

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

№ 3

ТОМ 20 / 2018

ISSN 2079-5696



MEDIAMEDICA

СОДЕРЖАНИЕ

EDITORIAL

С юбилеем Екатерину Михайловну Вихляеву!

4

REVIEW

Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения
А.Л.Тихомиров, С.И.Сарсания, Г.А.Филатова

5

Воспалительные заболевания органов малого таза:

патогенетические аспекты, диагностика, клиника, лечение (обзор литературы)

Н.А.Буралкина, А.С.Каткова, Е.Э.Арутюнова, В.Е.Жорова, З.К.Батырова, Г.А.Власова

12

ARTICLE

Репродуктивное поведение студентов медицинского вуза: реалии контрацептивного выбора
Т.А.Обоскалова, О.В.Прохорова

16

Биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы в диагностике гестационных осложнений, ассоциированных с развитием тромбофилии

К.В.Жмеренецкий, И.А.Блощинская, С.А.Блощинский

21

REVIEW

Влияние противосудорожных препаратов на менструальную и репродуктивную функцию женщины (обзор литературы)

Е.В.Цаллагова, В.О.Генералов, Т.Р.Садыков, В.В.Боровкова

26

Персонализированный подбор гормонального контрацептива для пациенток, требующих контроля массы тела (обзор литературы)

Т.Ю.Пестрикова, Е.А.Юрасова

32

ARTICLE

Метаболический профиль и функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с разными формами преждевременной недостаточности яичников

А.А.Позднякова, Л.А.Марченко, Н.К.Рунихина, Н.В.Шарашкина, Т.Ю.Иванец

36

CONFERENCE PAPER

Anti-age-стратегии и менопаузальная гормональная терапия: от регуляции клеточного метаболизма к сохранению качества жизни

42

REVIEW

Прогестеронсодержащие контрацептивы: место в практической гинекологии (в помощь практикующему врачу)

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова, С.А.Залеская

48

ARTICLE

ГенитоурINARY синдром менопаузального синдрома: оптимизация терапии вагинальных симптомов

Е.Г.Еприкян, С.В.Юренева, Е.И.Ермакова, А.В.Глазунова

52

REVIEW

Возможности применения теста самозабора материала при скрининге рака шейки матки (обзор литературы)

И.А.Аполихина, Л.К.Баширова, Е.А.Горбунова

57

ARTICLE

Влияние лигнанов на качество жизни женщин перименопаузального возраста

К.Г.Серебренникова, Н.А.Арутюнян

61

REVIEW

Современные методы воздействия, направленные на повышение рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными попытками экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы)

М.И.Половнева, И.Е.Корнеева, О.В.Бурменская

66

CONTENTS

EDITORIAL

On the anniversary of Ekaterina Mihailovna Vikhlyeva!

4

REVIEW

Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management
A.L.Tikhomirov, S.I.Sarsaniya, G.A.Filatova

5

Inflammatory diseases of the pelvic organs:

pathogenetic aspects, diagnosis, clinic, treatment (review)

N.A.Buralkina, A.S.Katkova, E.E.Arutyunova, V.E.Zhorova, Z.K.Batyrova, G.A.Vlasova

12

ARTICLE

Reproductive behavior of medical students: realities of contraceptive choice

T.A.Oboskalova, O.V.Prohorova

16

Biomicroscopy of vessels of bulbarian conjunctives in diagnostics of gestation complications associated with development of thrombophilia

K.V.Zhmerenetsky, I.A.Bloshchinskaya, S.A.Bloshchinskiy

21

REVIEW

The influence of antiepileptic drugs on menstrual and reproductive function of women (review)

E.V.Tsallagova, V.O.Generalov, T.R.Sadykov, V.V.Borovkova

26

Personalized approach of a hormonal contraceptive for patients requiring control of body weight (review)

T.Yu.Pestrikova, E.A.Yurasova

32

ARTICLE

Metabolic profile and functional state of vascular endothelium in women with various forms of premature ovarian insufficiency

A.A.Pozdnyakova, L.A.Marchenko, N.K.Runikhina, N.V.Sharashkina, T.Yu.Ivanets

36

CONFERENCE PAPER

Anti-age strategies and menopausal hormone therapy: from the regulation of cellular metabolism to the preservation of quality of life

42

REVIEW

Progesterone contraceptives: a place in practical gynecology (to practitioner aid)

Y.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova, S.A.Zallesskaya

48

ARTICLE

Genitourinary syndrome of menopause: optimization of therapy for vaginal symptoms

E.G.Eprikyan, S.V.Yureneva, E.I.Ermakova, A.V.Glazunova

52

REVIEW

Possibilities of the self-sampling method application in the cervical cancer screening (review)

I.A.Apolikhina, L.K.Bashirova, E.A.Gorbunova

57

ARTICLE

The influence of lignans on the quality of life of women of perimenopausal age

K.G.Serebrennikova, N.A.Arutyunyan

61

REVIEW

Modern methods of influence at endometrial receptivity in patients with recurrent implantation failure (review)

M.I.Polovneva, I.E.Korneeva, O.V.Bourmenskaya

66



С юбилеем Екатерину Михайловну Вихляеву!

5 августа исполнилось 95 лет консультанту
ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России,
члену-корреспонденту РАН, доктору медицинских наук,
профессору Екатерине Михайловне Вихляевой

Екатерина Михайловна Вихляева **родилась в 1923 г.** В 1940 г. поступила и в 1945 г. **окончила с отличием лечебный факультет Первого Московского медицинского института.**

По окончании института работала в Институте акушерства и гинекологии АМН СССР до 1947 г. в должности ординатора, с 1947 по 1951 г. – в должности младшего научного сотрудника.

С 1951 по 1980 г. – работала в Первом Московском институте им. И.М.Сеченова на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета в должности ассистента (по 1958 г.), доцента (по 1962 г.), профессора (по 1964 г.).

С 1964 по 1980 г. **заведовала вновь созданной кафедрой акушерства и гинекологии 2-го лечебного факультета.**

С 1980 по 2006 г. – **заместитель директора по научной работе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.**

С 2006 по 2012 г. – **главный научный сотрудник отдела международного сотрудничества Службы научно-организационного обеспечения**, а с мая 2012 г. – **консультант ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России.**

С 2009 г. **является почетным профессором центра.**

С 1982 по 2007 г. Е.М.Вихляева была **директором сотрудничающего центра Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по исследованиям в области репродукции человека.**

Кандидатская диссертация **«Влияние заиси азота, парaldeгида и барбамила на рефлексy с интeроре-центров матки» (1953 г.).**

Докторская диссертация **«Некоторые вопросы физиологии и патологии климактерия у женщин» (1963 г.).**

В 1964 г. присвоено **ученое звание профессора**, в 1978 г. – **избрана членом-корреспондентом РАМН.**

Профессор Е.М.Вихляева является одним из создателей отечественной гинекологической эндокринологии. **При ее участии было подготовлено первое руководство по этой специальности в СССР**, выдержавшее несколько изданий. Основные научные интересы в разные годы были сосредоточены на изучении наиболее распространенных патологических состояний репродуктивной системы женщины: климактерического синдрома, гиперпластических процессов эндо- и миометрия, миомы матки, синдрома поликистозных яичников, волемиических нарушений в акушерстве и гинекологии, поздних токсикозов беременных, плацентарной недостаточности, эпидемиологии индуцированных абортов, послеродовой контрацепции.

Результаты научных исследований нашли отражение в более чем 340 научных работах, в том числе **20 монографиях**, часть из которых написана в соавторстве. Среди них – **«Климактерический синдром и его лечение» (1966 г.), «Нейро-эндокринные гинекологические синдромы» (1971 г.), «Грибковые и некоторые паразитарные заболевания женских половых органов» (1973 г.), «Волемиические нарушения в акушерско-гинекологической практике и их коррекция» (1977 г.), «Патогенез, клиника и лечение миомы матки» (1982 г.), «Клинические лекции по перинатологии» (1989 г.), «Functional oncogynecology» (1992 г.), «Менопаузальный синдром (клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия» (1996 г.), «Руководство по эндокринной гинекологии» (1998 г.), «Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки» (2003 г.) и др.** Неоднократно выступала на отечественных и зарубежных форумах с докладами на пленарных заседаниях по вопросам современной гормональной терапии в гинекологии, руководила школами молодого гинеколога, посвященными вопросам гинекологической эндокринологии.

