за счет антагонистической активности данного препарата.

Индикатором восстановления экосистемы влагалища, по результатам нашего исследования, стали:

- отсутствие клинических проявлений у 95,00% пациенток;
- нормализация показателя pH влагалищного содержимого в пределах референсных значений,
- отсутствие в течение 12 мес рецидивов БВ.

Таким образом, полученные нами данные согласуются с мнением ряда исследователей [8–10], свидетельствующих о том, что при лечении БВ необходимо использовать антимикробные препараты с последующим восстановлением экосистемы влагалища. Целью нашего исследования было доказать целесообразность использования на первоначальном этапе препарата, разрушающего биологические пленки.

Выводы

1. В настоящее время основой лабораторных исследований для верификации диагноза БВ, по нашему мнению, являются методики ПЦР в реальном времени (Фемофлор-16) в сочетании с pH-метрией влагалища.

2. Использование последовательно препаратов приводит к надежным положительным результатам и увеличению безрецидивного периода до 12 мес у пациенток с БВ.

Литература/References

1. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 121–8. / Dikke G.B. Polimikrobnye assotsiatsii v jetiologii vospalitel'nyh zabolevanij polovyh organov u zhenshchin. *Akushestvo i ginekologija*. 2017; 6: 121–8. [in Russian]
2. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А. и др. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: марш на месте или движения вперед? *Доктор.Ру*. 2011; 23–9. / Radzinskij V.E., Hamoshina M.B., Kajgorodova L.A. i dr. Korrekciya narushenij biocenoza vlagalishba: mars na meste ili dvizhenija vpered? *Doktor.Ru*. 2011; 23–9. [in Russian]
3. Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Казенасhev В.В. и др. Бактериальный вагиноз. *Научно-практическая монография*. М., 2017. / Tibomirov A.L., Manubin I.B., Kazenashev V.V. i dr. Bakterial'nyj vaginoz. *Nauchno-prakticheskaja monografiya*. M., 2017. [in Russian]
4. Савичева А.М., Балан В.Е., Роговская С.И. Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2014; 79 (4): 47–52. / Savicheva A.M., Balan V.E., Rogovskaja S.I. Bakterial'nyj vaginoz: ot novykh trendov nauki k prakticheskim reshenijam. *Medicinskie aspekty zdorov'ja zhenshiny*. 2014; 79 (4): 47–52. [in Russian]
5. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери. М.: Литтеппа, 2008. / Pestrikova T.Ju., Jurasova E.A., Butko T.M. *Perinata'nye poteri*. M.: Litterra, 2008. [in Russian]
6. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. / Kira E.F. *Bakterial'nyj vaginoz*. M.: Medicinskoje informacionnoje agentstvo, 2012. [in Russian]
7. Медицинская инструкция по использованию препарата клиндамицин. <https://healthyandex.ru/pills/klindamicin-21013/> / Medicinskaja instrukcija po ispol'zovaniju preparata klindamicin. <https://healthyandex.ru/pills/klindamicin-21013/> [in Russian]
8. Минаев Н.Н., Провоторов Т.В. Отдаленные результаты применения препарата «Нео-Пенотран Форте» для лечения пациенток с бактериальным вагинозом. *Молодой ученый*. 2015; 6: 283–7. / Minaev N.N., Provotorov T.V. Otdalennye rezul'taty primeneniya preparata «Neo-Penotran Forte» dlja lechenija pacientok s bakterial'nyj vaginozom. *Molodoj uchenyj*. 2015; 6: 283–7. [in Russian]
9. Углова Н.Д. Пробиотики в лечении бактериального вагиноза. *Леккарственный вестник*. 2013; 4: 29–32. / Uglova N.D. Probiotiki v lechenii bakterial'nogo vaginoza. *Lekarstvennyj vestnik*. 2013; 4: 29–32. [in Russian]
10. Bradshaw CS, Brotman RM. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis—striving for long-term cure. *BMC Infect Dis* 2015; 15 (1): 292.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Котельникова Анастасия Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: tempo-m@mail.ru

Стрельникова Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО ДВГМУ, зав. бактериологической лаб. КГБУЗ «ККБ №1 им. проф. С.И.Сергеева». E-mail: jpdot@mail.ru

Воронова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: yulyapankova@rambler.ru

Чирков Андрей Валерьевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: eastern_breeze@me.com

Актуальные вопросы использования комбинированных оральных контрацептивов

С.О.Дубровина[✉]

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

В статье изложены актуальные вопросы применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК): при ожирении, предменструальном синдроме; рассматриваются риск тромбозов при применении КОК и экономическое обоснование скрининга тромбофилии перед назначением КОК, а также «быстрый старт» приема КОК после экстренной контрацепции.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, ожирение, тромбозы, предменструальный синдром, экстренная контрацепция.

[✉]s.dubrovina@gmail.com

Для цитирования: Дубровина С.О. Актуальные вопросы использования комбинированных оральных контрацептивов. Гинекология. 2018; 20 (2): 60–63. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.60-63

Topical issues in combined oral contraceptives usage

S.O.Dubrovina[✉]

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskii, d. 29

The article presents topical issues of combined oral contraceptive (COC) use: among women with obesity, the effectiveness of COC in the management of premenstrual syndrome, the risk of thrombosis among women using of COCs and the economic justification for screening thrombophilia before the appointment of combined oral contraceptives, and the "quick start" of COCs after emergency contraception.

Key words: combined oral contraceptives, obesity, thromboses, premenstrual syndrome, emergency contraception.

[✉]s.dubrovina@gmail.com

For citation: Dubrovina S.O. Topical issues in combined oral contraceptives usage. Gynecology. 2018; 20 (2): 60–63. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.60-63

Безопасность гормональной контрацепции у женщин с ожирением

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в целом безопасны для женщин с ожирением или избыточной массой тела. Однако хорошо известно, что избыточная масса тела и ожирение повышают риск метаболических, сердечно-сосудистых и репродуктивных расстройств. Более того, ожирение связано с увеличением гестационной заболеваемости. Правильная и безопасная контрацепция у женщин с ожирением чрезвычайно важна для уменьшения непланируемой беременности. Она позволяет предпринять до зачатия меры, направленные на снижение гестационных рисков. Существующие данные не подтверждают, что женщины с ожирением менее совместимы с данной терапией или подвергаются большему риску при использовании КОК. КОК, как правило, безопасны для страдающих избыточной массой тела или ожирением женщин при отсутствии других условий, повышающих риск тромбоэмболии. Однако сосуществование известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как старший возраст, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, увеличивают риск тромбоэмболии в достаточной степени, чтобы не рекомендовать использование КОК. Наилучшим является индивидуальный подход к женщинам с ожирением в плане назначения методов контрацепции с учетом всех pros & cons [1].

КОК и прибавка массы тела

В отношении прибавки массы тела достаточно давние плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали отсутствие специфических побочных эффектов на фоне приема контрацептивов [2, 3]. Кохрановское ревю по поводу прибавки массы тела на фоне применения КОК включило анализ 49 исследований. Результаты показали, что большинство разных комбинаций эстрогенов и гестагенов не приводят к увеличению массы тела [4]. Тем не менее у некоторых женщин возможна гормональнозависимая прибавка массы тела на фоне приема активных таблеток, нивелировать которую можно назначением КОК с прогестагенами, обладающими антиминералокортикоидными свойствами. Дроспиренон, который входит, например, в состав препаратов Модэль Тренд и Модэль Про, предупреждает увеличение массы тела и периферические

отеки, связанные с вызываемой эстрогенами гормонозависимой задержкой жидкости, что обеспечивает хорошую переносимость препаратов [30, 31].

КОК и риск тромбозов

Экзогенные эстрогены могут повышать коагуляционные свойства крови и стимулировать вазоконстрикционное звено ренин-ангиотензивной системы [5], увеличивая риск тромбозов в 2–4 раза у женщин, использующих КОК [6]. В то время как абсолютный риск тромбоза глубоких вен или легочного тромбоза низкий у здоровых женщин в репродуктивном возрасте (3,84 на 10 тыс.) [6], ассоциация двух факторов риска (избыточная масса тела или ожирение + использование КОК) может вызывать беспокойство [1, 7]. Однако несмотря на повышение риска тромбозов у женщин, использующих КОК, данное осложнение крайне редкое явление [6]. Поэтому, в общем, КОК безопасны для достаточно здоровых женщин с ожирением. Только сочетание избыточной массы тела или ожирения с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как возраст, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, увеличивает риск тромбоэмболии в достаточной степени, чтобы не рекомендовать использование КОК [8]. Эффект КОК на риск тромбозов зависит как от используемого гестагена, так и дозы этинилэстрадиола. КОК, содержащие III поколение прогестинов, ассоциированы с большим тромбогенным риском по сравнению с предыдущими генерациями, однако эти различия зачастую являются статистически недостоверными [9, 10, 26].

Беспокойство по поводу неэффективности КОК

Существует общая обеспокоенность, что КОК могут быть менее эффективны у женщин с ожирением в связи с неадекватной супрессией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Некоторые механизмы снижения эффективности предполагают «разведение» гормонов в большем объеме крови и жировой массе, ускорение метаболизма лекарств из-за повышенной активности ферментов печени и повышенное поглощение лекарств в жировой массе [11, 12]. Фармакокинетические исследования показали, что требуется до 5 дней для достижения прогестинного терапевтического уровня в сыворотке у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами, не страдающими ожирением

[12], что, в конечном счете, приводит к снижению биодоступности лекарственного средства. Таким образом, основная уязвимость этих женщин приходится на первые дни после периода отсутствия таблеток. Однако неизвестно, может ли непрерывный режим обойти этот недостаток и достичь постоянных терапевтических уровней противозачаточных гормонов у женщин с ожирением [1]. Тем не менее исследования эффективности контрацепции у женщин с ожирением обнадеживают. В рамках проекта по выбору контрацептивов в течение 3 лет были обследованы 9256 женщин, при этом не было выявлено каких-либо различий в неэффективности контрацепции у женщин, использующих КОК или другие средства, среди разных весовых категорий [13, 14].

Учитывая разницу в практической (9) и теоретической (0,3) эффективности КОК, следует остановиться на нарушениях режима приема КОК. 40% женщин сообщали о пропуске приема таблеток во время 1-й недели после безгормонального перерыва. Многие женщины не знают, как себя вести в случае пропуска таблеток. Они продолжают вести половую жизнь, не используя дополнительные методы контрацепции, не обращаются к врачу, не делают тест на беременность. Пролонгированный режим может улучшить приверженность приему женщин, которые забывают снова начать прием таблеток после безгормонального интервала. Повышается процент «забывчивых» женщин, которые, переключившись со стандартного режима на пролонгированный, становятся более дисциплинированными [27, 28]. Примером одобренного для приема в пролонгированном режиме контрацептива может служить Модэлла Либера. КОК содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела и еще 7 таблеток с 120 мкг этинилэстрадиола вместо обычного безгормонального интервала. В последние 7 дней длительного приема препарата (в дни 85–91) на фоне применения 10 мкг этинилэстрадиола вместо плацебо происходят усиление подавления фолликулярного аппарата яичников и снижение риска пропуска овуляции. Дополнительно при применении препарата количество менструальноподобных кровотечений уменьшается всего до 4 в год [29].

Риск тромбозов, ассоциированный с использованием эстрогенсодержащих контрацептивов

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), абсолютные различия между КОК с разными прогестинами в отношении тромбозов минимальны, поэтому рекомендации не должны базироваться на типе прогестинов [8].

Общий анализ 2 исследований, проведенных в США, показал, что исполь-

зование контрацептивов, содержащих менее 50 мкг этинилэстрадиола, не связано с повышенным риском развития инсульта у женщин с мигренями [15].

Экономическая оценка скрининга тромбофилии до назначения КОК

ВОЗ классифицирует комбинированную гормональную контрацепцию как «неприемлемый риск для здоровья» для женщин с тромбогенными мутациями, но не рекомендует универсальный скрининг тромбофилии перед назначением КОК, учитывая низкую распространенность тромбофилии и высокие затраты на скрининг [17].

Влияние КОК на ткани глаз

Экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в глазу отвечает за их окулярные эффекты. Частота возникновения окулярных осложнений оценивается как 1 на 230 тыс., включая

симптомы сухости глаз, отек роговицы, нейроофтальмологические или сосудистые осложнения сетчатки. Серьезные нейроофтальмологические осложнения включают в себя черепно-мозговой паралич, гемипарез, папиллярный отек и ретробульбарный неврит. Оклюзия центральной ретинальной артерии или вен, внутриглазные кровоизлияния, аневризмы, макулярный или папиллярный отек и острая ишемическая оптическая невропатия представляют собой сосудистые осложнения оральных контрацептивов. С другой стороны, эстрогены улучшают симптомы кератоконъюнктивита и проявляют защитный эффект против глаукомы, катаракты и деградации коллагена роговицы. Более того, антиоксидантное и нейропротекторное действие эстрогенов указывает на потенциальные положительные эффекты при нейродегенеративных заболеваниях глаз,

включая связанную с возрастом макулярную дегенерацию и диабетическую ретинопатию. Однако врачи должны принимать во внимание системную и офтальмологическую историю пациентов, прежде чем выбирать какой-либо метод контрацепции [18].

Купирование предменструального синдрома

Рандомизированное исследование показало, что женщины с предменструальным синдромом (ПМС) имеют ненормальный ответ на нормальную концентрацию стероидных гормонов. Текущие исследования направлены на изучение роли нейротрансмиттеров, которые могут изменять настроение и поведение [19]. Несмотря на то что этиология ПМС непонятна, существует гипотеза, что он есть результат альянса между гормонами и нейротрансмиттерами, включая серотонин и эндорфины, а также индивидуальной предрасположенности [20]. Ановуляция ликвидирует симптомы ПМС. КОК способствуют хорошему контролю цикла и снижению выраженности ПМС благодаря минимизации колебаний уровней гормонов и небольшому терапевтическому перерыву для реализации менструальноподобного кровотечения [19]. Препараты с 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона (например, Модэлль Тренд) показаны для контрацепции и лечения тяжелой формы ПМС. Показана клиническая эффективность препарата Модэлль Тренд в облегчении симптомов тяжелой формы ПМС, таких как выраженные психоэмоциональные нарушения, нагрубание молочных желез, головная боль, боль в мышцах и суставах, увеличение массы тела и другие симптомы, ассоциированные с менструальным циклом [30].

«Контроль менструального цикла»

Под хорошим контролем менструального цикла подразумеваются низкая частота нерегулярных прорывных кровотечений и кровомазания, наступление менструальноподобного кровотечения отмены во время безгормонального интервала. Принято считать, что КОК с 30 мкг этинилэстрадиола контролируют цикл несколько лучше, однако согласно рекомендациям комитета Великобритании по безопасности медикаментов женщинам, получающим оральные контрацептивы, необходимо назначать препарат с наименьшим достаточным количеством как эстрогена, так и прогестерона [32]. И это нашло отражение в практике назначений КОК, большее количество которых содержит именно 20 мкг этинилэстрадиола.

Первый микродозированный КОК в Европе с 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела задает новый стандарт дозирования эстрогенного компонента и уже 30 лет остается одним из наиболее востребованных [33, 34]. Во время его появления основное беспокойство было связано с контролем менструального цикла из-за низкой дозы эстрогенного компонента. В исследованиях было показано, что у большинства женщин при его приеме отмечался нормальный характер менструальных кровотечений [35]. Препараты с 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела широко применяются в настоящее время (например, Модэлль Овуле).

«Быстрый старт» гормональной контрацепции после экстренной контрацепции

Кохрановский обзор показал, что незащищенный половой акт в том же цикле приема экстренной контрацепции (ЭК) увеличивает показатели беременности в 2–3 раза по сравнению с женщинами, у которых не было секса после использования ЭК [21]. Это обосновывает важность иницирования регулярной контрацепции сразу после ЭК, а не ожидания следующего менструального цикла – практика, известная как «быстрый старт» [22]. Существуют два мнения относительно «быстрого старта». Первое постулирует, что «быстрый старт» гормональной контрацепции после ЭК может снизить эффективность препарата для ЭК, поскольку улипристала ацетат, модулятор рецептора прогестерона, может противодействовать гормональной конт-

рацепции, потенциально вызывая побочные эффекты [23]. Другие исследователи полагают, что «быстрый старт» гормональной контрацепции после улипристала ацетата не уменьшает эффективность гормональной контрацепции, не повышает риск побочных эффектов и не приводит к ациклическим кровотечениям. Однако прием КОК сразу после ЭК уменьшает способность ЭК отсрочить овуляцию [24, 25].

Факультет сексуального и репродуктивного здоровья (FSRH) в настоящее время рекомендует женщинам ждать не менее 5 дней после использования улипристала ацетата до начала гормональной контрацепции [22]. Дополнительные меры предосторожности в отношении контрацепции (т.е. воздержание) требуются до тех пор, пока не будет установлена эффективность гормональной контрацепции. Эта рекомендация основана на мнении V.Brache и соавт. (2015 г.), которые показали, что частота овуляции в течение 5 дней после применения улипристала ацетата была выше среди женщин, которые начали прием КОК, по сравнению с женщинами, использующими плацебо [24].

Литература/References

1. Rocha ALL, Campos RR, Miranda MMS et al. Safety of hormonal contraception for obese women. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16 (12): 1387–93.
2. Coney P, Wasbenik K, Langley RG et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001; 63: 297–302.
3. Redmond G, Godwin AJ, Olson W, Lippman JS. Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence. *Contraception* 1999; 60: 81–5.
4. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD003987.
5. Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Heitbecker R. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 204–13.
6. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–10. *BMJ* 2012; 344: e2990. DOI: 10.1136/bmj.e2990
7. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007; 139 (2): 289–96.
8. World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2015.
9. Lidegaard Ø, Lkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890. DOI: 10.1136/bmj.b2890
10. De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010813.
11. Murthy AS. Obesity and contraception: emerging issues. *Semin Reprod Med* 2010; 28: 156–63.
12. Edelman AB, Carlson NE, Cherala G et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity. *Contraception* 2009; 80: 119–27.
13. McNicholas C, Madden T, Secura G, Peipert JF. The contraceptive CHOICE project round up: what we did and what we learned. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57: 635–43.
14. McNicholas C, Zhao Q, Secura G et al. Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (3): 585–92.
15. Sheikh H, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: a systematic review headache. *Headache* 2018; 58 (1): 5–21.
16. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013; 122 (2): 380–9.
17. Vernon E, Hiedemann B, Bowie B. Economic Evaluations of Thrombophilia Screening Prior to Prescribing Combined Oral Contraceptives: A Systematic and Critical. *Appl Health Econ Health Policy* 2017; 15 (5): 583–95.

18. Moschos M, Nitoda E. The impact of combined oral contraceptives on ocular tissues: a review of ocular effects. *Int J Ophthalmol* 2017; 10 (10): 1604–10.
19. Wichianpitaya J, Taneepanichskul S. A comparative efficacy of low-dose combined oral contraceptives containing desogestrel and drospirenone in premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013: 487143.
20. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception* 2006; 74 (2): 100–3.
21. Cheng L, Cbe Y, G Imezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD001324.
22. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH). *Quick Starting Contraception*, 2010. <http://www.fsrh.org/documents/ceuguidance-quickstartingcontraception/> (accessed 14 Mar 2017)
23. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception – mechanisms of action. *Contraception* 2013; 87: 300–8.
24. Brache V, Cocbon L, Duijkers IJ et al. A prospective, randomized, pharmacodynamic study of quick-starting a desogestrel progestin-only pill following ulipristal acetate for emergency contraception. *Hum Reprod* 2015; 30: 2785–93.
25. Cameron ST, Berger C, Michie L et al. The effects on ovarian activity of ulipristal acetate when 'quickstarting' a combined oral contraceptive pill: a prospective, randomized, double-blind parallel-arm, placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2015; 30 (7): 1566–72.
26. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 2018. DOI: 10.1002/ijgo.12455 [Epub ahead of print]
27. Aubeny E et al. The Coraliance study: non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9: 267–77.
28. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011; 83 (5): 397–404. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.01.021. Epub 2011 Mar 12.
29. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Модэлль Либер. / *Instruktsiia po primeneniui lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Modell' Libera*. [in Russian]
30. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Модэлль Тренд. / *Instruktsiia po primeneniui lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Modell' Trend*. [in Russian]
31. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Модэлль Про. / *Instruktsiia po primeneniui lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Modell' Pro*. [in Russian]
32. Von Eickstedt K-W. Sex hormones and related compounds including hormonal contraceptives. Chapter 42 in: MNG Dukes, L Beeley, (eds). *Side Effects of Drugs Annual 14*, Amsterdam: Elsevier, 1990; p. 349.
33. Denmark. Ministry of Health. Approval of a new oral contraceptive, 1988. *Annu Rev Popul Law* 1988; 15: 16.
34. Fotherby K. Clinical experience and pharmacological effects of an oral contraceptive containing 20 g oestrogen. *Contraception* 1992; 46 (5): 477–88.
35. Serfaty D, Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20 g ethinylestradiol and either 150 g desogestrel or 75 g gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3 (4): 179–89.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: s.dubrovina@gmail.com

Аплазия влагалища и матки (синдром Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера): этиология, патогенетические аспекты и теории формирования порока (обзор литературы)

Д.А.Кругляк[✉], Н.А.Буралкина, М.В.Ипатова, З.К.Батырова, Е.В.Уварова
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 представлена классификация пороков развития половых органов, отражены современные сведения об этиологии, патогенезе порока развития половых органов – аплазии влагалища и матки (синдром Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера).

Ключевые слова: аплазия влагалища и матки, этиология, классификация, эмбриогенез, генные нарушения.

[✉]diana.kruglyak@yandex.ru

Для цитирования: Кругляк Д.А., Буралкина Н.А., Ипатова М.В. и др. Аплазия влагалища и матки (синдром Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера): этиология, патогенетические аспекты и теории формирования порока (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (2): 64–66. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.64-66

Aplasia of the vagina and uterus (Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome): etiology, pathogenetic aspects and theory of the formation of defect (literature review)

D.A.Kruglyak[✉], N.A.Buralkina, M.V.Ipatova, Z.K.Batyrova, E.V.Uvarova
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 provides data on the etiology and pathogenesis of genital malformation – vaginal and uterine aplasia (Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome) at the present stage.

Key words: aplasia of the vagina and uterus, etiology, classification, embryology, genetic disorders.

[✉]diana.kruglyak@yandex.ru

For citation: Kruglyak D.A., Buralkina N.A., Ipatova M.V. et al. Aplasia of the vagina and uterus (Mayer–Rokitansky–Kustner–Hauser syndrome): etiology, pathogenetic aspects and theory of the formation of defect (literature review). Gynecology. 2018; 20 (2): 64–66. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.64-66

Пороки развития половых органов составляют 14% от всех врожденных аномалий с увеличением в 10 раз у девочек за последние 5 лет [2]. Аномалии развития органов репродуктивной системы являются полиэтиологическими, связанными с хромосомными и генными нарушениями, с результатом тератогенного воздействия на плод различных факторов, гормональными изменениями в период органогенеза [3–6].

Существует множество классификаций пороков развития половых органов, основывающихся на различиях эмбриогенеза, результатах рентгенологического исследования, отдельных клинико-анатомических формах. Наиболее применима на практике классификация Е.А.Богдановой и Г.Н.Алимбаевой (1991 г.), в которой рассматриваются пороки, клинически проявляющиеся в пубертатном возрасте [2].

Класс I – атрезия девственной плевы (варианты строения девственной плевы).

Класс II – полная или неполная аплазия влагалища и матки:

- полная аплазия матки и влагалища (синдром Рокитанского–Кюстнера–Майера);
- полная аплазия влагалища и шейки матки при функционирующей матке;
- полная аплазия влагалища при функционирующей матке;
- частичная аплазия влагалища до средней или верхней трети при функционирующей матке.

Класс III – пороки, связанные с отсутствием слияния или неполным слиянием парных эмбриональных половых протоков:

- полное удвоение матки и влагалища;
- удвоение тела и шейки матки при наличии одного влагалища;
- удвоение тела матки при наличии одной шейки матки и одного влагалища (седловидная матка, или двурогая матка, или матка с полной и неполной внутренней пере-

городкой, или матка с рудиментарным функционирующим замкнутым рогом).

Класс IV – пороки, связанные с сочетанием удвоения и аплазии парных эмбриональных половых протоков:

- удвоение матки и влагалища с частичной аплазией одного влагалища;
- удвоение матки и влагалища с полной аплазией обоих влагалищ;
- удвоение матки и влагалища с частичной аплазией обоих влагалищ;
- удвоение матки и влагалища с полной аплазией всего протока с одной стороны (однорогая матка).

В последующем Е.А.Богданова (2011 г.) объединила III и IV классы в один [7].

Пороки развития матки и влагалища составляют 6,5% от всей гинекологической патологии у девочек [8]. Самыми частыми среди них являются аплазия матки и влагалища и пороки, связанные с нарушением оттока менструальной крови [2]. Аплазия влагалища и матки (синдром Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера – СМРКХ) является крайней степенью врожденного дисморфогенеза [4] среди всех случаев врожденной патологии органов репродуктивной системы. Частота встречаемости таких пациентов составляет 1 на 4–5 тыс. новорожденных девочек [4, 20, 40]. Впервые синдром был описан в начале XIX в. немецким ученым А.Майером (August Franz Karl Mayer, 1829) как отсутствие влагалища у мертворожденных девочек с множественными пороками развития [9].

Аномалии развития организма формируются в эмбриональный период, который включает 2 фазы: бластогенез (до 28 дней развития) и органогенез (с 29 до 56-го дня). Генные влияния, серьезные и иногда смертельные, в период бластогенеза сказываются на всем зародыше. В период органогенеза происходит влияние на какой-то один орган и без ущерба выживания развивающегося организма. Чем раньше развивается порок в эмбриональном периоде, тем

серьезнее проявления в последующем [10]. СМРКХ – это результат неудачного развития между 5 и 6-й неделями беременности [11, 12]. С 4 по 20-ю неделю внутриутробного развития по теории Мюллера происходит процесс формирования женских половых органов. Из мезодермы образуются парные мезонефральные – вольфовы протоки (из собирательных канальцев первичной почки) и латеральное от них – парамезонефральные – мюллеровы протоки (из эпителия уrogenитальной складки). У плодов женского пола происходят рост и слияние мюллеровых протоков в каудальном направлении с образованием маточно-влагалищных полостей, разделенных перегородкой, с последующей редукцией перегородки в краниальном направлении. В результате формируются маточные трубы, единая матка, шейка и влагалище. Образование влагалища завершается к 20-й неделе эмбрионального развития в результате слияния уrogenитального синуса (нижняя треть влагалища и преддверие) и каудального отдела мюллеровых протоков (верхние 2/3 влагалища). При отсутствии роста парамезонефральных протоков в каудальном направлении формируется аплазия влагалища и матки. При отсутствии слияния протоков с уrogenитальным синусом – частичная аплазия влагалища, протяженность которого зависит от степени задержки роста протоков. Удвоение матки и влагалища формируется при нерассасывании общей стенки протоков после их слияния. Вольфовы протоки регрессируют и остаются в виде пара- и эпифорона, располагающихся в собственной связке яичника, и, иногда, в виде гартнеровых ходов и кист вдоль боковых стенок влагалища [13, 14] (см. рисунок).

Ряд авторов на основании клинического материала придерживаются теории, что влагалище формируется из мезонефральных (вольфовых) протоков, а не мюллеровых [15, 36]. Матка предположительно образуется при слиянии мезонефральных протоков с гонадными тяжами (гонады закладываются на вентральной стороне мезонефроса). Преддверие влагалища, возможно, является частью уrogenитального синуса [15]. Однозначного механизма развития пороков половых органов нет, появившиеся новые данные, не совпадающие с общепринятыми закономерностями морфогенеза органов половой системы, свидетельствуют о необходимости продолжения дальнейших исследований, накопления фактов и их обсуждения [16].

Известно, что К.Рокитанский (Carl Freiherr von Rokitansky, 1838) [17] и Г.Кюстер (Hermann Küster, 1910) [18], изучая патофизиологию и патологическую анатомию нарушений развития женских половых органов, утверждали, что при этом пороке развития часто отсутствует и матка, и он сочетается с аномалиями других органов и систем. Г.Хаузер (Georges André Hauser, 1961) [19] обобщил данные между аплазией матки и влагалища и аномалиями развития скелета и почек [4]. СМРКХ характеризуется физиологически развитыми вторичными половыми признаками (женский фенотип), нормальным женским кариотипом (46, XX), врожденным отсутствием матки и влагалища или отсутствием матки и верхних 2/3 влагалища [20, 21] и нормально функционирующими яичниками [4, 22, 23]. По данным зарубежной литературы, СМРКХ подразделяют на 3 варианта. Первый вариант – типичный (простой или изолированный) – характеризуется отсутствием матки и влагалища. Второй вариант называют атипичным или сложным. Для него характерна кроме отсутствия матки и влагалища еще и почечная или скелетная патология [24]. Третий вариант – MURCS-ассоциация (синдромокомплекс, включающий аплазию мюллеровых протоков, почечную дисплазию и патологию шейно-грудного отдела позвоночника) [25]. Некоторые авторы зачастую отождествляют атипичный вариант и MURCS-ассоциацию [26]. Другие исследователи считают, что типичный вариант и MURCS-ассоциация – это два разных синдрома [27]. По данным исследования, проведенного P.Oppelt и соавт. (2006 г.), встречаемость типичной формы синдрома составляет 47%, атипичной – 21%, MURCS-ассоциация – 32% случаев [25]. Отечественные авторы указывают, что аномалии развития матки и влагалища в 77,9% случаев сочетаются с отклонениями в развитии других органов и систем, в 33,3% случаев – с пороками моче-



выделительной систем [28]. Патология опорно-двигательного аппарата при СМРКХ проявляется от сколиоза до синдрома Клиппеля–Фейля (это врожденный порок развития шейных и верхнегрудных позвонков, для которого характерна короткая и малоподвижная шея) [29]. Пороки органов мочевого выделительной системы характеризуются аплазией почки, дистопией (тазовой или поясничной) единственной почки, одной или обеих, гипоплазией одной из почек, L-образной или подковообразной почкой, аплазией одной почки и перекрестной дистопией мочеточника. Также при СМРКХ выделяют 3 варианта аплазии матки: в виде одного цилиндрического валика (справа, слева, в центре), двух мышечных валиков и полного отсутствия рудиментов матки [4, 30]. По данным инструментальных исследований, эндометрий визуализируют у 25% пациенток, а функционирующий – у 6–10% [31].