Е.М.Вихляева принимала активное участие в международных многоцентровых научных исследованиях (CLASP, FOTIP, перинатальный аудит и др.) и внедрении элементов доказательной медицины в науку и практику. Награждена Юбилейным удостоверением Регионального бюро ВОЗ для Европы за исследование по эпидемиологии индуцированных абортов в России.

Профессор Е.М.Вихляева большое внимание уделяет подготовке научных кадров. **Под ее руководством защищено 12 докторских и 57 кандидатских диссертаций.** Многие годы Е.М.Вихляева была заместителем председателя Всероссийского научного медицинского общества акушеров и гинекологов, членом Фармакологического комитета Минздрава СССР, членом экспертного совета Высшей аттестационной комиссии, заместителем председателя Межведомственного научного совета по акушерству и гинекологии, председателем специализированного совета по защите докторских диссертаций по акушерству и гинекологии, председателем проблемной комиссии по гинекологии межведомственного научного совета, членом международного комитета Международного общества по изучению гипертензии у беременных, экспертом ВОЗ.

Член редколлегии журналов «Акушерство и гинекология», «Проблемы репродукции» и «International Journal of Fertility and Women's Medicine» («Международный журнал фертильности и здоровья женщины»).

**Желаем Екатерине Михайловне крепкого здоровья,
бодрости и хорошего настроения!**

DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.5-11

Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения

А.Л.Тихомиров^{✉1}, С.И.Сарсания², Г.А.Филатова¹¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;²Клиника «Санта-Мария». 127051, Россия, Москва, Цветной б-р, д. 25, стр. 5

✉ tikhomiroval@yandex.ru

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – самая распространенная инфекция, передаваемая половым путем; 440 млн человек в мире страдают от ВПЧ-инфекции гениталий. В течение жизни ВПЧ инфицируются от 50 до 80% сексуально активного населения, наиболее часто – в первые годы сексуальной активности (максимум распространенности приходится на возраст 18–30 лет). Проведено лечение субклинических форм ВПЧ-поражений эпителия у 115 пациенток в возрасте от 26 до 42 лет с нормальной кольпоскопической картины и наличием койлоцитоза.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, иммунотерапия, инозин пранобекс, Гроприносин.

Для цитирования: Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. Гинекология. 2018; 20 (3): 5–11. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.5-11

Review

Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management

А.Л.Тихомиров^{✉1}, С.И.Сарсания², Г.А.Филатова¹¹A.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;²Santa Maria clinic. 127051, Russian Federation, Moscow, Tsvetnoy b-r, d. 25, str. 5

✉ tikhomiroval@yandex.ru

Abstract

The human papilloma virus (HPV) is the most common sexually transmitted infection. 440 million people in the world suffer from HPV infection of the genital. During the life of HPV, 50 to 80% of the sexually active population is infected, most often in the first years of sexual activity (the maximum prevalence is between 18–30 years of age). The treatment of subclinical forms of HPV epithelial lesions in 115 patients aged 26 to 42 years with a normal colposcopic pattern and the presence of koilocytosis was performed.

Key words: human papilloma virus, papillomavirus infection, immunotherapy, inosine pranobex, Groprinosin.

For citation: Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Filatova G.A. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. Gynecology. 2018; 20 (3): 5–11. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.5-11

Актуальность

За последнее десятилетие распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) гениталий в мире возросла более чем в 10 раз и обнаруживается у 13% населения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) считают самой распространенной инфекцией, передаваемой половым путем; 440 млн человек в мире страдают от ВПЧ-инфекции гениталий [1]. В течение жизни ВПЧ инфицируются от 50 до 80% сексуально активного населения, наиболее часто – в первые годы сексуальной активности (максимум распространенности приходится на возраст 18–30 лет) [2, 3]. В результате этого возникают заболевания аногенитальной области: шейки матки, вульвы, влагалища и перианальной области, ануса, пениса, генитальные кондиломы. Заболеваемость одним из проявлений ВПЧ-инфекции – аногенитальными кондиломами (90% обусловлены ВПЧ типа 6/11) высокая – 120,5 новых случаев на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости отмечается в возрастной группе 20–29 лет [4], а частота рецидивов составляет 20–30% [5]. По данным цервикальных скринингов показатели пораженности ВПЧ от 16 до 41,9%; 11,7% женщин в мире с нормальными цитологическими показателями шейки матки поражены ВПЧ [1]. От инфицирования ПВИ организм человека может освободиться спонтанно, однако у ряда пациенток ВПЧ остаются персистирующими с риском прогрессирования заболевания до цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) II–III степени и в конечном итоге – до развития инвазивного рака шейки матки (РШМ).

Ежегодно в мире диагностируется 14 млн новых случаев рака у женщин и мужчин, при этом 5% (64 тыс.) ассо-

циированы с ВПЧ. По мировой статистике, 9% новых случаев рака у женщин связано с ВПЧ-инфекцией. В структуре онкопатологии у женщин РШМ занимает 4-е место (530 тыс. новых случаев ежегодно) и 2-е место – у женщин 15–44 лет [6]. В Российской Федерации в 2014 г. показатель РШМ увеличился до 14,5 на 100 тыс. населения (в 2004 г. – 11,7). В 2015 г. зарегистрированы 15 342 заболевших РШМ, в 2016 г. – 16 439. При этом, по данным А.Д.Каприна и соавт., на территории РФ в 2016 г. официально зарегистрировано на порядок больше новых случаев цервикального рака [7].

Безусловно, клиницистам важно помнить, что РШМ – предотвратимое заболевание, результат упущенных возможностей профилактики, ранней диагностики и своевременного лечения.

Вирус папилломы человека

Папилломавирусы классифицируют не по серотипам, а по генотипам, и в настоящее время выделено более 200 генотипов ВПЧ, идентифицированных по последовательности генов, кодирующих основной капсидный белок L1 и клонированных из материала клинических биопсий, из них около 40 могут вызывать поражение кожи и слизистых оболочек. В пределах видов отдельные вирусы показывают предрасположенность к поражению либо кожи, либо слизистых оболочек, а в пределах групп на основании способности ВПЧ индуцировать неопластические процессы их принято подразделять на типы низкого (6, 11, 42, 43, 44-й) и высокого (16, 18, 31, 35, 36, 45, 51, 52, 58-й) онкологического риска. Наиболее четко это про-

слеживается в клетках половых путей, в которых регулярно или спорадически присутствуют инфекции около 30–40 типов.

По статистике, в нашей стране распространенность ВПЧ-16 и/или ВПЧ-18 у женщин с нормальной цитологией встречается в 9,4%; LSIL/CIN I – 35%, HSIL/CIN II/CIN III/CIS – 56,0%, РШМ – 73,8%. Во всех методологически обоснованных исследованиях типа «случай–контроль», использовавших надежные методы определения ДНК ВПЧ, связь между типами ВПЧ высокого риска и инвазивным РШМ является выраженной с отношениями шансов для ВПЧ 16 и 18-го типов, равными 280, и жесткими границами доверительного интервала. Степень данной связи исключает возможности случайности, систематической ошибки или конфаундинга (искажения взаимосвязи между воздействующим фактором и исходом из-за присутствия других факторов).

ВПЧ – икосаэдр (двадцатигранник) диаметром около 45–55 нм, включает 72 капсомера, не имеет внешней оболочки. Геном ВПЧ – одна кольцевая молекула, состоящая из двойной цепочки ДНК.

Вирусы абсолютно видоспецифичны, поэтому ВПЧ инфицирует только человека. Геном ВПЧ может быть разделен на три домена: некодирующий восходящий регуляторный участок размером приблизительно в 1 тыс. пар нуклеотидов, ранний и поздний. Геном папилломавируса содержит 8–10 генов (в зависимости от типа вируса), которые подразделяются на группы ранних и поздних генов, кодирующих соответствующие белки в зависимости от их функций.

Иммунопатогенез ПВИ

Проникая в клетку, вирус использует клеточные системы для получения собственных белков. В первую очередь синтезируются белки, необходимые для поддержания и репликации вирусной ДНК. Кодированные их гены обозначаются E (early). К ранним генам относят гены E1–E8. В процессе озлокачествления наиболее важную роль играют гены E6 и E7, которые интегрируются в геном клетки-хозяина и вызывают пролиферацию. После наработки ДНК активируются поздние (late) гены L1 и L2.