Современные исследователи отмечают достаточно частую встречаемость семейных случаев заболевания, что подтверждает гипотезу о генетических причинах, видимо он передается по аутосомно-доминантному типу наследования с неполной пенетрантностью и экспрессивностью. Это говорит либо о мутации в крупном гене, либо о хромосомном дисбалансе [22]. Выделяют несколько генов, участвующих в нормальном развитии мюллеровых, почечных и скелетных структур; они делятся на 2 группы, предположительно важнейшие из них: *HOXA* и *WNT4*. Так, ген *HOXA10* ответственен за развитие матки, *HOXA11* – нижней сегмент матки и шейки матки, *HOXA13* – за влагалище; нарушение их экспрессии привело к развитию СМРКХ. Интересно, что гены *HOX* связаны с нормальным развитием почек, костных и сосудистых структур, что подкрепляет гипотезу о дисрегуляции генов в период эмбрионального развития женского полового тракта [32–34]. Возможно, еще 2 гена детерминируют эту патологию – *TCF2* (*HNF1B*) и *LHX1* [35]. Специфические мутации нескольких генов – *WT1*, *Pax2*, *HOXA7-HOXA13*, *PBX1*, *WNT4* могут играть ключевую роль в этиопатогенезе этого синдрома [36]. Имеются данные, что ген *WNT4* играет ведущую роль в эмбриональной эволюции женских половых органов [34, 37]. Отсутствие экспрессии в генах *WNT4*, *RSP01*, *FOXL2* и *TBX6* может быть связано с делецией в 16p11.2 и 17q12, где 26-е гены задействованы в дифференцировке мюллеровых протоков. Кроме того, изменения в апоптозе регуляторного белка *Bcl-2* связаны с отсутствием регрессии маточной перегородки. Несмотря на очевидное объяснение классического обнаружения рудиментарной или отсутствующей матки и влагалища у индивидуума с кариотипом 46, XX, имеется неправильная активация мюллерового ингибирующего вещества, которое способствует торможению развития парамезонефральных структур у женщин при отсутствии доказательств на молекулярном уровне [25, 38]. Кроме того, существует предположение о мутации в гене антимюллерова гормона или его рецепторов, что можно рассматривать в качестве потенциальных причин СМРКХ [39]. Также в литературе имеются сведения о влиянии на

формирование пороков половых органов токсических агентов, таких как талидомид и диэтилstilбестрол [6].

Таким образом, СМРКХ – это патология со сложной и многофакторной этиологией; притом, генетические изменения, влияющие на эмбриональный профиль, вносят свой вклад в ее определение. Несмотря на достигнутые успехи в последнее десятилетие в области генетики и эмбриологии, которые позволяют лучше выяснить этиологию и открыть новые возможные терапевтические горизонты [40], остается еще много этиопатогенетических вопросов, что не позволяет в настоящее время разработать профилактику синдрома [2].

Литература/References

- Макиян З.Н. Аномалии женских половых органов: систематизация и тактика оперативного лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. / Makian Z.N. Anomalii zhenskikh polovykh organov: sistematizatsiya i taktika operativnogo lecheniya. Autoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2010. [in Russian]
- Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология. Руководство для врачей. М.: Литтерра, 2009. / Uvarova E.V. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: Litterra, 2009. [in Russian]
- Sadler TW. Longman's Medical Embryology. Williams & Wilkins USA, 2000.
- Адамян Л.В., Кулаков В.И., Хашукоева А.З. Пороки развития матки и влагалища. М.: Медицина, 1998. / Adamiyan L.V., Kulakov V.I., Hashukoeva A.Z. Poroki razvitiya matki i vlagalishcha. M.: Medicina, 1998. [in Russian]
- Spencer JW, Hayashi K, Hu J, Carpenter KD. Comparative developmental biology of the mammalian uterus. *Curr Top Dev Biol* 2005; 68: 8–122.
- Grimbizis GF, Gordis S, Spiezio Di et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod* 2013; 28 (8): 2032–44. DOI: 10.1093/humrep/det098
- Алимбаева Г.Н. Сильные и слабые стороны классификаций пороков развития мюллеровых производных. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014; 5: 22–9. / Alimbaeva G.N. Sil'nye i slabye storony klassifikatsiy porokov razvitiya myullerovykh proizvodnykh. Reprodukivnoe zdorov'e detej i podrostkov. 2014; 5: 22–9. [in Russian]
- Адамян Л.В., Богданова Е.А. Оперативная гинекология детей и подростков. М.: Эликс-Кос, 2004. / Adamiyan L.V., Bogdanova E.A. Operativnaya ginekologiya detej i podrostkov. M.: ElikhKos, 2004. [in Russian]
- Mayer CAJ (1829). Über Verdoppelungen des Uterus und ihre Arten, nebst Bemerkungen über Hasenscharte und Wolfsrachen. *J Chir Auger* 1829; 13: 525–65.
- Arnold BW, Gilfeather M, Woodward PJ. Mullerian duct anomalies complicated by obstruction: evaluation with pelvic magnetic resonance imaging. *J Womens imaging* 2001; 3: 146–52.
- Ludwig KS. The Mayer-Rokitansky-Kuster syndrome. An analysis of its morphology and embryology. Part I: morphology. *Arch Gyn Obstetr* 1998; 262 (1–2): 1–26.
- Ludwig KS. The Mayer-Rokitansky-Kuster syndrome. An analysis of its morphology and embryology. Part II: embryology. *Arch Gyn Obstetr* 1998; 262 (1–2): 27–42.
- Стрижакова М.А. Пороки развития влагалища и матки у девочек (клиническая лекция). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 3: 39–44. / Strizhakova M.A. Poroki razvitiya vlagalishcha i matki u devochek (klinicheskaya lekciya). Reprodukivnoe zdorov'e detej i podrostkov. 2005; 3: 39–44. [in Russian]
- Киселева И.А. Формирование пола человека. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 4: 48–58. / Kiseleva I.A. Formirovanie pola cheloveka. Reprodukivnoe zdorov'e detej i podrostkov. 2005; 4: 48–58. [in Russian]
- Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Глыбина Т.М. и др. Аномалии женской репродуктивной системы: новый взгляд на этиологию, эмбриологию и классификацию. В кн: Проблемы репродукции. Сб. тезисов III Междунар. конгр. по репродуктивной медицине. Под. ред. Г.Т.Сухих, Л.В.Адамян. М., 2009. / Adamiyan L.V., Kurilo L.F., Glybina T.M. i dr. Anomalii zhenskoy reproduktivnoy sistemy: noviy vzglyad na etimologiyu, embriologiyu i klassifikatsiyu. V kn: Problemy reprodukcii. Sb. tezisev III Mezhdunar. kongr. po reproduktivnoy medicine. Pod. red. G.T.Sukhih, L.V.Adamiyan. M., 2009. [in Russian]
- Макиян З.Н. Варианты оперативного лечения при аномалиях половых органов. АГ-инфо. 2011; 1: 32–43. / Makian Z.N. Varianty operativnogo lecheniya pri anomaliiyab polovykh organov. AG-info. 2011; 1: 32–43. [in Russian]
- Rokitansky K (1838) ber die sogenannten Verdoppelungen des Uterus. *Med Jabrb Ost Staat* 1838; 26: 39–77.
- Küster H (1910) Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida. *Z Geb Gyn* 1910; 67: 692.
- Hauser GA, Schreiner WE. Mayer-Rokitansky-Küster syndrome: rudimentary solid bipartite uterus with solid vagina. *Schweiz Med Wochenschr* 1961; 91: 381–4.
- McQuillan SK, Grover SR. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2013; 25 (3): 299–311.
- Khoder WY, Stief CG, Burgmann M et al. Laparoscopic reconstruction of an iatrogenic perforation of the neovagina and urinary bladder by a neovaginal dilator in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 1083–7.
- Morcel K, Guerrier D, Watrin T et al. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: clinical description and genetics. *J Gyn Obstetr Biol Reprod* 2008; 37 (6): 539–46.
- Torres-de la Roche LA, Devassy R et al. Plastic neo-vaginal construction in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: an expert opinion paper on the decision-making treatment process. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW* 2016; 5: 1–5.
- Guerrier D, Mouchel T, Pasquier L, Pellerin I. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (congenital absence of uterus and vagina) – Phenotypic manifestations and genetic approaches. *J Neg Res BioMedicine* 2006; 5 (1).
- Oppelt P, Remner SP, Kellermann A et al. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Hum Reprod* 2006; 21 (3): 792–7.
- Cezar C, Devassy R, Larbig A, De Wilde RL. Efficacy risks of the minimal-invasive plastic and reconstructive neovagina Vecchietti technique in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW* 2014; 3: Doc 13. DOI: 10.3205/ipsr000054
- Strubbe EH, Cremers CW, Willemsen WN et al. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome without and with associated features: two separate entities? *Clin Dysmorphology* 1994; 3 (3): 192–9.
- Вербенко А.А., Шахматова М.П. Аплазия влагалища. М.: Медицина, 1982. / Verbenko AA, SHabmatova M.P. Aplaziya vlagalishcha. M.: Medicina, 1982. [in Russian]
- Fisher K, Esham RH, Thomeycroft I. Scoliosis is associated with typical I Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Southern Med J* 2000; 93 (2): 243–6.
- Мартыш Н.С. Клинико-эхографические аспекты нарушений полового развития и аномалий развития матки и влагалища у девочек. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. / Martys N.S. Kliniko-ekhbograficheskie aspekty narusheniy polovogo razvitiya i anomalij razvitiya matki i vlagalishcha u devochek. Autoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1996. [in Russian]
- Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24 (2): 193–208.
- Nodale C, Ceccarelli S, Giuliano M et al. Gene expression profile of patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: new insights into the potential role of developmental pathways. *PLoS One* 2014; 9 (3): e91010.
- Sultan C, Biason-Laubert A, Philibert P. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: recent clinical and genetic findings. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25 (1): 8–11.
- Bombard DS, Mousa SA. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: complications, diagnosis and possible treatment options: a review. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (9): 618–23.
- Bernardini L, Gimelli S, Gervasi C et al. Recurrent microdeletion at 17q12 as a cause of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: two case reports. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4 (1): article 25.
- Acien P, Acien M, and Sanchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract: new types and revision of classification. *Hum Reprod* 2004; 19 (10): 2377–84.
- Drummond JB, Reis FM, Boson WL et al. Molecular analysis of the WNT4 gene in 6 patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertility and Sterility* 2008; 90 (3): 857–9.
- Elci AB, Strissel PL, Oppelt PG et al. HOXA10 and HOXA13 sequence variations in human female genital malformations including congenital absence of the uterus and vagina. *Gene* 2013; 518 (2): 267–72.
- Zenteno JC, Carranza-Lira S, Kofman-Alfaro S. Molecular analysis of the anti-Müllerian hormone, the anti-Müllerian hormone receptor, and galactose-1-phosphate uridylyltransferase genes in patients with the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Arch Gynecol Obstetr* 2004; 269 (4): 270–3.
- Rizzo A, Lagana AS, Sturlese E et al. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: Embryology, Genetics and Clinical and Surgical Treatment. *ISRN Obstetr Gynecol* 2013; ID 628717: 10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кругляк Диана Анатольевна – акушер-гинеколог, 2-е гинекологическое отделение (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: diana.kruglyak@yandex.ru

Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

Ипатова Марина Владимировна – д-р мед. наук, зав. гинекологическим отделением восстановительного лечения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: mavlip@yandex.ru

Батырова Залина Кимовна – канд. мед. наук, науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: linadoctor@mail.ru

Уварова Елена Витальевна – д-р мед. наук, проф., рук. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова», гл. внештатный специалист Минздрава России по гинекологии детского и юношеского возраста, президент МОО «Объединение детских и подростковых гинекологов» (Москва). E-mail: elena-uvanova@yandex.ru

Современные аспекты тактики при генитальной герпес-вирусной инфекции: обзор литературы

Т.Ю.Пестрикова[✉], Е.А.Юрасова, И.В.Юрасов, А.В.Котельникова

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

Генитальный герпес поражает все популяционные группы. У 98% взрослого населения во всем мире имеются антитела к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 или 2-го типа. Эта вирусная инфекция представляет собой значимую медицинскую и социальную проблему. ВПГ может привести к осложненному течению беременности, вызывая выкидыши, преждевременные роды, внутриутробную гибель плода, системное вирусное заболевание у новорожденных. Есть данные, что ВПГ имеет связь со злокачественными опухолями простаты и шейки матки, способствуя их развитию. В представленном литературном обзоре изложены современные аспекты эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения генитального герпеса, в том числе его рецидивирующих форм, с использованием препарата валацикловира (Валвир). Отмечены показания для госпитализации пациенток с генитальным герпесом, прогноз данной патологии. Представлены данные по тактике ведения пациенток с генитальным герпесом во время беременности.

Ключевые слова: генитальный герпес, вирус простого герпеса 1 и 2-го типа, противовирусная терапия, валацикловир, беременность.

[✉]typ50@rambler.ru

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Котельникова А.В. Современные аспекты тактики при генитальной герпес-вирусной инфекции: обзор литературы. Инфекология. 2018; 20 (2): 67–73. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.67-73

Modern aspects of tactics in the genital herpes viral infection (literature review)

T.Yu.Pestrikova[✉], E.A.Yurasova, I.V.Yurasov, A.V.Kotelnikova

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35

Genital herpes affects all population groups. 98% of the adult population worldwide have antibodies to the herpes simplex virus (HSV-1 or 2). This viral infection is a significant medical and social problem. HSV can lead to a complicated course of pregnancy, causing miscarriages, premature birth, intrauterine fetal death, systemic viral disease in newborns. There is evidence that HSV has a connection with malignant tumors of the prostate and cervix, contributing to their development. This literature review contains modern aspects of epidemiology, etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment of genital herpes, including its recurring forms with valacyclovir (Valvir). Indications for hospitalization of patients with genital herpes were noted and the prognosis of this pathology was determined. The tactics of managing pregnant women with this pathology is presented.

Key words: genital herpes, herpes simplex virus type 1 and 2, antiviral therapy, valacyclovir, pregnancy.

[✉]typ50@rambler.ru

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V., Kotelnikova A.V. Modern aspects of tactics in the genital herpes viral infection (literature review). Gynecology. 2018; 20 (2): 67–73. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.67-73

Эпидемиология

Генитальный герпес (ГГ) поражает все популяционные группы. 98% взрослого населения во всем мире имеют антитела (АТ) к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 или 2-го типа. В 7% ГГ протекает бессимптомно. ВПГ-2 в 80% является возбудителем ГГ и неонатального герпеса, а ВПГ-1 – в 20% случаев. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире 536 млн инфицированных ВПГ-2 и 3,7 млрд инфицированных ВПГ-1 (67% населения). По данным CDC, в США ГГ страдают 50 млн человек. В 2011 г. в Российской Федерации установлено 263 120 случаев заболевания ГГ, при этом 70% – бессимптомные формы. Ежегодно ГГ заболевают 5 из 100 человек. Частота инфицирования ВПГ-2 (вновь приобретенные случаи) составляет 5,1 случая на 100 человек в год. В РФ показатель заболеваемости ГГ в 2014 г. составил 14,2 случая на 100 тыс. населения: у лиц в возрасте от 0 до 14 лет – 0,1 случая на 100 тыс. населения, у лиц в возрасте 15–17 лет – 8,5 случая на 100 тыс. населения, у лиц в возрасте старше 18 лет – 17,2 случая на 100 тыс. населения [1–5].

Этиология

ВПГ является облигатным внутриклеточным паразитом, принадлежащим к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *L-Herpesviridae*, виду ВПГ. Данный вирус обладает пантропизмом, или способностью присоединяться к клеткам кожи, слизистых оболочек, центральной и периферической нервной системы, печени, эндотелию сосудов, клеткам крови – Т-лимфоцитам, тромбоцитам, эритроцитам.

Выделены 2 основные антигенные группы этих возбудителей – ВПГ-1 и ВПГ-2, которые незначительно различаются по вирулентности и патогенности. Геномы этих близкородственных вирусов на 98% гомологичны друг

другу. ВПГ-1 преимущественно инфицирует слизистую оболочку полости рта, и его распространение при заболевании полового тракта происходит генитально-оральным путем, тогда как ВПГ-2 имеет большой тропизм к слизистой оболочке гениталий. Инфицирование половых органов ВПГ-2 встречается в 5%, ВПГ-1 – 27% и смешанным типом – 22% [1, 2, 6–8].

Перечень заболеваний, этиологически связанных с ГГ, постоянно увеличивается. Согласно данным литературы, у 3,6% женщин, страдающих не поддающимися терапии вагинитами и цервицитами, ГГ является одним из этиологических факторов заболевания [6, 7].