E1, E2, E6, E7 – онкогены, которые кодируют белки, отвечающие за процессы вирусной репликации. L1, L2 – гены, кодирующие структурные белки вирусного капсида.

Экспрессия онкопротеинов E6 и E7 ВПЧ быстро инактивирует некоторые супрессоры опухолевого роста, однако для развития инвазивного рака у лиц, не страдающих иммунодефицитом, необходима многолетняя персистенция вируса. Онкобелок E7 является маркером персистенции ПВИ.

Результаты недавно проведенного глобального анализа экспрессии генов тканей шейки матки человека на различных стадиях заболевания (нормальное состояние, ранняя и поздняя стадия предракового состояния и рак) показали динамические изменения экспрессии генов в ряде клеточных путей, включая клеточный цикл, трансляцию, митохондриальный энергетический метаболизм и сигнальные пути, регулируемые эстрогенами [8, 9]. За исключением генов, связанных с клеточным циклом и пролиферацией, активность которых значительно возрастает сразу же после начала экспрессии онкопротеинов E6 и E7 ВПЧ высокого риска, изменения экспрессии генов хозяина под влиянием персистенции ВПЧ развиваются медленно и аккумулируются в течение всего периода прогрессии рака. Многие медленно и непрерывно изменяющиеся гены участвуют в процессах иммунного ответа и воспаления, такие как цитокины и хемокины [9].

Интегрированная стадия инфекции, при которой ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток, является первым шагом к опухолевой трансформации, так как происходит частичная потеря вирусного генетического материала, но с сохранением онкогенов E6 и E7 с их последующей гиперэкспрессией.

Активная репродукция ВПЧ в инфицированных клетках индуцирует образование «агрессивного» эстрогена 16 α -гидроксиэстрогена. Таким образом, формируется порочный круг, при котором вирус через образование «агрессив-

ной» формы эстрогена создает благоприятные условия для развития опухоли, стимулируя синтез онкобелка E7.

При инфицировании типами высокого риска E6 и E7 действуют в качестве онкогенов, необходимых для развития рака аногенитальной области. Одной из важных мишеней белка E6 высокого риска является транскрипционный фактор p53. E6 связывается с клеточным E3 убиквитин-лигаза E6-ассоциированным белком (E6AP) и вызывает деградацию p53 [10], а также подавление функции p53, блокируя его ацетилирование [11].

В свою очередь, E7, с одной стороны, активирует механизмы патологической пролиферации клеток, с другой – блокирует противовирусную иммунологическую защиту. Так, белок E7, взаимодействуя с продуктом гена ретинобластомы, увеличивает экспрессию гена p16 ink4a, который является биомаркером инициации канцерогенеза в плоском эпителии шейки матки (может быть определен методом иммуноцитохимического исследования при заболеваниях шейки матки). При выявлении онкобелка E7 можно предположить высокий риск возможной малигнизации патологического процесса.

ВПЧ способен обманывать иммунную систему благодаря ряду особенностей (ограничение репликационного цикла эпителием, отсутствие времий и цитолиза, локальная иммуносупрессия за счет вирусных белков и др.) [12–14]. Показана также способность ВПЧ тормозить миграцию и активацию клеток Лангерганса, подавлять синтез интерферонов (ИФН), препятствовать HLA-1 – опосредованной презентации антигена [15]. В большинстве случаев ВПЧ элиминируется из организма в течение недель-месяцев посредством специфических Т-клеточных механизмов иммунитета [16].

Иммунная система играет ключевую роль в уничтожении вируса. Макрофаги, естественные киллеры и Т-лимфоциты важны как защита 1-й линии при уничтожении ВПЧ-инфекции. Защита 2-й линии представлена цитотоксичными Т-лимфоцитами, которые индуцируют адаптивный иммунный ответ против E6 и E7 ВПЧ-16 [17].

Однако вирус ВПЧ может уходить из-под иммунного «надзора» различными способами. Во-первых, большинство ПВИ не убивает своих хозяев и не нарушает их репродуктивную способность. Отсутствие повреждения клеток организма гарантирует минимальный иммунный ответ хозяина, допускающий вегетативные инфекции, которые длятся месяцами и годами, с последующей возможностью распространения вирусной инфекции на множество новых восприимчивых организмов [18]. Белки E6 и E7 ВПЧ-16 могут уменьшать экспрессию ИФН-1 в клетках хозяина. Регулирующий фактор-1 ИФН может вызывать производство транспортера, связанного с процессингом антигена (TAP-1), ИФН- β и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, который особенно важен для клеточного иммунитета и играет роль в профилактике воспаления в местах инфекции [19].

Недостаток костимулирующих сигналов от воспалительных цитокинов, включая ИФН, при распознавании антигена может вызвать иммунную толерантность, а не соответствующий ответ. Известны также факты о том, что терапия ИФН лиц, инфицированных ВПЧ, в 60% наблюдений не приводит к положительной динамике и клиническому улучшению даже при длительном применении [20]. Кроме этого, белок E5 ВПЧ-16 регулирует в сторону снижения экспрессию HLA класса I и снижает распознавание CD8 Т-клеток [21].

Многие цитокины играют важную роль в апоптозе, а также в противовирусном ответе. Интерлейкин (ИЛ)-1 β является ключевым регулятором запрограммированной гибели клеток и критическим продуктом активации инфламмосом (особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, приводящий к запуску воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами). Комплекс инфламмосом является критическим компонентом врожденного иммунного ответа, поскольку он ответствен за индукцию клеточного пироптоза (некротическая гибель в результате нарушения целостности плазматической мембраны), рекрутирование иммунных клеток к месту проникновения инфекции, а также управляет противовирусным ответом [22]. Было показано, что белок E6 ВПЧ-16 снижает

экспрессию ИЛ-1 β через Е6-АР и р53 посредством посттрансляционной модификации и может препятствовать рекрутированию инфламмасом [23]. Он регулирует деятельность теломеразы, тем самым ингибируя нормальный процесс апоптоза и способствуя иммортализации клеток [21], а также может кооперироваться с белком, связанным со смертельным доменом (DAXX), для ингибирования апоптоза [24]. Белок Е6 ВПЧ-16 тесно связан с патогенезом РШМ.

Белок Е7 ВПЧ также способен подавлять экспрессию цитоккинов, которые могут стимулировать миграцию активированных НКТ-клеток [25].

Жизненный цикл ВПЧ:

- внедрение вируса;
- репликация ДНК в клетках базального слоя;
- трансформация и малигнизация клеток эпителия, которые контролируются генами ВПЧ, кодирующими ранние белки Е6 и Е7;
- выделение вирусных клеток из поверхностных слоев эпителия – экспрессия поздних генов L1 и L2 (наиболее вероятно контактное заражение ВПЧ).

Когда инфицированные кератициты входят в зону дифференциации, после окончания клеточного цикла происходит массивная активация экспрессии всех вирусных генов с пространственной экспрессией ранних генов Е6 и Е7. Далее происходит репликация вирусной ДНК, количество копий вируса увеличивается до 1 тыс. в одной клетке, и, наконец, экспрессия генов белков капсида L1 и L2 и сборка контагиозного вируса. Этот инфекционный цикл занимает около 2–3 нед в условиях *in vivo* – время, необходимое для перемещения базальных кератицитов в верхние слои эпителия и дифференциации.

Механизмы, реализующие канцерогенез

Хроническое воспаление тесно связано с развитием опухоли и ее прогрессией [26]. Однако туморогенный механизм хронического воспаления остается неясным. Главной причиной РШМ является хроническое инфицирование ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР), но не все виды ВПЧ приводят к развитию РШМ. Ключевые факторы, которые определяют исход инфекции ВПЧ, остаются малоизученными, также остается непонятным, как иммунная система носителя защищается от ВПЧ. Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой присутствующую в цитоплазме и клеточных мембранах группу рецепторов для распознавания моделей. Они специфично распознают патогенсвязанные молекулярные модели. Являясь ключевыми молекулами врожденного и приобретенного иммунитета, TLR не только играют важную роль в иммунной защите от инфекционных заболеваний, но также участвуют в возникновении и развитии различных злокаче-

ственных опухолей. При РШМ, вызванном ВПЧ-ВКР-инфекцией, выявлено, что TLR регулируют локальную иммунную микросреду. На сегодняшний день идентифицировано 11 человеческих и 13 мышиных TLR [27].