Патогенез

Первичное инфицирование происходит при половом контакте с инфицированным партнером через неповрежденные слизистые оболочки наружных половых органов, влагалища, цервикального канала и/или поврежденную кожу. В месте инокуляции вирусы начинают размножаться, появляются типичные пузырьковые высыпания. Вирусы проникают в кровяное русло и лимфатическую систему, внедряются в нервные окончания кожи и слизистых оболочек. Далее они продвигаются центроостремительно по аксоплазме, достигают периферических, затем сегментарных и региональных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где пожизненно сохраняются (латенция в виде безоболочечных L- и PREP-частиц) в нервных клетках, становясь неуязвимыми для противовирусных атак. Полный цикл репродукции герпес-вирусы проходят только в клетках эпителиального типа. Под воздействием стрессовых ситуаций, ультрафиолетового или радиоактивного облучения, в предменструальный период, при гормональных нарушениях, иммуноде-

фицитных и прочих состояниях происходит активация вируса. Рецидивы герпетической инфекции можно встретить и на фоне высоких уровней циркулирующих АТ, так как вирус герпеса распространяется внутри нервной ткани, переходя от одной клетки к другой, избегая контакта с АТ (рис. 1) [1–3].

Вируснейтрализующие АТ, хотя и препятствуют распространению инфекции, но не предупреждают развитие рецидивов. Вирус может длительно мигрировать по периферическим нервам, вызывая раздражение нервных окончаний, приводя к продромальным ощущениям в виде кожного зуда и/или жжения, которые предшествуют везикулярным высыпаниям. По достижении поверхности кожи или слизистых оболочек могут произойти бессимптомная продукция вируса или выраженный рецидив в месте первичной инокуляции [9, 10].

Пути передачи ГТ являются:

- половой;
- прямой или контактный (в частности, через медицинские инструменты);
- трансплацентарный [10, 11].

Описана новая форма латентной внутриматочной ВПГ-2-инфекции с локализацией патологического процесса в железистом эпителии эндометрия. Доказано, что ВПГ может быть причиной развития эндометрита и сальпингоофорита. Установлена роль ВПГ как отягощающего фактора при возникновении рака шейки матки. Представленные данные подчеркивают растущее значение ВПГ в структуре заболеваний органов малого таза у женщин [10].

Факторы риска развития заболевания

К факторам риска по развитию заболевания ГТ относятся:

- низкий социально-экономический уровень;
- большое число сексуальных партнеров;
- гендерные различия (женщины);
- ВИЧ-инфекция;
- мужской гомосексуализм;
- экстрагенитальная патология (сахарный диабет, туберкулез и т.д.);
- физические факторы (переохлаждение, перегревание и т.д.);
- менструация [1, 10, 13].

Классификация генитального герпеса

Код ГТ по Международной классификации болезней 10-го пересмотра представлен следующими шифрами:

- А60. Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (Herpes simplex).
- А60.0. Герпетическая инфекция половых органов и мочевого тракта.
- А60.1. Герпетические инфекции перианальных кожных покровов и прямой кишки.
- А60.9. Аногенитальная герпетическая инфекция неуточненная [14].

По клинко-морфологической классификации ГТ подразделяют на 4 типа:

- первый клинический эпизод первичного ГТ;
- первый клинический эпизод при существующем ГТ;
- рецидивирующий ГТ (РГТ): типичная и атипичная формы;
- бессимптомное вирусовыделение.

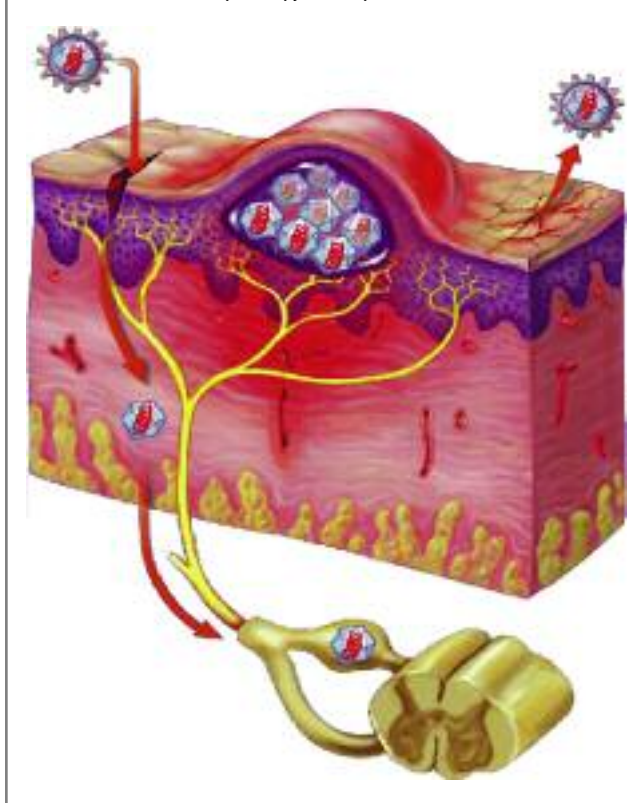
Классификация тяжести клинического течения ГТ:

- легкая степень – обострение заболевания 3–4 раза в год, ремиссия не менее 4 мес;
- средняя степень – обострение 4–6 раз в год, ремиссия не менее 2–3 мес;
- тяжелая степень – ежемесячные обострения, ремиссия от нескольких дней до 6 нед [1–3, 10, 15].

Клиническая картина генитального герпеса

Первый клинический эпизод первичного ГТ признают истинным проявлением первичной герпетической инфекции, так как ранее пациент никогда не отмечал у себя симптомов

Рис. 1. Схема активации герпес-вирусной инфекции.



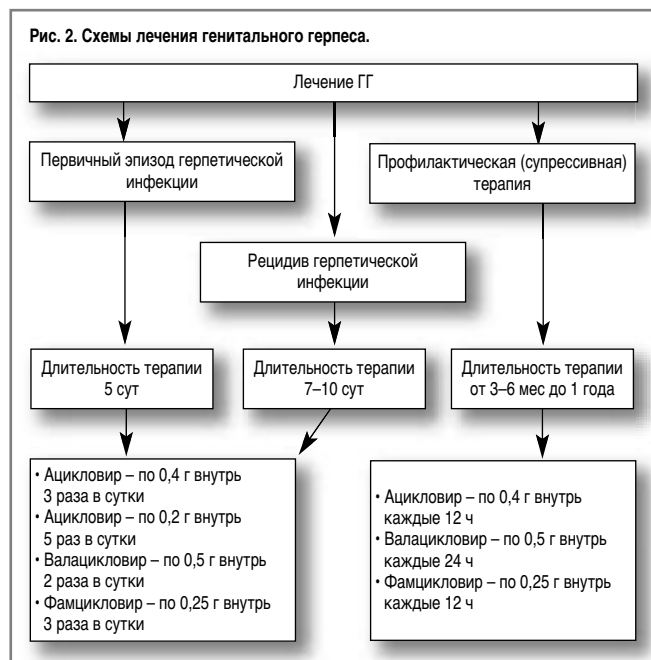
ГТ и в крови отсутствуют противогерпетические АТ к ВПГ. Клинически выраженные симптомы обычно проявляются после 3–10-дневного инкубационного периода, отличаясь от последующих рецидивов более тяжелым и продолжительным течением (3–5 нед). Симптомы заболевания начинаются с гриппоподобного состояния, озноба, повышения температуры тела, на слизистых оболочках половых органов и/или прилежащих участках кожи на эритематозном фоне появляются зудящие сгруппированные болезненные везикулярные элементы (8–10 и более). В дальнейшем они превращаются в пустулы, вскрывающиеся с образованием язв или без их образования в течение 15–20 дней. У пациентов чаще всего поражаются вульва, половые губы, устье мочеиспускательного канала, промежность, перианальная область, бедра, ягодицы. ГТ может быть причиной цервицита [10].

Наблюдаются общее недомогание с симптомами интоксикации, головная боль, болезненная паховая лимфаденопатия, дизурические расстройства, боль, зуд, парестезии. Однако в некоторых случаях первичное инфицирование половых органов может протекать бессимптомно с дальнейшим формированием латентного носительства ВПГ или РГТ [1, 10].

Первый клинический эпизод при существующей герпетической инфекции проявляется симптоматикой менее интенсивной, чем при инфицированности ВПГ-1, но более выраженной, чем при РГТ. Его наблюдают на фоне серопозитивности к одному из типов ВПГ. Чаще встречаются вариант инфицирования ВПГ-2 людей, уже имеющих АТ к ВПГ-1. РГТ встречаются в 50–70% случаев, он проявляется хроническим течением, непредсказуемостью клинического проявления рецидива и разными интервалами продолжительности ремиссии [10, 15–18].

Типичная форма РГТ характеризуется выраженной симптоматикой с классическим развитием ограниченного, реже – распространенного очага поражения и локализацией на одном и том же участке кожи или слизистой оболочки. За 12–48 ч до начала высыпаний могут появляться местные и общие продромальные проявления: зуд и жжение в очаге, отечность, паховый лимфаденит на стороне поражения, субфебрилитет, слабость, недомогание [2, 3, 10].

Рис. 2. Схемы лечения генитального герпеса.



У гинекологических больных, страдающих хроническими заболеваниями половых органов, следует выделить пациенток с возможным атипичным течением РГГ:

- пациентки с жалобами на стойкий зуд, жжение в области половых органов, промежности (после исключения кандидоза, трихомониаза);
- стойкие неспецифические вагиниты, не поддающиеся традиционному лечению;
- рецидивирующие фоновые заболевания шейки матки;
- невынашивание беременности, в том числе привычное, а также неразвивающаяся беременность, внутриутробная гибель плода;
- хронические (рецидивирующие) уретриты, вагиниты, цервициты, эндометриты, не поддающиеся антибактериальной терапии;
- кондиломы вульвы;
- тазовый ганглионеврит [10, 15].

В эпидемиологическом аспекте именно стертое течение ГГ опасно для распространения, так как на фоне минимальных клинических проявлений происходит выделение ВПГ из очага, тогда как пациенты ведут активную половую жизнь и инфицируют партнеров [1, 10, 15].

Диагностика генитального герпеса

Для исследования используют содержимое везикул, соскобы со слизистой оболочки мочеиспускательного канала, влагалища, цервикального канала, эндометрия. Кроме

этого, исследованию подлежат биологические жидкости и секреты организма (кровь, слезы, моча, слезная жидкость, у мужчин – сперма).

К лабораторным методам диагностики относятся методы полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуноферментного анализа (ИФА), культуральный метод.

Обнаружение ДНК ВПГ методом ПЦР в реальном времени – предпочтительный метод диагностики. Чувствительность на 71% выше, чем в культуральном методе. Можно типировать наличие ВПГ-1 и ВПГ-2.

«Золотым стандартом» диагностики ГГ является изоляция вируса в культуре клеток (высокая чувствительность и специфичность более 90%). С помощью этого метода можно также типировать образец на ВПГ-1 и ВПГ-2 и определить чувствительность к противовирусным препаратам. Однако существуют методологические трудности (результат через 7–10 дней, сохранность образцов).

Метод ИФА и реакция иммунофлюоресценции обычно не рекомендуется, так как их чувствительность в 10–100 раз ниже [1, 12, 13].

В случае отрицательного результата у пациенток с подозрением на ГГ забор материала для ПЦР-диагностики ВПГ следует производить 3 раза с интервалом в 1 мес. Таким образом, становится понятной настоятельная необходимость активной тактики врача, направленной на лабораторное подтверждение всех подозрительных в отношении ГГ (обнаружение ДНК вируса) клинических случаев.

Серологическое исследование не рекомендуется для стандартной диагностики или скрининга. Его следует проводить только при наличии рецидивов ГГ и отрицательных результатов ПЦР-диагностики, для выявления дискордантных пар (беременная женщина без клинических проявлений инфекции и муж, страдающий ГГ) [1, 10, 13].

Дифференциальная диагностика генитального герпеса

Дифференциальную диагностику ГГ следует проводить с:

- рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом;
- пузырчаткой;
- стрептококковым импетиго;
- красным плоским лишаем;
- сифилисом;
- болезнью Бехчета;
- болезнью Крона;
- мягким шанкром;
- герпетическим шанкром при первичном сифилисе;
- чесоткой;
- контактным дерматитом [1–3, 10].

Осложнения генитального герпеса

К осложнениям ГГ относятся:

- вторичные инфекционные осложнения, вызываемые кожными патогенными микроорганизмами (ползучая флегмона);

Мониторирование клинической симптоматики РГГ на фоне этиотропной противовирусной терапии препаратом Валвир			
Клинические проявления РГГ	Результаты 1-го визита (n=34)	Результаты 2-го визита (n=34)	Результаты 3-го визита (n=34)
Общие симптомы			
Эмоциональные, психосоциальные проблемы	34 (100,0–10,53%)	14 (41,18±8,44%)*	0 (0+10,53%)*
Общее недомогание, субфебрильная температура	5 (14,71±6,07%)	0 (0+10,53%)	0 (0+10,53%)
Локальные симптомы			
Герпетические элементы в области вульвы:			
• мелкие везикулы, изъязвления	34 (100,0–10,53%)	15 (44,12±8,52%)*	0 (0+10,53%)*
• образование корочек на вульве; процесс эпителизации	0 (0+10,53%)	34 (100,0–10,53%)*	34 (100,0–10,53%)*
Сокращение объема изменений на вульве:			
• на 50%	0 (0+10,53%)	26 (76,47±7,27%)	0 (0+10,53%)
• на 75% и более	0 (0+10,53%)	0 (0+10,53%)	34 (100,0–10,53%)*
Гиперестезии, боль	34 (100,0–10,53%)	0 (0+10,53%)*	0 (0+10,53%)*
Болезненное увеличение паховых лимфатических узлов	5 (14,71±6,07%)	0 (0+10,53%)	0 (0+10,53%)
*Степень статистической значимости $p < 0,001$.			

- образование спаек в области половых губ;
- выраженный болевой синдром;
- внутриутробное инфицирование плода;
- невынашивание беременности (выкидыши, преждевременные роды) [1, 10].

Лечение генитального герпеса

ГТ до сих пор остается трудно контролируемой инфекцией, поскольку до настоящего времени полностью удалить ВПГ из организма человека не представляется возможным [1, 10, 19].

В связи с этим в цели лечения ГТ входит:

- подавление репродукции ВПГ в период обострения для уменьшения клинических проявлений инфекции;
- формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции, что позволяет предупреждать рецидивы, а также передачу инфекции половому партнеру или новорожденному.

Выбор схемы назначения противовирусных препаратов определяют:

- частота рецидивов и тяжесть клинических симптомов;
- состояние иммунной системы пациентки;
- риск передачи инфекции половому партнеру или новорожденному;
- психосоциальные последствия инфекции.

Именно поэтому всем больным с диагнозом ГТ следует назначать эпизодическую или превентивную (супрессивную) терапию (рис. 2) [1, 5, 10, 20].

Эпизодическую терапию используют в момент обострения у пациентов с редкими симптоматическими высыпаниями. При данной клинической ситуации необходимо начать прием внутрь одного из перечисленных препаратов:

- ацикловир, внутрь 400 мг 3 раза в день в течение 5 дней;
- фамцикловир, внутрь 250 мг 3 раза в день в течение 5 дней;
- валацикловир, внутрь 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней [1, 5, 10, 20].

Превентивная (супрессивная) терапия направлена на подавление возможной реактивации латентного ВПГ. Супрессивную терапию назначают в следующих случаях:

- пациентам с тяжелыми и частыми рецидивами ГТ (более 6 обострений в год);
- с целью профилактики передачи ВПГ в парах, где один из партнеров не инфицирован ГТ (не имеет АТ к нему в крови);
- при наличии выраженных психосексуальных реакций на рецидивы герпеса;
- при значительном влиянии инфекции на качество жизни пациента.

Противовирусные препараты при супрессивной терапии следует назначать ежедневно, в непрерывном режиме, длительное время по следующим схемам:

- ацикловир, внутрь 200 мг 2 раза в день, длительно;
- валацикловир, внутрь 500 мг 1 раз в день, длительно [1, 5, 10, 21, 22].

Возможно использование супрессивной терапии короткими курсами для предотвращения развития клинических симптомов на определенный период (экзамены, отпуск и т.п.). Супрессивная терапия приводит к снижению частоты рецидивов, уменьшению асимптоматического выделения вируса, снижая риск его передачи.