TLR состоят из внеклеточной, трансмембранной и внутриклеточной части, что характерно для трансмембранных рецепторов. Первая включает от 10 до 30 богатых лейцином повторов, которые могут определить патогенные микроорганизмы в патоген-ассоциированных молекулярных моделях (ПАММ). Внутриклеточная область включает примерно 200 остатков аминокислот и обладает высокой степенью гомологии с цитоплазматическим доменом рецептора ИЛ-1. Цитоплазматическая часть играет важную роль в нисходящем сигнализировании [28]. В зависимости от субклеточной локализации TLR можно разделить на два класса. Один

вид локализован на клеточной поверхности. Он содержит TLR1, 2, 4, 5 и 6 и в основном распознает липидный состав поверхности патогена. Другой класс TLR локализуется в цитоплазме и включает виды TLR3, 7, 8 и 9, которые главным образом распознают состав нуклеиновой кислоты в патогене [29].

TLR в основном экспрессируются клетками врожденной иммунной системы, такими как дендритные клетки, мастоциты, макрофаги, нейтрофилы, эндотелиальные и природные клетки-киллеры [30].

В последние годы многочисленные исследования показали, что TLR также экспрессируются в клетках опухоли и клетками в опухолевой микросреде при различных видах рака. В частности, TLR3, 4, 5 и 9 нередко можно обнаружить в тканях РШМ [31].

Кроме этого, активация TLR различными лигандами играет важную роль в развитии и прогрессировании РШМ.

TLR и их лиганды [19]	
TLR	Лиганды
TLR1/2	Тиацелированные липопептиды
TLR2	Микоплазма, нелипопептидные ПАММ из различных патогенов
TLR2/6	Диацелированные липопептиды
TLR3/7/8	Вирусы или бактерии, в основном в нуклеиновой кислоте
TLR4	Липополисахарид грамотрицательных бактерий
TLR5	Бактериальный жгутик
TLR9	Неметилированная ДНК бактерий или вирусов
TLR10	Остается неопределенным
TLR11	Профилин <i>Toxoplasma gondii</i> и уропатогенные <i>Escherichia coli</i>

TLR и их лиганды приведены в таблице.

Y.Xiao и соавт. первоначально изучали экспрессию пути TLR/NO в тканях РШМ, положительным к ВПЧ-ВКР. Они обнаружили, что ключевые гены пути TLR/NO, такие как TLR4, NF-κBp65 (ядерного фактора каппа В) и синтаза оксида азота (iNOS) в высокой степени экспрессируются в тканях и клетках опухоли РШМ, положительных к ВПЧ-ВКР [32], что с большой степенью уверенности позволяет предположить, что сигнальный путь TLR4/NO может быть связан с инфекцией ВПЧ-ВКР.

Этот путь может опосредовать изменения локальной иммунной микросреды в шейке матки, способствуя уходу от иммунного «надзора» или возникновению иммунной толерантности опухолей, что в конечном итоге приводит к возникновению, развитию и метастазам РШМ. Специфичные механизмы пути TLR4/NO и ВПЧ-РВК, участвующие в развитии РШМ, нуждаются в дальнейшем изучении.

Интересен факт некоторых исследований, которые показали, что содержание NO при инфекции ВПЧ-ВКР было значительно выше, чем при ВПЧ-инфекции низкого канцерогенного риска и ее отсутствии, таким образом, содержание NO в шеечном канале тесно связано со статусом инфицирования ВПЧ-ВКР [33].

I.Daud и соавт. обнаружили, что цервикальные эпителиальные клетки с низкой экспрессией TLR9 были более чувствительны к инфекции ВПЧ, а клетки цервикального эпителия с высокой экспрессией TLR9 редко содержали ВПЧ-инфекцию, что позволяет предположить, что устранение последней может привести к повышенной экспрессии TLR9 [34]. Hasan и соавт. показали, что белок E6 ВПЧ может регулировать в сторону понижения экспрессию гена TLR9 и ингибировать экспрессию молекул, связанных с сигнальным путем TLR9, таким образом влияя на идентификацию патогенов организмом и усиливая уход инфекции ВПЧ от иммунного «надзора».

A.Hasimu и соавт. обнаружили, что экспрессия TLR4, 7 и 9 в тканях РШМ значительно изменяется [35]. Кроме этого, уровень экспрессии TLR4 и TLR9 положительно коррелировал с наличием инфекции ВПЧ-16. В совокупности эти результаты позволили предположить, что TLR4 и TLR9 могут быть рецепторами инфекции ВПЧ. Однако точная роль TLR4 и TLR9 в «уходе от иммунного надзора» и ключевые молекулярные пути, участвующие в нем, остаются неясными, необходимы дальнейшие исследования.

ВПЧ может «уходить» от TLR для того, чтобы вторгнуться во врожденную иммунную систему. Исследования Lee и соавт. дали основание предполагать, что уровень экспрессии TLR9 постепенно повышался от цервикальной дисплазии до инвазивных раковых тканей шейки матки. Однако исследование не разъяснило связи между повышенным уровнем TLR9 и раком [20].

L.Yu и соавт. считают, что прогрессия РШМ была связана с TLR4 вследствие частой экспозиции ряда бактерий. Однако в исследовании также наблюдали, что экспрессия TLR4 снижалась во время прогрессии РШМ, и эта понижающая регуляция TLR4 представляется связанной с экспрессией P16INK4A, который является важнейшим маркером интеграции ВПЧ в клетки хозяина [36]. Такие результаты могут дать более глубокое понимание связи инфекции ВПЧ и сигнализации TLR при развитии РШМ.

Ряд исследований показал, что TLR4 проявил тенденцию роста по мере увеличения тяжести заболевания после инфицирования ВПЧ, и различия были статистически значимыми [37].

Экспрессия E7 ВПЧ-16 в цервикальные повреждения положительно коррелировала с тяжестью поражения, но различия были незначительными. Корреляционный анализ показал, что экспрессия TLR4 в клетки РШМ не зависит от E7 ВПЧ-16 ($r=0,121$, $p=0,0612$). Данные результаты также продемонстрировали, что возникновение и развитие РШМ ассоциируется с экспрессией TLR4 в цервикальные повреждения, инфицированные ВПЧ-16, но тяжесть поражения необязательно коррелирует с экспрессией гена. Это наблюдение позволяет предположить, что производство цитокина, которое регулируется другими патогенами, опосредованными TLR4, может косвенно участвовать в процессе хронической инфекции ВПЧ и что иммунный ответ синергичен инфекции ВПЧ посредством пути TLR4, а это приводит к развитию опухоли. Так как высокая экспрессия TLR4 тесно связана с развитием РШМ, но не опосредуется ВПЧ, вероятно, что другие патогены, такие как бактерии, могут активировать путь TLR4 и способствовать «уходу от иммунного надзора», что ведет к развитию цервикальных повреждений. Однако связь между TLR4 и инфекцией ВПЧ, а также вопрос, может ли ингибирование сигнального пути TLR4 снижать цервикальные повреждения после инфицирования ВПЧ, требуют дальнейшего исследования [19].

Стадии развития ВПЧ-инфекции

Стадия репродуктивной инфекции: вирусная ДНК находится в клетке эпителия в свободном (эписомальном) состоянии, и клетка способна продуцировать вирусные частицы. Как правило, течение инфекции бессимптомное, возможно самоизлечение при условии нормального функционирования механизмов клеточного иммунитета. Клинически продуктивное действие ВПЧ на клетку может проявляться развитием аногенитальных кондилом и папиллом.

У 10–15% женщин развивается недостаточный Т-клеточный иммунный ответ, в результате устанавливается персистенция ВПЧ, однако у многих инфицированных ВПЧ защитные механизмы в значительной степени эффективны для устранения ПВИ.

Стадия интегративной инфекции – ДНК вируса встраивается в геном эпителиальных клеток, что является первым шагом к их опухолевой трансформации.

Встраивание вирусной ДНК в геном клетки сопровождается утратой способности вируса к репликации при обязательном сохранении транскрипции генов E6 и E7. Вирусные белки, индуцируемые генами E6 и E7, взаимодействуют с клеточными генами – супрессорами опухолевого роста pRB и P53, что приводит к их инактивации, далее – к бесконтрольной пролиферации, накоплению генетических дефектов и малигнизации инфицированных клеток, выраженной иммуносупрессии [38, 39]. В большинстве случаев интегративная стадия ВПЧ-инфекции протекает латентно, субклинически, но со временем может также проявляться в виде дисплазии и РШМ.