В проведенном нами клиническом исследовании осуществлялось мониторинг особенностей течения РГТ у пациенток. Полученные результаты (см. таблицу) свидетельствовали о высокой, статистически значимой ($p < 0,001$) эффективности препарата Валвир у пациенток с РГТ [23].

Положительные результаты проведенного нами исследования объясняются этиотропным влиянием противовирусного препарата Валвир (действующее вещество – валацикловир) на ВПГ-1, 2 [23].

В организме человека валацикловир быстро и полностью превращается в ацикловир и L-валин под воздействием валацикловиргидролазы. Активация ацикловира специфическим вирусным ферментом в огромной степени объясняет его селективность. Процесс фосфорилирования ацикло-

вира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловир трифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному (полному) разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса [1, 5, 10, 11].

По данным ряда литературных источников продолжительность клинических симптомов при РГТ достигает 10 дней [5, 10].

Полученные нами данные (см. таблицу) свидетельствуют о том, что исчезновение высыпаний и заживление очаговых поражений происходили на 4-й день лечения ($p < 0,001$), к 6-м суткам площадь пораженных участков с остаточными явлениями герпетических высыпаний сократилась на 75% и более ($p < 0,001$), что снизило продолжительность эпизода ГТ в 1,67 раза [23].

Следовательно, фармакологический эффект препарата Валвир полностью соответствует требованиям стратегии специфической, эпизодической химиотерапии для пациенток с РГТ:

- устранение таких симптомов, как боль, зуд и жжение;
- удаление изъязвлений;
- уменьшение распространения вируса;
- психологическая поддержка пациента;
- снижение тяжести и продолжительности текущего рецидива [1, 5, 10, 15].

Высокая эффективность лечения и удобная схема приема, снижающая риск пропуска таблеток (всего 2 раза в день в отличие от 3- или 5-разового приема ацикловира), позволяет достоверно снизить частоту побочных эффектов при приеме препарата Валвир ($p < 0,001$) [23].

Беременность и генитальный герпес

Одной из ведущих проблем в практическом акушерстве и гинекологии является ГТ во время беременности. ВПГ-2 по степени опасности для плода находится во втором месте после возбудителя краснухи. Присутствие ВПГ-2 в организме беременной женщины может приводить к инфицированию эмбриона, плода и родившегося ребенка разными способами:

- по маточным трубам из полости малого таза и яичников (трансовариально);
- восхождением инфекции из наружных половых органов или родовых путей;
- трансплацентарно, т.е. через плаценту (при значительной концентрации возбудителя в крови);
- через канал шейки матки (транскервикально);
- в процессе родов;
- после родов во время контакта младенца с матерью, что может привести к развитию генерализованного процесса с поражением разных отделов нервной системы и внутренних органов [10, 15, 24].

Влияние ГТ-инфекции на беременность и плод обусловлено рядом факторов. Одним из них является возможность инфицирования плаценты, оболочек, околоплодных вод и непосредственно плода, что приводит к возникновению генерализованных или ограниченных повреждений, а также скрытого инфицирования плода с последующим проявлением заболевания у ребенка после родов. Нарушение функции плаценты, развитие плацентарной недостаточности могут быть причиной самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, задержки развития плода и т.д. [10, 24–26].

Особенно высокий риск для плода представляет собой инфицирование будущих матерей, у которых до беременности никогда не было ГТ и они заболели им впервые. В результате изучения влияния этой инфекции на беременность, развитие плода и новорожденного ребенка было установлено, что в отношении всех сроков беременности максимальную опасность представляют собой генерализованные формы этой патологии, а также первичное инфицирование. В последнем варианте женщина выделяет ВПГ в течение 8–10 дней, а часто и до 3,5 мес.

Плод или новорожденный младенец заражаются как при первичном ГТ, так и при РГТ. Однако инфицирование ГТ в

первом случае составляет от 40 до 50%, в то время как при рецидивирующих формах – всего 5% [10, 24–26].

Применение ацикловира разрешено с первого дня беременности, поскольку не доказано его тератогенное и эмбриотоксическое действие. Использование валацикловира также возможно при наличии показаний [15, 27].

При клинических проявлениях заболевания (в случаях первичной формы и при рецидивах) беременным женщинам назначают ацикловир по 400 мг 3 раза в течение суток или валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней [28].

Показания к госпитализации

Показаниями к госпитализации пациенток с ГТ являются:

- тяжелый ГТ и беременность;
- неэффективность амбулаторного лечения;
- генерализация процесса (при иммунодефиците).

Дальнейшее ведение и прогноз

Все пациенты, имеющие ГТ, и их сексуальные партнеры должны знать о рецидивирующем характере заболевания и в период высыпаний воздерживаться от половой жизни. В случае контактов необходимо использовать презерватив. Половых партнеров следует обследовать и при наличии у них ГТ провести лечение. Последующее консультирование пациентов с ГТ является важным этапом ведения больных.

Риск инфицирования беременных варьирует в широких пределах в зависимости от географического положения. В связи с этим системой надзора должна быть выработана стратегия профилактики для каждого региона. Любая стратегия профилактических мероприятий должна быть направлена на обоих родителей. При первом обращении по беременности необходимо выяснить, были ли эпизоды ГТ в анамнезе у пациентки или ее полового партнера. Пациенткам, не имевшим эпизодов ГТ в анамнезе, но половые партнеры которых страдают РГТ, следует рекомендовать план профилактических мероприятий. К таким мероприятиям относятся использование барьерных методов контрацепции, половое воздержание во время обострений, а также в последние 6 нед беременности. Было показано, что ежедневное супрессивное лечение значительно снижает риск передачи ВПГ серонегативному партнеру. Однако эффективность супрессивной терапии партнера-мужчины как метода профилактики инфицирования беременной женщины не оценивали, поэтому в настоящее время применять такую тактику нужно с осторожностью. При неэффективной терапии возможно развитие осложнений. В большинстве случаев ГТ переходит в хроническую форму с периодическими рецидивами процесса [29, 30].

Литература/References

1. Гинекология: национальное руководство: краткое издание. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, И.Б.Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / *Ginekologija: natsional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie*. Pod red. G.M.Savel'evoj, G.T.Suhij, I.B.Manubina. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
2. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова, В.Е.Радзинского, И.Б.Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / *Ginekologija: natsional'noe rukovodstvo*. Pod red. G.M.Savel'evoj, G.T.Suhij, V.N.Serova, V.E.Radzinskogo, I.B.Manubina. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]
3. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих, В.Н.Приленской, В.Е.Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoschi v akusherstve i ginekologii*. Pod red. V.N.Serova, G.T.Suhij, V.N.Prilepskoj, V.E.Radzinskogo. 3-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
4. Маица Д. Справочник по гинекологии. Под ред. Г.Т.Сухих, И.А.Анолихиной. М.: Практическая медицина, 2017. / *Matitsa D. Spravochnik po ginekologii*. Pod red. G.T.Suhij, I.A.Apolibinoj. M.: Prakticheskaja meditsina, 2017. [in Russian]
5. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с генитальным герпесом. М., 2015. / *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniju bol'nyh s genital'nym herpesom*. M., 2015. [in Russian]
6. Саразитдинова В.Ф. Наиболее распространенные вирусные инфекции, передаваемые половым путем (герпетическая, папилломавирусная, цитомегаловирусная). Клиническая дерматология и венерология. 2011; 3: 82–7. / *Sarazitdinova V.F. Naibolee rasprostranennyye virusnyye infektsii, peredavaemye polovym putem (gerpeticheskaja, papillomavirusnaja, tsitomegalovirusnaja)*. Klin. dermatologija i venerologija. 2011; 3: 82–7. [in Russian]
7. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Под общей ред. В.Н.Приленской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. / *Petersen E.E. Infektsii v akusherstve i ginekologii*. Pod obschej red. V.N.Prilepskoj. M.: MEDpress-inform, 2007. [in Russian]
8. Paladino P, Mossman KL. Mechanisms Employed by Herpes Simplex Virus 1 to Inhibit the Interferon Response. *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29 (9): 599–608.
9. Lvov ND et al. Herpesvirus humans pathology – systemic, lymphoproliferative, background in context of virus–viruses associations. *Koch–Metschnikow Forum 5th Russian–German conference. Human herpesvirus Infection: Problems in HIV/AIDS, transplantation and immunosuppression, dermatologic disease and pregnancy*. 2008; p. 4–5.
10. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии: практическое руководство. М.: Литтерра, 2009. / *Pestrikova T.Ju., Jurasov I.V., Jurasova E.A. Vospalitel'nye zabolevanija v ginekologii: prakticheskoe rukovodstvo*. M.: Litterra, 2009. [in Russian]
11. Chida Y, Mao X. Does psychosocial stress predict symptomatic herpes simplex virus recurrence? A meta-analytic investigation on prospective studies. *Brain Behav Immun* 2009; 23 (7): 917–25.
12. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. В.Н.Приленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / *Zabolevanija sbejki matki i genital'nye infektsii*. Pod red. V.N.Prilepskoj. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
13. Рыс М., Хоун С., Охлер М.К. и др. Диагностика и лечение в гинекологии. Проблемный подход. Пер. с англ. под ред. В.Н.Приленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / *Ris M., Houng S., Obler M.K. i dr. Diagnostika i lechenie v ginekologii. Problemnyj podhod*. Per. s angl. pod red. V.N.Prilepskoj. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
14. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (акушерство, гинекология и перинатология). Десятый пересмотр. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2005. / *Mezhdunarodnaja statisticheskaja klassifikatsija boleznej i problem, svyazannyh so zdorov'em (akusherstvo, ginekologija i perinatologija)*. Desjatyj peresmotr. Zheneva: Vsemirnaja organizatsija zdavoobranenija, 2005. [in Russian]
15. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Герпес-вирусная инфекция: эпидемиология, диагностика, терапия. Гинекология. 2017; 19 (5): 20–5. / *Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Herpes-viral infection: epidemiology, diagnosis, therapy*. Gynecology. 2017; 19 (5): 20–25. [in Russian]
16. Aoki FY, Tyring S, Diaz-Mitoma F et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 8–13.
17. Corey L, Wald A, Patel R et al. Once-daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350: 11–2019.
18. Abudalu M, Tyring S, Koltun W et al. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valaciclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 651–8.
19. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Медикаментозная терапия в практике врача акушера-гинеколога. М.: Литтерра, 2011. / *Pestrikova T.Ju., Jurasova E.A., Jurasov I.V. Medikamentoznaja terapija v praktike vracha akusbera-ginekologa*. M.: Litterra. 2011. [in Russian]
20. Рахматулина М.Р. Эпизодическая терапия рецидивирующей герпетической инфекции: результаты проспективного постмаркетингового исследования. Вестн. дерматологии и венерологии. 2009; 5: 120–4. / *Rahmatulina M.R. Epizodicheskaja terapija retsidivirujushej gerpeticheskoi infektsii: rezul'taty prospektivnogo postmarketingovogo issledovanija*. Vestn. dermatologii i venerologii. 2009; 5: 120–4. [in Russian]
21. Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* 2008; 89: 1–47.

22. Lebrun-Vignes B et al. A meta-analysis to assess the efficacy of oral antiviral treatment to prevent genital herpes outbreaks. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 238–46.
23. Пестрикова ТЮ, Юрасова ЕА, Ковалева ТД и др. Оценка клинической эффективности противовирусной терапии при рецидивирующем генитальном герпесе. *Акушерство и гинекология*. 2017; 9: 127–31. / Pestrikova Tju., Jurasova EA, Kovaleva TD. i dr. Otsenka klinicheskoj effektivnosti protivovirusnoj terapii pri retsidivirujuschem genital'nom gerpese. *Akusberstvo i ginekologija*. 2017; 9: 127–31. [in Russian]
24. Пестрикова ТЮ, Юрасова ЕА, Бутко ТМ. Перинатальные потери. Резервы снижения. М.: Литтерра, 2008. / Pestrikova Tju., Jurasova EA, Butko TM. Perinatal'nye poteri. Rezervy snizhenija. M.: Litterra, 2008. [in Russian]
25. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB et al. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (6): 1396–403.
26. Гаджиева З.С., Цибизов А.С., Новикова С.В. Выявление маркеров герпесвирусной инфекции у беременных женщин сотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. *Соврем. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010; 2: 15–21. / Gadzhieva ZS, Tsibizov AS, Novikova SV. Vyjavlenie markerov gerpesvirusnoj infektsii u beremennyh zhenщин s otjagoshchennym akusbersko-ginekologicheskim anamnezom. *Sovrem. problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii*. 2010; 2: 15–21. [in Russian]
27. Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus types 1 and types 2 in young women. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 344.
28. Jin F, Prestage GP, Mao L et al. Transmission of herpes simplex virus types 1 and 2 in a prospective cohort of HIV-negative gay men: the health in men study. *J Infect Dis* 2006; 194: 561.
29. Масюкова СА, Кисина ВИ, Марченко ЛА. Новые возможности контроля и лечения генитального герпеса. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2010; 3–4: 36–41. / Masjukova SA, Kisina VI, Marchenko LA. Noveye vozmozhnosti kontrolja i lechenija genital'nogo gerpesa. *Problemy standartizatsii v zdravooobranenii*. 2010; 3–4: 36–41. [in Russian]
30. Летяева ОИ, Гизингер ОА, Зиганшин ОР. Генитальный герпес: долгосрочные подходы к терапии «пожизненной инфекции». *Клин. дерматология и венерология*. 2013; 11 (6): 61–6. / Letjaeva OI, Gizinger OA, Ziganshin OR. Genital'nyj gerpes: dolgoosrochnnye podhody k terapii «pozhibiznennoj infektsii». *Klin. dermatologija i venerologija*. 2013; 11 (6): 61–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: ivuivu@yandex.ru

Котельникова Анастасия Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: tempo-m@mail.ru

Профилактика тромбозэмболических осложнений бемипарином натрия в гинекологической практике

Т.А.Густоварова[✉], Л.С.Киракосян, Э.Э.Ферамузова

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Пациенты с осложненными хирургическими заболеваниями относятся к группе высокого риска возникновения венозных тромбозов и тромбозэмболий.

Цель исследования – оценка антикоагулянтных способностей бемипарина натрия у женщин, прооперированных лапароскопическим доступом, в гинекологической практике.

Материалы и методы. Обследованы и прооперированы по поводу множественной миомы матки (основная группа) 15 женщин. С целью профилактики тромбозных осложнений в послеоперационном периоде пациентки получали бемипарин натрия в виде подкожной инъекции 3500 МЕ (0,2 мл) через 6 ч после оперативного лечения, а далее 1 раз в 24 ч в течение 7 сут. Группу контроля составили 10 здоровых женщин. Для контроля эффективности применения бемипарина натрия, его влияния на различные компоненты системы гемостаза определялись следующие показатели: D-димер, подсчет числа тромбоцитов и уровень фибриногена.

Результаты. В предоперационном периоде у пациенток основной группы диагностировано достоверное повышение уровней D-димера и фибриногена ($p < 0,05$). После терапии бемипарином натрия значения показателей D-димера и фибриногена достоверно снизились, что сопоставимо со значениями группы контроля.

Заключение. Использование бемипарина натрия в послеоперационном периоде доказало свою высокую противотромботическую активность и низкий риск развития кровотечений.

Ключевые слова: тромбозы, тромбозэмболии, гинекологические операции, низкомолекулярные гепарины, бемипарин натрия.

[✉] tanya.prof@yandex.ru

Для цитирования: Густоварова Т.А., Киракосян Л.С., Ферамузова Э.Э. Профилактика тромбозэмболических осложнений бемипарином натрия в гинекологической практике. Гинекология. 2018; 20 (2): 74–76. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.74-76

Bemiparin sodium in prevention of tromboembolic complications in gynecological practices

T.A.Gustovarova[✉], L.S.Kirakosyan, E.E.Feramusova

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoi, d. 28

The patients with complicated surgical diseases are relating to the group of high risk of nascence of vein thrombosis and tromboembolism.

Aim of the study: to measure of the anticoagulant abilities of bemiparin sodium among women were operated by laparoscopic access in gynecological practices.

Materials and methods. 15 women who had been operated for multiple uterine fibroid were examined and enrolled in the basic group. The patients were administered bemiparin sodium 3500 IE (0.2 ml) injected subcutaneously in 6 hours after operative treatment, then once a day during 7 days for prevention of tromboembolic complications in the postoperative period. The control group included 10 healthy women. The following parameters were defined for the control of efficiency of using of bemiparin sodium, his influence on different components of the haemostatic system: D-dimer, thrombocytes quantity and level of fibrinogen.

Results. The significant elevation of level of D-dimer and fibrinogen was discovered among patients of the basic group during the preoperative period ($p < 0,05$). The values of indicators of D-dimer and fibrinogen significantly decreased after therapy by bemiparin sodium. It was matched for the values in the control group.

Conclusion. The using of bemiparin sodium in the postoperative period proved the high antitrombotic activity and the low risk of developing of bleeding.

Key words: thrombosis, tromboembolism, gynecological operations, low-molecular weight heparin, bemiparin sodium.

[✉] tanya.prof@yandex.ru

For citation: Gustovarova T.A., Kirakosyan L.S., Feramusova E.E. Bemiparin sodium in prevention of tromboembolic complications in gynecological practices. Gynecology. 2018; 20 (2): 74–76. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.74-76

Введение

Главным направлением модернизации здравоохранения Российской Федерации является внедрение высокотехнологических видов медицинской помощи. Современную оперативную гинекологию невозможно себе представить без эндоскопической хирургии. В данной области лапаротомия постепенно уступила свое место в комплексе лечебно-диагностических мероприятий лапароскопии. Сегодня эндоскопические возможности в гинекологии практически не имеют границ: проводятся надвлагалищные ампутации матки, операции на придатках матки, экстирпация, различные модификации при пролапсе тазовых органов и многие другие. Преимущества лапароскопического доступа можно перечислять без остановки: малая травматичность, минимальная кровопотеря, быстрый восстановительный период, возможность ранней активизации пациентки, незначительный косметический дефект, низкая вероятность возникновения спаечного процесса в малом тазу, введение наркотических обезболивающих препаратов сводится к минимуму. Однако такое широкое внедрение эндоскопической хирургии требует от врачей разных специальностей готовности к появлению осложнений различного характера.

Осложнения, связанные с проведением лапароскопических вмешательств, можно разделить на две группы. Первая

группа – осложнения, обусловленные техникой проведения. К ним относят повреждения крупных сосудистых сплетений, внутренних органов, мочевых путей, ожоги активным электродом. Вторая группа негативных последствий связана с техникой наложения пневмоперитонеума и положением Тренделенбурга, что является провоцирующим фактором венозного тромбозэмболизма, который представляет собой одну из наиболее серьезных и, к сожалению, не до конца решенных проблем современной медицины [1].

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, которое объединяет тромбоз подкожных и глубоких вен, а также тромбозэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Данные состояния оказывают значительный социальный и экономический ущерб, характеризуются высокими показателями как распространенности, так и летальности по всему миру. Ежегодно в мире диагностируется более 900 тыс. эпизодов тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, которые становятся причиной около 300 тыс. смертей [2]. В европейских странах, в частности во Франции, ТЭЛА регистрируется до 100 тыс. случаев, в Англии и Шотландии ТЭЛА в 65 тыс. случаев является поводом для госпитализации, а в Италии 60 тыс. пациентов ежегодно переносят ТЭЛА [3].

Таблица 1. Шкала балльной оценки клинических характеристик (по Caprini)

Клинический признак	1 балл	2 балла
Возраст – 41–60 лет	+	
Лапароскопическая операция (>45 мин)		+
ИМТ >25 кг/м ²	+	
Варикозное расширение вен	+	
Прием эстрогенов/гестагенов	+	

Впервые причины тромбообразования были описаны немецким доктором Р.Вирховым (1886 г.) и названы «триада Вирхова». Согласно концепции доктора Р.Вирхова на пути к образованию тромбоза организм проходит 3 основных этапа: травма внутренней стенки вены, понижение скорости тока венозной крови, повышение свертываемости крови [4]. Следовательно, основой профилактики венозных тромбозов у больных хирургического профиля являются их ранняя активизация, эластическая компрессия нижних конечностей и использование антикоагулянтной терапии. По данным многочисленных исследований, наибольшие результаты достигнуты при использовании препаратов класса низкомолекулярных гепаринов (НМГ), которые зарекомендовали себя как эффективные и безопасные лекарственные средства по сравнению с другими антикоагулянтными препаратами для профилактики ВТЭО [5]. Преимуществом этой группы: высокая анти-Ха-активность, прогнозируемый антикоагулянтный эффект, более длительный период полувыведения, лучшая биодоступность и меньшая частота развития кровотечений [6]. Единственный зарегистрированный в России представитель II поколения этой группы лекарственных средств – бемипарин натрия.

Цель исследования – оценить антикоагулянтные способности бемипарина натрия у женщин, прооперированных лапароскопическим доступом в гинекологической практике.

Материал и методы

В рамках исследования для достижения поставленной цели были обследованы и прооперированы 15 женщин, находившихся на базе гинекологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. В качестве модели заболевания нами были выбраны пациентки с множественной миомой матки, клиническим проявлением которой являлись обильные маточные кровотечения. В анамнезе женщины с гемостатической целью получали гормональный гемостаз, а также антифибринолитическую терапию (транексамовая кислота). Группу контроля составили 10 здоровых женщин.

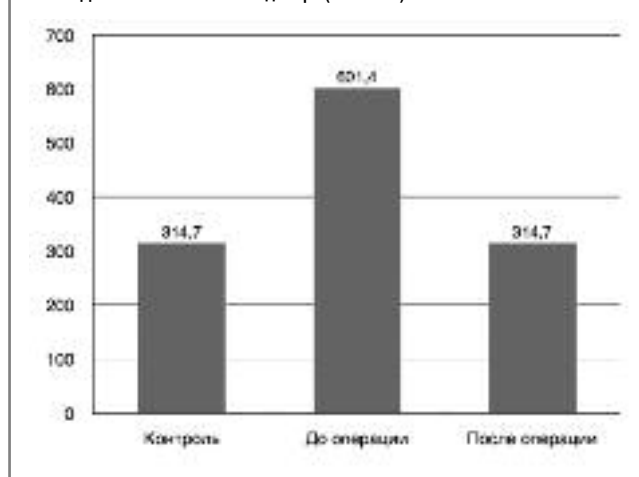
Средний возраст пациенток – 44,6±9,6 года. Рассчитан индекс массы тела (ИМТ) – больше 25 кг/м², пациентки имеют избыточную массу тела. Из соматического статуса исследуемых выявлено: острые респираторные заболевания 1 раз в год, варикозное расширение вен нижних конечностей, у 3 пациенток – хронический некалькулезный холецистит, у 4 – артериальная гипертензия 1-й степени, II стадии.

При изучении гинекологического анамнеза уделялось внимание возрасту наступления менархе, длительности менструации, количеству беременностей, родов и их исходу. Все участницы исследования находились на диспансерном учете по поводу миомы матки от 2 до 5 лет. Обильные менструальные кровотечения у пациенток – от 3 до 6 мес.

Характер профилактических мер в отношении ВТЭО больных хирургического профиля диктуется стратификацией риска по шкале Caprini. Данная модель учитывает планируемый объем и продолжительность оперативного лечения, соматический статус, анамнез пациента и другие факторы риска возникновения тромбозомболических осложнений. Характеристика пациенток представлена в табл. 1.

По сумме баллов по шкале Caprini – 6 – наши пациентки относятся к группе с высоким риском ВТЭО. Следовательно, согласно существующим на данный момент протоколам по профилактике тромботических осложнений ре-

Рис. 1. Динамика показателя D-димера (нгFEU/мл).



комендуется использовать фармакологическую профилактику с одномоментным дополнением механическими методами компрессии [7].

Всем пациенткам, включенным в исследование, назначался бемипарин натрия в виде подкожной инъекции 3500 МЕ (0,2 мл) через 6 ч после оперативного лечения, а далее 1 раз в 24 ч в течение 7 сут. Механическая компрессия вен нижних конечностей создана с помощью эластичных бинтов или компрессионных чулок. Ранняя активизация больных в послеоперационном периоде через 8 ч способствовала ускорению кровотока в магистральных сосудах (неспецифическая механическая профилактика венозного застоя).

В предоперационном периоде и для оценки эффективности применения бемипарина натрия, его влияния на различные компоненты системы гемостаза определялись следующие показатели:

1. Маркеры активации системы гемостаза и состояния тромботической готовности: количественное определение концентрации D-димера методом иммунохемилюминесценции (Immulite 2000, Siemens). D-димер, являясь маркером фибринообразования (поздний маркер гиперкоагуляции), может использоваться как критерий эффективности антикоагулянтной терапии.
2. Подсчет числа тромбоцитов (автоматический гематологический анализатор Nihon Kohden MEK 8222, Япония).
3. Определение концентрации фибриногена по Клауссу (автоматический коагулометр Sysmex CA1500, Япония, реагент Multifibren U, Siemens, Германия).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета R версии 3.3.2 статистического анализа и визуализации данных. Проверка на нормальность осуществлялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Параметрические критерии для сравнения неприменимы. Для сравнения данных контрольной и основной групп был применен критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе показателей значения D-димера до оперативного лечения в исследуемой группе нами выявлено достоверное увеличение данного параметра практически в 2 раза относительно аналогичного показателя группы контроля ($601 \pm 251,1$ и $310 \pm 131,4$ нгFEU/мл соответственно). Уровень фибриногена также достоверно выше относительно группы здоровых женщин (табл. 2). Достоверных различий между уровнем тромбоцитов в двух группах нами выявлено не было.

После терапии бемипарином натрия произведено измерение основных показателей: D-димер, фибриноген и тромбоциты. Констатируется, что после терапии уровень D-димера и фибриногена достоверно снизился, что сопоставимо со значениями группы контроля (рис. 1, 2).

Полученные данные в ходе исследования не противоречат авторитетным данным мировой литературы [8]. Анти-

Рис. 2. Динамика показателя фибриногена (г/л).



Таблица 2. Показатели системы гемостаза		
Показатель	До терапии (n=15)	Контроль (n=10)
D-димер, нгFEU /мл	601,4±251,1*	314,7±126,8*
Фибриноген, г/л	4,4±1,9*	2,1±0,89*
Тромбоциты, тыс./мкл	245±67,2	235±34,1

*Достоверность различий установлена ($p < 0,05$).

коагулянтные свойства бемипарина натрия обусловлены наличием специфической последовательности пентасакхаридов, имеющей высокое сродство к антитромбину и потенцирующей его анти-Ха-факторную активность. Препарат демонстрирует самое высокое среди НМГ соотношение анти-Ха/Па-факторных активностей (8/1), что объясняет высокую противотромботическую активность и низкий риск развития кровотечений [9].

Кроме того, пациенткам, участвующим в исследовании, была проведена ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей – тромбоза глубоких вен не было выявлено. Также отсутствовали и геморрагические осложнения. Полученные нами положительные результаты еще раз подтверждают необходимость профилактического лечения послеоперационных пациентов НМГ в течение всего периода риска развития тромбозов.

В процессе работы мы осуществляли профилактику тромбозов в послеоперационном периоде. Эта стратегия имеет место в современном хирургическом сообществе, включая врачей-гинекологов, особенно при повышенном риске массивных кровотечений. На данный момент в мировой литературе есть убедительные доказательства целесообразности отсроченного (послеоперационного) старта тромбопрофилактики НМГ [10]. Среди зарегистрированных на фармацевтическом рынке препаратов только бемипарин натрия является первым представителем нового – II поколения и единственным НМГ, одобренным в Европе, для применения в режиме старта тромбопрофилактики в послеоперационном периоде. Доказано, что тромбopro-

филактика бемипарином одинаково эффективна как в предоперационном (за 2 ч), так и в послеоперационном (через 6 ч) старте [11].

Выводы

На сегодняшний день, несмотря на существующие международные рекомендации, проблема профилактики ВТЭО остается крайне острой. В РФ адекватная профилактика венозного тромбоза проводится только каждой четвертой пациентке: врачей пугают риск кровотечения, а также дороговизна препаратов. Добиться изменения ситуации возможно только с помощью стандартизации способов профилактики, повсеместного внедрения современных высокоэффективных методик и препаратов, разработки и утверждения национальных клинических рекомендаций, инструкций и стандартов терапии и профилактики тромбозов. В ходе исследования бемипарин натрия показал высокую эффективность и безопасность, по многим показателям превосходящие известные НМГ I поколения.

Литература/References

1. Духин А.О. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений при хирургическом лечении пациенток с гинекологическими заболеваниями. *Лечащий врач*. 2014; 3: 48–51. / Dukhin A.O. Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhenij pri khirurgicheskom lechenii patsientok s ginekologicheskimi zabolevaniyami. *Lechasbbyj vrach*. 2014; 3: 48–51. [in Russian]
2. Каиров Г.Т. Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоэмболий. Под ред. Г.Т.Каирова. Томск, 2011; с. 33–6. / Kairov G.T. Diagnostika, lechenie i profilaktika trombozov i tromboembolij. Pod red. G.T.Kairova. Tomsk, 2011; s. 33–6. [in Russian]
3. Gonzalez Mj. Clinical experience with bemiparin and new reseach lines. *Prog Revof Ven Thromboembol Dis* 2007; p. 262–341.
4. Вирхов Р. Развалины Трои. *Исторический вестник*. 1880; 1 (2): 415–30. / Virkhov R. Razvaliny Troi. *Istoricheskij vestnik*. 1880; 1 (2): 415–30. [in Russian]
5. Стуров Н.В. Использование бемипарина в качестве средства профилактики венозных тромбозов в общей хирургии и оперативной онкологии. *Трудный пациент*. 2012; 10 (12): 16–20. / Sturov N.V. Ispol'zovanie bemiparina v kachestve sredstva profilaktiki venoznykh trombozov v obsbej khirurgii i operativnoj onkologii. *Trudnyj patsient*. 2012; 10 (12): 16–20. [in Russian]
6. Kakkar W, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative, doubleblind, randomized trial of a new-second generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism in patients undergoing hip arthroplasty. *Thromb Haemost* 2000; 83: 523–9.
7. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов. М.: Стандарт информ, 2015. / Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniya). Profilaktika tromboembolicheskikh sindromov. M.: Standart inform, 2015. [in Russian]
8. Ferruccio De Lorenzo et al. *Am Heart J* 2002; 143: e3.
9. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови. Пер. с англ. М., 2000; 191–82. / Shiffman F.D. Patofiziologiya krovi. Per. s angl. M., 2000; p. 191–82. [in Russian]
10. Moreno González E, Fontcuberta J, de la Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 744–7.
11. Martínez-González J, Vila L, Rodríguez C. Bemiparin: second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (6): 793–802.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Густоварова Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Киракосян Лариса Симоновна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СГМУ

Ферамузова Эльмира Элифхановна – заочный аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СГМУ

Репродуктивные нарушения и акушерские осложнения при гинекологических заболеваниях

А.Л.Унаниан^{✉1}, И.С.Сидорова¹, А.Д.Никонец¹, Л.Н.Аминова², В.А.Алимов², А.В.Щукина³, Ю.В.Чушков¹, 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;

²Клиническая больница №2 МЕДСИ. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5;

³ГБУЗ «Городская поликлиника №68» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119180, Россия, Москва, ул. Малая Якиманка, д. 22, стр. 1

Настоящая публикация отражает существующие риски акушерских осложнений и других репродуктивных нарушений у женщин с гинекологическими заболеваниями. В работе также рассматриваются вопросы прегравидарной подготовки женщин с гинекологическими заболеваниями с особым акцентом на применение дипиридамола ввиду его плеiotропного действия.