Известно, что развитию РШМ предшествуют предраковые процессы – CIN, представляющая собой достаточно пролонгированный во времени процесс. До развития РШМ порой проходит от 5 до 15 и более лет, в течение которых могут проявляться CIN I и II степени, позже переходящие в CIN III и далее – в РШМ. Длительное персистирование ВПЧ в эпителии шейки матки – важный фактор прогрессии CIN в РШМ.

Вариантами развития CIN I могут быть: регрессия – 57%, персистенция ВПЧ – 32%, переход в CIN II – 11%, развитие инвазивного рака – только в 1% наблюдений.

Чем выше степень дисплазии, тем меньше шансов на ее регрессию. На стадии CIN II регрессия наблюдается в 43%, персистенция – в 35%, прогрессия до CIN III и неинвазивного РШМ – в 22%, развитие инвазивного рака – в 5% случаев. На стадии CIN III шансы на регрессию уменьшаются до 33%, малигнизация происходит в 12% наблюдений.

Вероятность прогрессии CIN в РШМ возрастает пропорционально увеличению степени дисплазии: CIN I – 1%, CIN II – 5%, CIN III – 12%. Эти стадии контролируются дополнительными методами исследования.

Диагностика ПВИ

Показано, что анализ на наличие ВПЧ неизменно превосходит цитологическое исследование в отношении чувствительности и прогностической ценности положительного результата и является важным инструментом скрининга по предотвращению РШМ в развитых странах.

Организация скрининга РШМ:

- а) тест на ВПЧ;
- б) ВПЧ + цитологическое исследование;
- в) биомаркеры.

В странах, где внедрен организованный скрининг (цитология, ВПЧ или их комбинация), частота заболеваемости и смертности от РШМ значительно ниже.

В России практикуется оппортунистический скрининг – только при обращении в лечебно-профилактическое учреждение независимо от повода, послужившего причиной обращения. Охват женского населения скринингом составляет не более 20%. При этом, по данным статистики, даже однократное проведение теста на ВПЧ в течение жизни снижает заболеваемость РШМ на 50%.

Расширенная кольпоскопия. Специфических признаков ПВИ нет. Но наиболее подозрительными кольпоскопическими признаками субклинических форм ВПЧ являются: ацетобелый эпителий, мозаика, пунктация, аномальная зона трансформации.

Цитологическое исследование шеечных мазков по Папаниколау (Pap-тест). Критерием обнаружения ВПЧ являются наличие в цитологических мазках койлоцитов и дискератоцитов. Специфические морфологические признаки: крупное ядро, характерное светлое гало вокруг него и выраженная базофилия.

Гистологическое исследование. Обнаруживается умеренное утолщение рогового слоя с папилломатозом, паракератозом и акантозом; могут присутствовать фигуры митозов. Диагностически важным считается наличие в глубоких участках мальпигиева слоя койлоцитов.

Рациональная тактика ведения пациенток с ПВИ шейки матки

Лечение ВПЧ-инфекции на анатомических стадиях – глубокая деструкция очагов поражения, так как репликация ДНК ВПЧ происходит только в клетках базального слоя. Методы лечения, направленные на удаления поверхностных слоев эпителия, малоэффективны и могут сопровождаться рецидивом заболевания. Дополнительным недостатком только деструктивных методов лечения ВПЧ-инфекции является отсутствие воздействия на патогенетические механизмы заболевания.

Становится очевидным, что фундаментальное исследование нобелевского лауреата 2008 г. Харальда цур Хаузена и коллектива авторов в отношении роли 16 и 18-го типов ДНК ВПЧ в развитии РШМ сформировало не только молекулярную платформу для убедительных эпидемиологических исследований последователям ученого, но и заставило клиницистов задуматься об адекватном патогенетическом лечении ПВИ на ранних стадиях и методах их профилактики.

Появилось множество работ по изучению влияния различных препаратов с противовирусной активностью в отношении ВПЧ-инфекций. Особое внимание исследователей было обращено на препарат инозин пранобекс (ИП), который обеспечивает иммуномодуляцию мирового качества. Препарат зарегистрирован в США в 1972 г., а в настоящее время – более чем в 70 странах мира.

ИП сочетает свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов.

Гроприносин (ИП) – комплекс, содержащий инозин и соль 4-ацетамидобензойной кислоты с N, N-диметиламино-2-пропанолом в молярном соотношении 1:3. Эффективность комплекса обеспечивается инозином, второй

компонент (пранобекс) повышает его доступность для лимфоцитов. ИП способен воздействовать на ВПЧ сразу в нескольких направлениях. Во-первых, оказывает прямое противовирусное действие, изменяя стереохимическое строение рибосом, чем блокирует процесс трансляции (синтеза вирусных белков на основании образовавшейся вирусной иРНК). Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется неправильно или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге подавляется репликация вируса.

Таким образом, лекарственный препарат не только останавливает сборку новых вирусных частиц, но и предотвращает злокачественную трансформацию клетки. «Несобранные» вирусы будут удалены иммунной системой. Во-вторых, Гроприносин оказывает прямой иммуномодулирующий эффект, усиливая неспецифический противовирусный ответ, повышает синтез антител, стимулируя синтез ИФН (увеличение синтеза эндогенного ИФН-α), активируя системы комплемента, ИЛ, цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные киллеры [40], т.е. происходит иммуномодуляция широкого спектра с целенаправленным действием на клеточное звено иммунитета. При вторичном клеточном иммунодефиците проявляется тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза ИЛ-2, активация естественных киллеров и фагоцитоза [41, 42]. Клинические исследования показали, что ИП направляет иммунный ответ по Th1-варианту (клеточные механизмы). Самым важным критерием оценки препарата является наличие убедительной доказательной базы по клинической эффективности и безопасности. По данным Newport Pharmaceuticals, уже к 1996 г. были опубликованы результаты более 1750 клинических исследований по этому препарату. Опыт применения ИП описан и представлен в 600 научных публикаций в PubMed, из них 17 в журнале «Lancet», Национальной медицинской библиотеке США (US National library of Medicine national institute of health, NCBI); представлены 543 научные работы, опубликован метаанализ применения в 2369 наблюдениях монорежима и 3369 случаях комбинированного лечения.

Препарат Гроприносин имеет четкие показания к применению, включая дозировку, кратность и длительность приема, учтены побочные эффекты и взаимодействие с другими препаратами.

По данным S.Tau, улучшение морфологической картины эпителия вульвы у женщин с субклиническими формами ВПЧ-инфекции спустя 2 мес после монотерапии ИП отмечалось в 63,5% наблюдений, в то время как в плацебо-контроле – только в 16,7% [43]. В работе А.В.Забелева и соавт. показано исчезновение атипичного эпителия после проведения монотерапии ИП (1 г 3 раза в сутки, 3 курса по 5 дней с интервалом 1 мес) женщинам с дисплазией низкой степени [44]. В другом исследовании при монотерапии ИП (1000 мг 3 раза в сутки) у пациенток с CIN I и CIN II выраженный клинический эффект наблюдался в 88,6% наблюдений – полностью исчезло поражение эпителия экзоцервикса, что подтверждалось кольпоскопически и гистологически. При 6-месячном наблюдении рецидив наступил только в 1 (2,6%) наблюдении [45]. В.Н.Прилепская и соавт. при лечении дисплазии низкой степени ИП в монорежиме получили клиническую эффективность – в 72,4%, «очищение от ВПЧ» в участках дисплазии – 65,5% наблюдений [46]. По данным Л.И.Линаск и соавт., полная элиминация ВПЧ после иммунотерапии в монорежиме составила 95,3%, что подтверждено данными клинико-лабораторного исследования [47].

Таким образом, препарат Гроприносин достаточно хорошо зарекомендовал себя в лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний, что подтвердили выводы систематического обзора результатов 19 исследований, выполненного в 2011 г. Из них 14 в полной мере отвечали требованиям по необходимому качеству научных работ и доказали лечебные возможности ИП. ИП входит в Европейское руководство по лечению дерматологических болезней.