Ключевые слова: акушерские осложнения, прегравидарная подготовка, гинекологические заболевания, комбинированные оральные контрацептивы, антиоксидантная защита, венозная тромбоэмболия, дипиридабол, Курантил.

✉9603526@mail.ru

Для цитирования: Унаниан А.Л., Сидорова И.С., Никонец А.Д. и др. Репродуктивные нарушения и акушерские осложнения при гинекологических заболеваниях. Гинекология. 2018; 20 (2): 77–81. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.77-81

Reproductive disorders and obstetric complications in gynecological diseases

A.L.Unanian^{✉1}, I.S.Sidorova¹, A.D.Nikonets¹, L.N.Aminova², V.A.Alimov², A.V.Shchukina³, Yu.V.Chushkov¹, 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;

²Clinical Hospital №2 MEDSI. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr., d. 5;

³City Hospital №68 of the Department of Health of Moscow. 119180, Russian Federation, Moscow, ul. Malaya Yakimanka, d. 22, str. 1

This publication examines the existing risks of obstetric complications and other reproductive disorders in women with gynecological diseases. The paper also discusses the issues of the pre-school training of women with gynecological diseases, with special emphasis on the use of dipyridamole, due to its pleiotropic action.

Key words: obstetrical complications, pregravid preparation, gynecological diseases, combined oral contraceptives, antioxidant protection, venous thromboembolism, dipyridamole, Curantyl.

✉9603526@mail.ru

For citation: Unanian A.L., Sidorova I.S., Nikonets A.D. et al. Reproductive disorders and obstetric complications in gynecological diseases. Gynecology. 2018; 20 (2): 77–81. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.77-81

Актуальной проблемой женского репродуктивного здоровья является определение материнских факторов, ассоциированных с риском акушерских осложнений. Для благоприятных акушерских и перинатальных исходов крайне важно на этапе прегравидарной подготовки четкое осознание сущности гинекологических проблем, представляющих угрозу репродуктивному здоровью женщины. Целый ряд гинекологических заболеваний может обуславливать серьезные репродуктивные нарушения, в частности бесплодие, невынашивание беременности, преэклампсию и другие акушерские осложнения [1]. К наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям, способствующим повышению риска репродуктивных неудач, относятся: эндометриоз, аденомиоз, эндометриопатия, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), миома матки, цервикальные интраэпителиальные неоплазии шейки матки и др.

Эндометриозом страдают более 170 млн человек во всем мире – практически каждая 10-я женщина репродуктивного возраста. Однако актуальность проблемы эндометриоза обусловлена не только и не столько высокой частотой его встречаемости в структуре гинекологической заболеваемости, сколько тем значительным ущербом, который эндометриоз оказывает на женское репродуктивное здоровье [2]. Бесплодие при эндометриозе обусловлено множеством этиопатогенетических факторов, снижающих фертильность как в отдельности, так и в сочетании [3].

Для повышения шансов наступления беременности женщинам с I/II стадией эндометриоза по AFS/ASRM (Амери-

канское общество фертильности/Американское общество репродуктивной медицины) следует проводить оперативную лапароскопию (иссечение или абляция эндометриальных поражений) с сопутствующим адгезиолизисом [4, 5]. Согласно данным Кохрановского обзора, лапароскопическое лечение нетяжелых форм эндометриоза приводит к повышению частоты наступления беременности и показателей живорождения [6]. Однако хирургическое лечение эндометриомы яичников заслуживает особого внимания ввиду также возможного негативного влияния на фертильность [7]. Выявлено, что женщины с эндометриомой яичника изначально имеют сниженный овариальный резерв (сниженный уровень антимюллерова гормона) по сравнению с женщинами, не имеющими эндометриомы. Хирургическое иссечение эндометриомы еще больше снижает данный показатель, но примерно через 6 мес уровень гормона возвращается к первоначальным показателям (ниже по сравнению с нормой) [8].

Согласно недавнему метаанализу данных, исходы экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ЭКО/ИКСИ) не отличаются значительно у женщин с предшествующим хирургическим лечением эндометриомы яичников и без такового [9]. Повторные оперативные вмешательства по поводу эндометриоза эффективны с точки зрения подавления боли, но они могут снижать шансы наступления беременности [10]. Нет доказательств пользы медикаментозного лечения после операции для улучшения фертильности –

подавление овуляции может отсрочить беременность, а это не рекомендуется [2, 11, 12].

Внутриматочная инсеминация в сочетании с контролируемой стимуляцией яичников является эффективным методом для женщин с эндометриозом легкой стадии, но эффективность внутриматочной инсеминации без стимуляции не доказана [2]. Назначение препаратов агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона за 3–6 мес до ЭКО/ИКСИ в 4 раза повышает шансы наступления беременности у женщин с эндометриозом [11, 13].

Эндометриоз следует считать фактором акушерского риска, требующим соответствующего ведения беременности [2]. Пациентки с эндометриозом, у которых беременность наступила с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), имеют повышенный риск предлежания плаценты и послеродовых кровотечений [14], а те, кто забеременел спонтанно, имеют повышенный риск выкидышей, преждевременных родов и плацентарных осложнений [15]. Женщины, страдающие эндометриозом, во время первой беременности имеют повышенный риск задержки внутриутробного развития плода, гестационного диабета, преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов [16]. Пациентки с яичниковой эндометриомой, достигшие беременности через ВРТ, вдвое больше склонны к преждевременным родам и задержке внутриутробного развития плода по сравнению с пациентками с другими формами эндометриоза [17, 18]. Что касается неонатальных исходов у женщин, страдающих эндометриозом, наблюдается повышение частоты мертворождения независимо от использования ВРТ [19].

В последнее время увеличилось количество беременностей, осложненных аденомиозом, однако влияние аденомиоза на акушерский исход недостаточно изучено. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у женщин, страдающих аденомиозом, повышены риски выкидыша во II триместре беременности (12,2% против 1,2%, относительный риск – ОР 11,2, 95% доверительный интервал – ДИ 2,2–71,2), преэклампсии (18,3% против 1,2%, ОР 21,0, 95% ДИ 4,8–124,5), преждевременных родов (24,4% против 9,3%, ОР 3,1, 95% ДИ 1,2–7,2) и неправильного расположения плаценты (14,2% против 3,2%, ОР 4,9, 95% ДИ 1,4–16,3) по сравнению с контрольной группой [20]. Эффективность многих известных на сегодняшний день способов лечения аденомиоза (даназолсодержащие внутриматочные устройства, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, хирургическое лечение, эмболизация маточных артерий, фокусированный ультразвук) в улучшении шансов наступления беременности и профилактике акушерских осложнений не доказана [21]. В настоящее время единственными надежными мерами по предупреждению акушерских осложнений эндометриоза и аденомиоза являются адекватное консультирование женщин на этапе прегравидарной подготовки и осознание врачом возможных исходов беременности. Всех женщин с эндометриозом или аденомиозом следует информировать о рисках акушерских осложнений, связанных с их основным заболеванием [22]. По-видимому, одним из ключевых факторов, определяющих репродуктивные нарушения у женщин с эндометриозом/аденомиозом, является патологическое состояние эндометрия. Выявлено наличие сильной взаимосвязи между эндометриозом и хроническим эндометритом (ХЭ). ХЭ был найден у 52,94% пациенток с эндометриозом и у 27,02% – не имеющих эндометриоза [23]. ХЭ является частой причиной рецидивирующих ранних потерь беременности и/или гибели плода [24]. В одном исследовании ХЭ выявлен у 66% женщин с необъяснимыми повторными неудачными попытками ЭКО. Антибактериальная терапия позволила значительно повысить эффективность программ ЭКО у данной категории пациенток [25]. Согласно ретроспективному исследованию R.Yang соавт., у женщин с ХЭ показатели имплантации (18,6% против 4,9%) и прогрессирования беременности (29,3% против 7,4%) во время ВРТ значительно возросли после антибактериальной терапии по сравнению с показателями до начала лечения [26]. Однако важно отметить, что морфологически верифицированный ХЭ часто имеет в основе аутоиммунный генез и без доказанной персистенции причинно

значимого инфекта начинать лечение антимикробными препаратами не следует [27].

СПКЯ – одна из самых распространенных эндокринопатий, которая является причиной 80% случаев ановуляторного бесплодия [28]. Инсулинорезистентность является частым проявлением заболевания, что обуславливает повышенный риск развития у женщин с СПКЯ гестационного диабета и метаболического синдрома с гипертензией, а гипертензия, в свою очередь, увеличивает риск развития преэклампсии и отслойки плаценты [29]. Также при беременности, сопровождающейся СПКЯ, наблюдается повышенный риск преждевременных родов и невынашивания, оперативного родоразрешения и перинатальной смерти [30]. Акушерские осложнения при СПКЯ также связывают с гиперандрогенным состоянием, в частности концентрация тестостерона в сыворотке перед зачатием прямо пропорционально коррелирует с выраженностью осложнений беременности и обратно пропорционально коррелирует с гестационным возрастом плода [31]. Более того, ожирение, которое тесно связано с СПКЯ, является независимым фактором риска акушерских осложнений (преждевременные роды, гестационный диабет, преэклампсия и гипертензивные осложнения беременности, макросомия плода) и снижения числа благоприятных исходов беременности после применения ВРТ [32, 33]. Женщинам с ожирением, планирующим беременность, следует рассмотреть программы по снижению массы тела (до показателя индекса массы тела менее 35 кг/м²) и программы долгосрочной тактики стабилизации массы тела, а также предотвратить избыточную прибавку массы тела при беременности [34]. Исследования показывают, что женщины с высоким индексом массы тела (ожирение) в возрасте 30–35 лет, имеющие бесплодие на протяжении 2 лет и более, смогли достичь значительного повышения частоты зачатия (88% против 54%) и живорождения (71% против 37%) в результате снижения массы тела на 10% [35]. Контроль массы тела достигается программой модификации образа жизни, которая соединяет в себе диету, повышение физической активности, поведенческую терапию (психологические, поведенческие и антистресс-направленные аспекты) [36].

Данные о хирургическом снижении массы тела свидетельствуют о том, что риск развития у матери акушерских осложнений, связанных с ожирением (гестационного диабета, преэклампсии, гипертензивных расстройств и макросомии плода), после бариатрического лечения снижается [37]. Данные систематического обзора 2016 г. свидетельствуют о том, что кломифена цитрат повышает вероятность наступления беременности по сравнению с плацебо (8–50% против 5% у контрольной группы), но может снизить вероятность живорождения по сравнению с гонадотропином, однако частота таких осложнений остается невысокой [38]. Летрозол по сравнению с кломифена цитратом характеризуется более высокими показателями живорождения и наступления беременности, однако требуются исследования более высокого качества в отношении данного факта [39]. Метформин рекомендуется использовать в качестве адъювантной терапии для предупреждения синдрома гиперстимуляции яичников у женщин с СПКЯ, подвергающихся ВРТ [40]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что наличие миомы матки у беременной женщины ассоциировано с неблагоприятными акушерскими исходами, в частности наблюдается повышение риска преждевременных родов [41], в особенности при большом размере миоматозного узла (>5 см) [42]. Также миома матки связана с повышением риска неправильного положения плода, задержки внутриутробного развития плода, предлежания и отслойки плаценты [43, 44]. Подслизистые миоматозные узлы должны быть удалены для увеличения шансов зачатия и улучшения исхода беременности, тогда как удаление субсерозных узлов не рекомендуется. При наличии необъяснимого бесплодия не рекомендуется также миомэктомия интрамуральных узлов (при гистероскопически установленном интактном эндометрии) вне зависимости от их размера [45]. В последнее время возросла частота атипичной гиперплазии и инвазивного рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста (<40 лет). В частности,

молодые женщины с СПКЯ и ассоциированным с ним ожирением подвержены повышенному риску развития атипичной гиперплазии эндометрия [46]. Для молодых женщин с атипичной гиперплазией и инвазивным раком эндометрия может быть предпочтительным лечение с сохранением фертильности [47].

Что касается исходов беременности после терапии прогестинами, систематический обзор, включающий 45 исследований, сообщает, что 41% женщин с атипичной гиперплазией и 35% — с раком эндометрия I стадии достигли беременности (в общей сложности — 117 живорожденных) [48]. Известно, что женщины, которым проводилось хирургическое лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии (конизация), имеют укороченную шейку матки при беременности (в отличие от тех, кому лечение не проводилось) [49]. Это значительно увеличивает риск преждевременных родов на сроке более 37 нед, риск перинатальной заболеваемости и смертности [50, 51]. Уменьшить риск преждевременных родов можно с помощью целенаправленного цервикального серкляжа [52].

Таким образом, исходя из понимания ключевых аспектов этиопатогенеза указанных гинекологических заболеваний и, соответственно, обусловливаемых ими репродуктивных нарушений, чрезвычайно важным компонентом их комплексной терапии и профилактики на этапе прегравидарной подготовки является лечебная направленность на общие ключевые звенья патологической цепи, характеризующиеся нарушением микроциркуляции и снижением антиоксидантной защиты. В указанных аспектах терапии и профилактики репродуктивных нарушений особое место занимает дипиридамо́л, прежде всего потому, что плейотропное противовоспалительное, антиоксидантное и эндотелиопротективное действия дипиридамо́ла в дополнение к классическому антитромботическому и сосудорасширяющему эффектам могут напрямую или опосредованно повышать эффективность лечения заболеваний, в генезе которых задействовано нарушение указанных механизмов [53]. В нашей стране дипиридамо́л известен в качестве лекарственного средства Курантил® («Берлин-Хеми/А. Менарини», Италия), обладающего высоким качеством. Гарантией качества препарата является фармацевтическое объединение «Группа Менарини» (Menarini Group), имеющее безупречную репутацию производителя и разработчика лекарственных препаратов с использованием новых технологий в соответствии со строжайшими стандартами GMP (надлежащая производственная практика). При ряде заболеваний (СПКЯ, эндометриоз, аденомиоз), обуславливающих репродуктивные нарушения, имеют место убедительные доказательства

лечебной эффективности применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с учетом их положительных неконтрацептивных свойств. Вместе с тем существует определенный риск развития венозного тромбоза, связанный с использованием КОК, особенно высокий в первые месяцы применения [54]. Частота развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у женщин с СПКЯ выше, чем в общей популяции [55]. Также у женщин с СПКЯ чаще выявляются атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. Интенсивное лечение ВТЭ или атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний на ранних стадиях может уменьшить риски развития других тромботических состояний у женщин с СПКЯ [56]. Риск развития ВТЭ у женщин с ожирением, принимающих КОК, более чем в 2 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела (+КОК) [57]. Жен-

щины с аденомиозом (объем матки 100 см³ и более) могут быть подвержены риску тромботических заболеваний и иметь потенциальный риск тромбоза, вместе с тем у части пациенток с активированной коагуляцией во время менструации активируется фибринолиз, который обуславливает меноррагию [58]. С учетом доказанного риска возникновения тромбозов на фоне приема КОК, особенно у женщин в первые 3–12 мес применения, с избыточной массой тела или ожирением, старше 35 лет, табакокурением, наличием других факторов сердечно-сосудистого риска, целесообразно сочетанное применение КОК с препаратом, обладающим антиагрегантным и антитромботическим эффектом.

В указанном контексте обосновано сочетанное с КОК применение дипиридамо́ла ввиду его доказанной антитромботической способности, которая реализуется за счет активации эн-

догенных антитромботических систем и модуляции или подавления протромботических процессов [59]. Для уменьшения агрегации тромбоцитов на фоне приема КОК рекомендуется принимать препарат Курантил® №75 в суточной дозе 75–225 мг (1–3 таблетки). Сочетанное применение КОК и Курантила – необходимый союз эффективного лекарственного взаимодействия, позволяющий не только снижать риски приема КОК, но и потенцировать неконтрацептивные терапевтические преимущества КОК. Сочетанное применение препаратов направлено на сохранение женского репродуктивного здоровья.

Существуют убедительные данные, свидетельствующие о том, что применение антиоксидантов у женщин с эндометриозом снижает хроническую тазовую боль, а также уровни перитонеальных воспалительных маркеров. В частности, N.Santanam и соавт. удалось обнаружить значительное снижение уровней маркеров воспаления RANTES ($p < 0,002$), интерлейкина-6 ($p < 0,05$) и MCP-1 ($p < 0,01$) после 8 нед антиоксидантной терапии женщин с эндометриозом ($n=46$) [60]. Дипиридамола обладает доказанной мощной антиоксидантной активностью, в связи с чем его применение обосновано там, где патофизиологические пути зависят от оксидативного стресса: атеросклероз, тромбоз, патология центральной нервной системы, опухолевый процесс и др. [61]. Результаты проведенного нами ранее исследования свидетельствуют об эффективности применения препарата Курантил® в комплексной медикаментозной терапии миомы матки в сочетании с аденомиозом с целью улучшения микроциркуляции, профилактики гипоксии, тромботических осложнений и улучшения реологических свойств крови, а также иммуномодулирующего действия у данного контингента больных [62]. Результаты другого ранее проведенного нами исследования свидетельствуют об улучшении микроциркуляции и восстановления морфофункционального потенциала эндометрия и в целом – повышении эффективности комплексной консервативной терапии ХЭ с использованием препарата Курантил®, что является основанием рекомендовать этот препарат для лечения больных ХЭ [63].

Существуют данные, подтверждающие вклад дипиридамола в восстановление нормальной структуры и функции плаценты у беременных с плацентарной недостаточностью [64]. Спонтанные преждевременные роды являются важной причиной неонатальной смертности и заболеваемости. Имеются данные, свидетельствующие о том, что маточно-плацентарная ишемия играет важную роль в этиологии спонтанных преждевременных родов [65, 66]. В исследовании, которое сравнивало влияние антиагрегантного лечения (ацетилсалициловая кислота + дипиридамола) на риск спонтанных преждевременных родов, было отмечено снижение данного риска на сроке менее 37 нед (ОР 0,93, 95% ДИ 0,86–0,996) и менее 34 нед гестации (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,99) [66]. Считается, что такие осложнения беременности, как преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода и преждевременная отслойка плаценты, имеют общее происхождение и связаны с нарушением функции плаценты. По данным крупного систематического обзора (более 32 тыс. женщин), риск развития преэклампсии снижается на 15% при применении антиагрегантов (низких доз ацетилсалициловой кислоты или дипиридамола) в качестве профилактических мер (ОР 0,85, 95% ДИ 0,78–0,92). Было отмечено также снижение на 8% риска преждевременных родов до 37-й недели (ОР 0,92, 95% ДИ 0,88–0,97) и на 14% – риска младенческой смертности (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,98) [67].

В заключение следует отметить, что дипиридамола имеет все основания для того, чтобы быть препаратом выбора на этапе прегравидарной подготовки у женщин с гинекологическими заболеваниями, обуславливающими высокий риск акушерских осложнений.

Литература/References

1. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (1): 104–15.
2. Johnson NP, Hummelshoj L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28 (6): 1552–68.

3. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016. DOI: 10.1111/aogs.13082
4. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29 (3): 400–12.
5. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001398.
6. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD011031.
7. Singh SS, Suen MW. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil Steril* 2017; 107 (3): 549–4.
8. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL et al. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215 (589): e1–6.
9. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 809–25.
10. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P et al. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 1074–82.
11. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29 (3): 400–12.
12. Hughes E, Brown J, Collins JJ et al. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000155.
13. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD004635.
14. Takemura Y, Osuga Y, Fujimoto A et al. Increased risk of placenta previa is associated with endometriosis and tubal factor infertility in assisted reproductive technology pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 113–5.
15. Vercellini P, Parazzini F, Pietropaolo G et al. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG* 2012; 119: 1538–43.
16. Conti N, Cevenini G, Vannuccini S et al. Women with endometriosis at first pregnancy have an increased risk of adverse obstetric outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 9: 1–4.
17. Fernando S, Brebeny S, Jaques AM et al. Preterm birth, ovarian endometrioma, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 2009; 91: 325–30.
18. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (1): 70–103.
19. Aris A. A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in Eastern Townships of Canada: impact of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 34–7.
20. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, pre-eclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017 Feb 9; p. 1–6.
21. Mabeshuari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update* 2012; 18 (4): 374–92.
22. Vigano P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2015; 104 (4): 802–12.
23. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One* 2014; 9 (2): e88354.
24. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101 (4): 1026–30.
25. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015; 30 (2): 323–30.
26. Yang R, Du X, Wang Y et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 1363–9.
27. Радзинский ВЕ., Киселев ВИ., Музиченко ЕЛ. и др. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы. Терапевтические возможности преодоления хронического воспаления в эндометрии и улучшения фертильности: информационный бюллетень. М.: StatusPraesens, 2016. / Radzinskii VE., Kiselev VI., Muizhnek EL. i dr. Khronicheskiy endometrit i fertilitnost'. novye otvety. Terapevticheskie vozmozhnosti preodoleniya khronicheskogo vospaleniya v endometrii i uluchsheniya fertilitnosti: informatsionnyi biulleten'. M.: StatusPraesens, 2016. [Russian]
28. Balen AH, Morley LC, Misso M et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (6): 687–708.

29. Goodman NF et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – PART 2. *Endocr Pract* 2015; 21 (12): 1415–26.
30. Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (51): e4863.
31. Klevedal C, Turkmen S. Fetal-maternal outcomes and complications in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2017; 69 (2): 141–9.
32. Li YY, Ye SQ, Zhong ZH et al. Associations between maternal BMI as well as glucose tolerance and adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2017; 33 (4): 328–31.
33. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26: 455–60.
34. Moran L. Weight management to improve outcomes in infertility. *Transforming reproductive medicine worldwide*. Birmingham: American Society for Reproductive Medicine, 2013; p. 66–73.
35. Kort JD, Winget C, Kim SH, Latbi RB. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertil Steril* 2014; 101 (5): 1400–3.
36. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016; Suppl 3: 1–203.
37. Cornthwaite K, Jefferys A, Lenguerrand E et al. Pregnancy after weight loss surgery: a commentary. *BJOG* 2016; 123: 165–70.
38. Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD002249.
39. Franik S, Kremer JA, Nelen WL. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD010287.
40. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (12): 4565–92.
41. Conti N, Tosti C, Pinzauti S et al. Uterine fibroids affect pregnancy outcome in women over 30 years old: role of other risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 584–7.
42. Shavell VI, Tbakur M, Sawant A et al. Adverse obstetric outcomes associated with sonographically identified large uterine fibroids. *Fertil Steril* 2012; 97: 107–10.
43. Lam SJ, Best S, Kumar S. The impact of fibroid characteristics on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 395.
44. Deveer R, Deveer R, Engin-Ustun Y et al. Comparison of pregnancy outcomes in different localizations of uterine fibroids. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; 39: 516–8.
45. Cheung A, Sierra S, Carranza-Mamane B et al. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37 (3): 277–85.
46. Palmer JE, Perunovic B, Tidy JA. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynaecologist* 2008; 10: 211–6.
47. Owens GL, Kitchener HC. Premalignant disease in the genital tract in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 33: 33–43.
48. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 477–82.
49. Poon LC, Savvas M, Zamblera D et al. Large loop excision of transformation zone and cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2012; 119 (6): 692–8.
50. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 349: g6192.
51. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskeva M et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i3633.
52. Kindinger LM, Kyrgiou M, MacIntyre DA. Preterm Birth Prevention Post-Conization: A Model of Cervical Length Screening with Targeted Cercalage. *PLoS One* 2016; 11 (11): e0163793.
53. Balakumar P, Nyo YH, Renusbia R, Raagney D. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel? *Pharmacol Res* 2014; 87: 144–50.
54. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.
55. Okorob EM, Hooper WC, Atrash HK et al. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003–2008. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207 (5): 377: e1–8.
56. Okorob EM, Boulet SL, George MG et al. Assessing the intersection of cardiovascular disease, venous thromboembolism, and polycystic ovary syndrome. *Thromb Res* 2015; 136 (6): 1165–8.
57. Sugura K, Kobayashi T, Ojima T. Risks of thromboembolism associated with hormonal contraceptives related to body mass index and aging in Japanese women. *Thromb Res* 2016; 137: 11–6.
58. Yamanaka A, Kimura F, Yoshida T et al. Dysfunctional coagulation and fibrinolysis systems due to adenomyosis is a possible cause of thrombosis and menorrhagia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 204: 99–103. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.499
59. Eisert WG. Dipyridamole in antithrombotic treatment. *Adv Cardiol* 2012; 47: 78–86.
60. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A et al. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Transl Res* 2013; 161 (3): 189–95. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.05.001
61. Ciacciarrelli M, Zerbini C, Viola F, Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity. *Curr Top Med Chem* 2015; 15 (9): 822–9.
62. Сидорова И.С., Леваков С.А., Унянян А.Л. Комплексная консервативная терапия миомы матки в сочетании с аденомиозом: применение препарата «Курантил». *Consilium Medicum*. 2007; 9 (6): 21–4. / Sidorova IS, Levakov SA, Unianian AL. Kompleksnaya konservativnaya terapiya miomy матки v sochetanii s adenomiozom: primeneniye preparata «Kurantil». *Consilium Medicum*. 2007; 9 (6): 21–4. [in Russian]
63. Сидорова И.С., Унянян А.Л., Власов П.С. Роль антиагрегантной терапии в лечении хронического эндометрита. *Гинекология*. 2009; 11 (4): 33–6. / Sidorova IS, Unianian AL, Vlasov PS. Rol' antiagregantnoi terapii v lechenii khronicheskogo endometrita. *Gynecology*. 2009; 11 (4): 33–6. [in Russian]
64. Унянян А.Л., Араkelov С.Э., Полонская Л.С. и др. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 37–40. / Unianian AL, Arakelov SE, Polonskaia LS. i dr. Platsentarnaya nedostatochnost': osobennosti etiopatogeneza, terapii i profilaktiki. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 37–40. [in Russian]
65. Kelly R, Holzman C, Senagore P et al. Placental vascular pathology findings and pathways of preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 148–58.
66. Van Vliet EO, Askie LA, Mol BW, Oudijk MA. Antiplatelet Agents and the Prevention of Spontaneous Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017; 129 (2): 327–36.
67. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD004659.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Унянян Ара Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: 9603526@mail.ru

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

Никонцев Анастасия Дмитриевна – студентка, Центр инновационных образовательных программ «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Аминова Лиана Назимовна – канд. мед. наук, гл. спец. КБ №2 МЕДСИ по гинекологии, зав. отд.-нием гинекологии

Алимов Владимир Александрович – акушер-гинеколог отд.-ния гинекологии КБ №2 МЕДСИ

Шукина Анастасия Викторовна – зав. женской консультацией ГБУЗ ГП №68

Чушков Юрий Васильевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

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

Рецензия на книгу академика РАН В.И.Краснопольского «Облигатные формы предрака и инвазивный рак шейки матки»

Руководством для врачей «Облигатные формы предрака и инвазивный рак шейки матки» открывается серия книг «Школа академика РАН В.И.Краснопольского», посвященная различным разделам акушерства и гинекологии и аккумулирующая огромный клинический и научный опыт академика РАН В.И.Краснопольского, его учеников и соратников. Первая из книг уже издана и пользуется заслуженным успехом у практикующих акушеров-гинекологов и врачей смежных специальностей.

Для цитирования: Прилепская В.Н. Рецензия на книгу академика РАН В.И.Краснопольского «Облигатные формы предрака и инвазивный рак шейки матки». Гинекология. 2018; 20 (2): 82. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.82

Review of the book of academician V.I.Krasnopol'sky "Obligate forms of precancerous and invasive cervical cancer"

For citation: Prilepskaya V.N. Review of the book of academician V.I.Krasnopol'sky "Obligate forms of precancerous and invasive cervical cancer". Gynecology. 2018; 20 (2): 82. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.82

Мне, не только как рецензенту, но и как коллеге, длительное время работающей бок о бок с Владиславом Ивановичем, хотелось бы выразить свое восхищение его академическими знаниями во всех областях акушерства и гинекологии.

В.И.Краснопольский – академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный врач РФ – в течение многих лет был директором Московского областного НИИ акушерства и гинекологии. Президент Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ «МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского», лауреат государственных премий. Книга посвящена диагностике, выявлению, лечению и профилактике предрака и рака шейки матки (РШМ). В ней представлена современная тактика ведения пациенток с заболеваниями шейки матки, в частности с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) различной степени, особенности ведения девочек-подростков, юных женщин, беременных, а также пациенток в постменопаузе, с описанием разных методов диагностики и лечения, включая эксцизионные, хирургические, фармакологические и другие методы. Особое внимание уделено ВПЧ-вакцинации в качестве приоритетной для национальных программ иммунизации. Отдельные разделы руководства посвящены проблеме РШМ, в том числе акушерской и хирургической тактике при выявлении РШМ во время беременности.

Несмотря на то что РШМ – визуально доступное для диагностики заболевание, развивающееся в результате прогрессирования и малигнизации цервикальных интраэпителиальных неоплазий, в России в течение многих лет оно занимает 2-е место среди злокачественных новообразований у женщин до 45 лет и 1-е – по количеству потерянных лет жизни (в среднем 26 лет) при ежегодном росте заболеваемости РШМ у молодых женщин, особенно в возрастной группе до 30 лет. Эти негативные тенденции при реальной возможности предотвращения летальности, инвалидизации и сохранения репродуктивной функции при грамотном использовании современных методов диагностики, лечения и профилактики РШМ побудили автора издать специальное руководство.

Московская область стала одним из субъектов РФ, где с 2008 г. начал осуществляться пилотный проект по иммуни-

зации девочек 12–13 лет против РШМ (руководитель проекта – академик РАН В.Н.Краснопольский). По данным Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, в районах, где проводилась вакцинация девочек до 17 лет четырехвалентной вакциной против вируса папилломы человека (ВПЧ), за 4 года (2008–2012 гг.) отмечено снижение случаев возникновения аногенитальных бородавок на 42% по сравнению с периодом до вакцинации.

На протяжении 10 лет в Московской области вакцинацией против ВПЧ охвачено 18 муниципальных районов и привиты более 19 тыс. девочек. На основании данных статистических отчетов отмечено снижение заболеваемости кондиломами со 127,2 до 23,6 на 100 тыс. девочек-подростков до 18 лет, проживающих в Московской области.

В руководстве изложены положения о ВПЧ-вакцинации как приоритетной для национальной программы иммунизации, представлены европейские стандарты качества лечения CIN, разные методы диагностики и лечения, в том числе приоритетные эксцизионные методы. Книга содержит современную классификацию РШМ, детальное описание оперативных вмешательств различными доступами с иллюстрацией ключевых моментов операции, принципы применения лучевой и химиотерапии. Отдельный раздел руководства посвящен акушерской и хирургической тактике при выявлении РШМ во время беременности.

Руководство безусловно окажет неоценимую помощь не только врачам акушерам-гинекологам амбулаторного и стационарного звена, но и хирургам, онкологам, иммунологам, а также врачам других специальностей, имеющим отношение к заболеваниям, связанным с ВПЧ-инфекцией (проктологам, оториноларингологам и др.), а также студентам-медикам, клиническим ординаторам и аспирантам.

В.И.Краснопольский, прекрасный лектор и педагог, посвятил руководство новому поколению онкогинекологов, всем тем врачам, чей труд и стремление к профессиональному совершенству уже сегодня являются главной надеждой медицины, в том числе применительно к профилактике и лечению этого заболевания.

Хочется поздравить академика РАН В.И.Краснопольского с замечательной идеей публикации трудов ведущих ученых в виде «школы» и первым и прекрасным ее воплощением в виде монографии (руководства), замечательно изданной и крайне нужной для науки и практики.

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, зам. директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России В.Н.Прилепская