Существует множество методов терапии заболеваний, вызванных ВПЧ. Большинство из них направлено не на саму инфекцию, а лишь на ее проявления. Безусловно, при локальной инфекции ВПЧ (например, при дисплазии шейки матки) хирургическое лечение очень эффективно, способно удалить очаг поражения и клетки, склонные к трансформации, однако, если инфицированные клетки не удалены полностью, существует статистически достоверный риск рецидива. При регионарной же инфекции ВПЧ (остроконечные кондиломы, дисплазия вульвы, дисплазия заднепроходного канала, дисплазия полового члена, дисплазия влагалища) хирургическое лечение оказывается недостаточным и характеризуется высоким риском рецидивов. Это говорит о необходимости адекватной терапии препаратами, активными в отношении ВПЧ.

По сути методы лечения, направленные на ВПЧ, можно разделить на четыре категории: стимуляция клеточного иммунитета, воздействие на репликацию, транскрипцию и трансформацию ДНК ВПЧ; профилактическая вакцинация; терапевтическая вакцинация. При этом не следует забывать, что ВПЧ относят к инфекциям, передаваемым половым путем, и оценка эффективности лечения с этой точки зрения будет рассматриваться с позиций: устранение инфекции; устранение симптомов; профилактика отдаленных осложнений; прекращение передачи инфекции. А по сути современная терапия инфекции ВПЧ направлена не на сам вирус, а лишь на устранение симптомов инфекции ВПЧ. Поэтому она лишь частично решает перечисленные задачи. В настоящее время эффективного системного лечения инфекции ВПЧ нет, оно не предупреждает дальнейшей передачи ВПЧ. Терапия остроконечных кондилом является симптоматическим и преследует цель удалить или уменьшить симптомы заболевания. Деструктивные методы лечения остроконечных кондилом включают криодеструкцию, иссечение, лазеротерапию и электрокоагуляцию. Данные способы эффективно удаляют очаги поражения. При этом высок риск рецидивов, так как во внешне здоровых участках может оставаться латентная инфекция ВПЧ. Цель лечения дисплазии шейки матки – предупреждение озлокачествления. В различных клинических рекомендациях и протоколах подробно описываются методы терапии именно клинических проявлений ВПЧ, но не уделяется должного внимания бессимптомному выделению вируса. Учитывая тот факт, что, хотя инфицирование эпителиальных клеток шейки матки ВПЧ является выраженным фактором риска, но недостаточным условием для их малигнизации и что в I стадии развития ВПЧ-инфекции возможно даже самоизлечение (при условии нормального функционирования механизмов клеточного иммунитета), гинекологи нередко прибегают к пассивному наблюдению пациентов в данной стадии. Но сразу четко вспоминаются способность ВПЧ «обманывать» иммунную систему и те 10–15% женщин с недостаточным Т-клеточным иммунным ответом и развитием персистенции ВПЧ. Поскольку недостаточность Т-клеточного звена иммунитета играет ключевую роль в развитии персистирующей ВПЧ-инфекции, то становится очевидным и необходимым использование для лечения инфицирования иммуномодулятора, что позволит восстановить иммунный дефект, снизить вероятность развития малигнизации и рецидивов. По сути задачей гинеколога на этот момент становится обнаружение ранних стадий ВПЧ-инфицирования и назначение лечения. Совершенно справедливо, что в связи с описанными онкологическими рисками неадекватно убеждать большое число пациентов с наличием ВПЧ в тактике пассивного наблюдения и только необходимости периодического цитологического контроля, а не терапии. Своевременное определение ВПЧ-инфицирования и начало лечения необходимы для своевременной профилактики неоплазий. По нашему мнению, тут и есть та самая адекватная точка приложения препарата Гроприносин.

Нами проведено лечение субклинических форм ВПЧ-поражений эпителия у 115 пациенток в возрасте от 26 до 42 лет с нормальной кольпоскопической картиной и ПЦР-регистрацией ВПЧ. В данной группе были выделены типы вирусов: 16 (41%), 18 (25%), 31 (32%), 36 (12%), 51 (11%), –

при этом сочетание 2 типов вирусов у 8 пациенток, 3 – в 6 случаях. Всем женщинам был назначен Гроприносин по 2 таблетки 3 раза в день в течение 20 дней. Прекращение выделения вируса отслеживали через 3, 16 и 12 мес. Кольпоскопия проводилась через 1, 3, 6, 12 мес после лечения. Отмечена элиминация вируса у 111 пациенток, при этом наличие 2 или 3 вирусов существенно не влияло на показатели. Сохранение вирусоносительства отмечали только у 4 пациенток в возрасте 26, 28, 32, 40 лет соответственно. У всех из них за период наблюдения сменился половой партнер, но не в период первого контроля (через 3 мес). В остальных наблюдениях ВПЧ не определялись в течение всего времени контроля. При этом в группу положительной терапии вошли пациентки с носительством как 2, так и 3 вирусов. В группе с сохраненной ВПЧ-инфекцией в 2 наблюдениях осталось носительство всех 3 типов вирусов – 16, 31 и 18-го.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности назначения иммуномодулятора с противовирусной активностью Гропринозина при ранних формах ВПЧ-инфицирования.

Литература/References

1. *Вакцины против папилломавирусной инфекции человека: документ по позиции ВОЗ, октябрь 2014 г. Ежедневный эпидемиологический бюллетень. 2014; 89 (43): 465–92. / Vакцины protiv papillomavirusnoj infekcii cheloveka: dokument po pozicii VOZ, oktyabr' 2014 g. Ezhenedel'nyj epidemiologicheskij byulleten'. 2014; 89 (43): 465–92. [in Russian]*
2. Bosch FX, Broker TR, Forman D et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2013; 31 (5): 1–31.
3. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (8): 849–55.
4. Patel H, Wagner M, Singhal P et al. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 39.
5. Lacey CJ, Woodball SC, Wikstrom A et al. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 (3): 263–70.
6. Bruni L et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report* 2014; 2014: 12–8.
7. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. АД Каприна, ВВ Старинского, ГВ Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИЦП, 2017. / Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoj. M.: MNI OI im. PAGercena – filial FGBU NMICR, 2017. [in Russian]*
8. Westrich JA, Warren CJ, Pye D. Evasion of Host Immune Defenses by Human Papillomavirus. *Virus Res* 2017; 231: 21–33. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.023
9. Den Boon JA, Pye D, Wang SS et al. Molecular transitions from papillomavirus infection to cervical precancer and cancer: Role of stromal estrogen receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E3255–3264.
10. Huibregtse JM, Scheffner M, Howley PM. A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18. *EMBO J* 1991; 10: 4129–35.
11. Heber C, Beglin M, Laimins LA. Human papillomavirus E6 proteins mediate resistance to interferon-induced growth arrest through inhibition of p53 acetylation. *J Virol* 2007; 81: 12740–7. DOI: 10.1128/JVI.00987-07
12. *Стерн П.Л., Китченер Г.С. Пер с англ. Под общ. ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. Вакцина для профилактики РШМ. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / Stern PL, Kitchener GS. Per s angl. Pod obshch. red. GT Subib, VN Prilepskoj. Vакцина dlya profilaktiki RShM. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]*
13. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L et al. Natural history of cervicovaginal HPV infections in young women. *NEJM* 1998; 338: 423–8.
14. Andersen AS, Koldjaer Solling AS, Ovesen T et al. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2014; 134 (12): 2755–63.
15. Disaia PJ, Creasman WT. Клиническая онкогинекология. Пер. с англ. Под ред. Е.Г. Новиковой. М.: Рид Элсивер, 2011. Т. 1. / Disaia PJ,

- Creasman WT. Klinicheskaya onkoginekologiya. Per. s angl. Pod red. E.G.Novikovo. M.: Rid Elsvier; 2011. T. 1. [in Russian]
16. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. Гинекология. 2004; 6 (4): 174–80. / Kiselev VI, Ashrafyan LA, Kiselev OI. Etiologicheskaya rol' virusa papillomy cheloveka v razvitii raka shei ki matki: geneticheskie i patogene ticheskie mekhanizmy, vozmozhnosti terapii i profilaktiki. Gynecology. 2004; 6 (4): 174–80. [in Russian]
 17. Tavares-Murta BM, de Resende AD, Cunha FQ, Murta EF. Local profile of cytokines and nitric oxide in patients with bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 138: 93–9.
 18. Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. Virology 2009; 384 (2): 410–4. DOI: 10.1016/j.virol.2008.10.004
 19. Xiao Yang, Yanxiang Cheng, Chunsong Li. The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: a review. Signal Transduction and Targeted Therapy 2017; 2: e17055. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.55
 20. Nees M, Geoghegan JM, Hyman T et al. Papillomavirus type 16 oncogenes downregulate expression of interferon-responsive genes and upregulate proliferation-associated and NF-kappaB-responsive genes in cervical keratinocytes. J Virol 2001; 75: 4283–96.
 21. Yang X, Lu L. Expression of HPV-16 E6 protein and p53 inactivation increases the uterine cervical cancer invasion. Drug Res (Stuttg) 2015; 65: 70–3.
 22. Hong S, Laimonis A, Laimins. Manipulation of the innate immune response by human papillomaviruses. Sbiyuan Virus Res 2017; 231: 34–40. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.11.004
 23. Niebler M, Qian X, Hofer D et al. Post-translational control of IL-1 β via the human papillomavirus type 16 E6 oncoprotein: a novel mechanism of innate immune escape mediated by the E3-ubiquitin ligase E6-AP and p53. PLoS Pathog 2013; 9: e1003536. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003536
 24. Dionne KR, Zhuang Y, Leser JS et al. Daxx upregulation within the cytoplasm of reovirus-infected cells is mediated by interferon and contributes to apoptosis. J Virol 2013; 87: 3447–60.
 25. Cicchini L, Westrich JA, Xu T et al. Suppression of Antitumor Immune Responses by Human Papillomavirus through Epigenetic Downregulation of CXCL14. MBio 2016; 7: e00270–16. DOI: 10.1128/mBio.00270-16
 26. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature 2008; 454: 436–44.
 27. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. Immunity 2011; 34: 637–50.
 28. Godfrey JL, Roostan M, Moroz YS et al. Isolated Toll-like receptor transmembrane domains are capable of oligomerization. PLoS One 2012; 7: e48875.
 29. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. Science 2010; 327: 291–5.
 30. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. Int Immunol 2005; 17: 1–14.
 31. Ravishankar RM, Gob KL, Leow AH et al. Polymorphisms at Locus 4p14 of Toll-Like Receptors TLR-1 and TLR-10 Confer Susceptibility to Gastric Carcinoma in Helicobacter pylori Infection. PLoS One 2015; 10: e0141865.
 32. Xiao J, Guo Q, Wang X et al. Study on the expression and signification of TLR4/NO pathway in cervical tumorigenesis with high risk HPV infection. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2015; 50: 41–7.
 33. Rabbola P, Vaisanen-Tommiska M, Tuomikoski P et al. Cervical nitric oxide release and persistence of high-risk human papillomavirus in women. Int J Cancer 2011; 128: 2933–7.
 34. Daud II, Scott ME, Ma Y et al. Association between toll-like receptor expression and human papillomavirus type 16 persistence. Int J Cancer 2011; 128: 879–86.
 35. Hasimu A, Ge L, Li QZ et al. Expressions of Toll-like receptors 3, 4, 7, and 9 in cervical lesions and their correlation with HPV16 infection in Uighur women. Chin J Cancer 2011; 30: 344–50.
 36. Yu L, Wang L, Li M et al. Expression of toll-like receptor 4 is down-regulated during progression of cervical neoplasia. Cancer Immunol Immunother 2010; 59: 1021–8.
 37. Yanxiang Cheng GC, Wang X, Huang Y et al. TLR4 may accelerate hypoxia reaction to promote the occurrence and progress of cervical lesions by infected pathogenic microorganisms other than HPV. J Cancer Ther 2013; 4: 549–53.
 38. Fiedler M, Muller-Holzner E, Viertler HP et al. High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies. FASEB J 2004; 18 (10): 1120–2.
 39. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. Science 1990; 248: 76–9.
 40. De Sanjose S et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol 2010; 11: 1048–56.
 41. Majewska A, Lasek W, Janyst M et al. In Vitro inhibition of HHV-1 Replication by inosine pranobex and interferon- α . Acta Pol Pharm 2016; 73 (3): 637–44.
 42. Lasek W, Janyst M, Wohny R et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. Acta Pharm 2015; 65 (2): 171–80.
 43. Tay SK. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. Int J STD AIDS 1996; 7 (4): 276–80.
 44. Забелев АВ, Долматова ОК, Сивоконева ЕН. и др. Результаты кольпоскопического скрининга и опыт применения Изопринозина в лечении папилломавирусных поражений шейки матки. Фарматека. 2005; 3: 72–5. / Zabelev AV, Dolmatova OK, Sivokoneva EN. i dr. Rezul'taty kol'poskopicheskogo skrininga i opyt primeneniya Izoprinozina v lechenii papillomavirusnykh porazhenii shei ki matki. Farmateka. 2005; 3: 72–5. [in Russian]
 45. Потапов ВА, Демченко ТВ, Стрельцова ТР. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности Изопринозина в лечении папилломавирусной инфекции, ассоциированной с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. Репродуктивное здоровье женщин. 2006; 25 (1): 134–5. / Potapov VA, Demchenko TV, Strepcova TR. i dr. Kliniko-laboratornaya ocenka effektivnosti Izoprinozina v lechenii papillomavirusnoj infekcii, associirovannoj s cervikal'noj intraepitelial'noj neoplaziej. Reproductivnoe zdorov'e zhen'scbin. 2006; 25 (1): 134–5. [in Russian]
 46. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. Рус. мед. журн. 2008; 16 (1): 5–9. / Prilepskaya V.N., Rogovskaya SI. Vozmozhnosti Izoprinozina v lechenii bronicheskikh cervicitov i vaginitov. Rus. med. zhurn. 2008; 16 (1): 5–9. [in Russian]
 47. Линаск Л.И., Григорьева Е.Е. Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин. Рус. мед. журн. 2008; 16 (19): 1221. / Linask LI, Grigor'eva EE. Opyt primeneniya Izoprinozina pri zabolevaniyab shei ki matki na fone papillomavirusnoj infekcii u podrostkov i molodykh zbenscbin. Rus. med. zhurn. 2008; 16 (19): 1221. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тихомиров Александр Леонидович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».

E-mail: tikhomiroval@yandex.ru

Сарсания Светлана Иноровна – врач акушер-гинеколог клиники «Санта-Мария»

Филатова Гульнара Ахматовна – канд. мед. наук, каф. клинической аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Воспалительные заболевания органов малого таза: патогенетические аспекты, диагностика, клиника, лечение (обзор литературы)

Н.А.Буралкина¹, А.С.Каткова¹, Е.Э.Арутюнова¹, В.Е.Жорова², З.К.Батырова¹, Г.А.Власова¹

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉natalyaburalkina@yandex.ru

В статье рассматриваются современные представления о патогенетических механизмах воспалительных заболеваний органов малого таза, а также подходы в диагностике и лечении с позиции возможности использования препарата Нимесил в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, эндометрит, сальпингоофорит, болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, Нимесил, простагландины, тазовая боль.

Для цитирования: Буралкина Н.А., Каткова А.С., Арутюнова Е.Э. и др. Воспалительные заболевания органов малого таза: патогенетические аспекты, диагностика, клиника, лечение (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (3): 12–15. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.12-15

Review

Inflammatory diseases of the pelvic organs: pathogenetic aspects, diagnosis, clinic, treatment (review)

N.A.Buralkina¹, A.S.Katkova¹, E.E.Arutyunova¹, V.E.Zhorova², Z.K.Batyrova¹, G.A.Vlasova¹

¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

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

✉natalyaburalkina@yandex.ru

Abstract

The article deals with modern concepts of pathogenetic mechanisms of inflammatory diseases of the pelvic organs, as well as approaches to diagnosis and treatment from the perspective of the possibility of using Nimesil as part of complex therapy.

Key words: inflammatory diseases of the pelvic organs, endometritis, salpingoophoritis, pain syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Nimesil, prostaglandins, pelvic pain.

For citation: Buralkina N.A., Katkova A.S., Arutyunova E.E. et al. Inflammatory diseases of the pelvic organs: pathogenetic aspects, diagnosis, clinic, treatment (review). Gynecology. 2018; 20 (3): 12–15. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.12-15

Актуальность

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) продолжают оставаться наиболее широко распространенной патологией, диагностируемой у женщин, как причина разнообразных репродуктивных нарушений. В России, к примеру, пациентки с ВЗОМТ составляют 60–65% амбулаторных гинекологических больных и до 30% – госпитализированных [1]. Однако, к большому сожалению, специалисты все чаще сталкиваются с затруднениями в своевременной диагностике ВЗОМТ в связи с частым отсутствием симптомов и разнообразием клинической картины, что ведет к несвоевременному и неадекватному выбору лечебной тактики.

Общепризнанным является факт, что пусковым механизмом в развитии ВЗОМТ служит воздействие микробного фактора, при этом развитие воспалительного процесса, а также особенности его течения и исход определяются не только самим инфектом, но и состоянием макроорганизма, а также условиями внешней среды. Доказано, что ВЗОМТ у женщин все чаще приобретают полимикробную этиологию, включая не только возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*), но и условно-патогенные микроорганизмы [2].

Так, некоторые исследователи указывают на значимую роль групп аэробных грамположительных бактерий родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*. Одной из многих сложностей остается рост частоты стертых форм заболевания с отсутствием классической клинической симптоматики и/или атипичное течение на фоне высокого риска наличия антибио-

тикорезистентных штаммов. В свою очередь, лечение, начатое с опозданием всего лишь на несколько дней, существенно повышает риск осложнений [3]. Так, по данным ряда исследований, причиной развития трубного бесплодия в 55–85% случаев является отсутствие своевременной терапии ВЗОМТ. У женщин с наличием ВЗОМТ в анамнезе риск развития внематочной беременности повышается в 7–10 раз.

С биологической точки зрения воспаление – это процесс защитно-приспособительного характера, направленный на уничтожение агента, вызвавшего повреждение, и восстановление поврежденной ткани; с клинических позиций – это болезнь, характеризующаяся местными и общими проявлениями. Морфологические изменения при воспалительном процессе складываются из 3 взаимосвязанных фазовых компонентов: алытерации, экссудации и пролиферации. При воспалении наблюдается повреждение ткани с выбросом биологически активных веществ – медиаторов воспаления. К клеточным медиаторам воспаления относят группу веществ, которые образуют клетки, принимающие участие в развитии воспаления, – полиморфно-ядерные лейкоциты, в основном нейтрофилы и базофилы, которые являются источником высокоактивных лизосомальных гидролаз, клеточных белков, простагландинов, лейкотриенов, интерлейкинов, биогенных аминов [4, 5]. Биосинтез простагландинов осуществляется в клетках различных тканей под действием циклооксигеназы (ЦОГ) и конечной простагландинсинтазы. Существует два типа ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Считается, что ЦОГ-1 определяет базальный уровень простагландинов, а ЦОГ-2 запускает синтез простагландинов при стимуляции (например, при воспалении).

Обнаружено несколько простагландин Е-синтаз. Простагландин Е₂ образуется простагландин Е-синтазой из простагландина Н₂. Считается, что микросомальная простагландин Е-синтаза-1 является ключевой формой фермента, синтезирующего простагландин Е₂. Также обнаружен белок – переносчик простагландина (PGT, SLCO2A1), который опосредует клеточный захват простагландинов.

Кроме того, простагландины способны влиять на активность фермента аденилциклазы, регулирующего содержание в клетке циклический аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ). Поскольку гормональная регуляция осуществляется с участием цАМФ, один из возможных механизмов действия простагландинов заключается в коррективке (усилении или ослаблении) действия гормонов путем влияния на биосинтез цАМФ. Простагландины не являются медиаторами боли. Однако они повышают чувствительность ноцицептивных рецепторов (сенсibilизируют их) к медиаторам боли, которыми считаются гистамин и брадикинин [6, 7].

Также цитокиновая активность в очагах воспаления непосредственно оказывает влияние на гонадотропную функцию гипофиза, что приводит к нарушению продукции гонадотропных гормонов, дисфункции в выработке стероидных гормонов яичниками, нарушению овуляции. Известно, что наиболее частое последствие хронического сальпингоофорита – абсолютная или относительная прогестероновая недостаточность. Хроническая ановуляция, являющаяся следствием ВЗОМТ, и сопутствующий сальпингит создают серьезный риск развития злокачественных новообразований яичников. В настоящее время именно хроническое воспаление маточных труб расценивается как основной фактор риска рака яичников [8].

Термин ВЗОМТ объединяет целый спектр воспалительных заболеваний верхнего отдела женского репродуктивного тракта и обычно считается результатом восходящей инфекции из эндоцервикса, которая может привести к развитию эндометрита, сальпингита, параметрита, оофорита, tuboовариальных абсцессов и пельвиоперитонита [9, 10].

Основной жалобой пациенток, обращающихся к специалисту, чаще всего остаются болевые ощущения различной степени интенсивности в области нижних отделов живота или поясницы, нарушения менструального цикла в виде обильных длительных кровяных выделений из половых путей, дизурические явления.

При гинекологическом осмотре могут выявляться болевые ощущения при смещении шейки матки, пальпации матки с ее размягчением и/или боль по ходу придатков матки. При формировании пиосальпинкса, пиовара, tuboовариальных абсцессов в области придатков матки или кзади от нее могут определяться неподвижные, объемные, болезненные образования без четких контуров, неравномерной консистенции, нередко составляющие единый конгломерат с телом матки. Обращают на себя внимание выделения различной степени интенсивности – от слизистогнойных до сукровично-кровяных с неприятным запахом.

В клиническом анализе крови выявляются лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка, диспротеинемия. В анализе мочи возможны повышение содержания белка, лейкоцитурия, бактериурия, что связано с поражением уретры и мочевого пузыря.

При бактериоскопии мазков из влагалища и цервикального канала характерны повышение числа лейкоцитов, наличие кокковой флоры, гонококков, трихомонад, псевдомоний и спор дрожжеподобного гриба. Точные результаты дает микробиологическое исследование содержимого маточных труб и брюшной полости, полученное при лапароскопии, лапаротомии или пункции.

Ультразвуковое исследование органов малого таза позволяет не просто заподозрить инфекционный процесс в малом тазу при обнаружении усиления кровотока в области маточных труб по результатам доплерометрии, но и уточнить форму ВЗОМТ, визуализируя увеличение размеров тела матки, нечеткость границы между эндометрием и миометрием, изменение эхогенности последнего (чередование участков повышения и понижения эхоплотности), рас-

ширение полости матки с гипоехогенным содержимым и мелкодисперсной взвесью (гной), а при соответствующем анамнезе – наличие внутриматочного контрацептива или остатков плодного яйца при эндометрите и/или расширении маточных труб, свободной жидкости в малом тазу (воспалительный экссудат), притом диагностическая ценность метода повышается при сформировавшихся воспалительных tuboовариальных образованиях неправильной формы с нечеткими контурами и неоднородной эхоструктурой. Объем, характеристики и расположение свободной жидкости в малом тазу могут свидетельствовать о разрыве гнойного образования придатков матки.

В диагностике острых форм ВЗОМТ наиболее информативна лапароскопия. Она позволяет определить воспалительный процесс матки и придатков, его выраженность и распространенность, провести дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся картиной острого живота, для определения правильной тактики. Пиосальпинкс визуализируется как ретортообразное утолщение трубы в ампулярном отделе, стенки трубы утолщены, отечны, уплотнены, фимбриальный отдел запаен, в просвете гной. Пиовар выглядит как объемное образование яичника с гнойной полостью, имеющей плотную капсулу и наложение фибрина. При формировании tuboовариального абсцесса образуются обширные спайки между трубой, яичником, маткой, петлями кишечника, стенкой таза (см. рисунок). Для окончательной верификации диагноза требуется гистологическое исследование биоптата пораженной зоны.

Однако несвоевременное и/или нерациональное лечение, так же как снижение реактивности организма, свойства возбудителя в том числе и высокая его резистентность к антибактериальным препаратам, приводят к хронизации воспалительного процесса.

Длительное повреждение тканей репродуктивных органов ведет к дистрофическим изменениям, из-за сужения просвета кровеносных сосудов нарушается микроциркуляция, в результате чего снижается синтез половых стероидных гормонов, что проявляется нарушениями менструальной функции, бесплодием. Следствием перенесенного острого или подострого воспаления придатков матки становится спаечный процесс в малом тазу между трубой, яичником, маткой, стенкой таза, мочевым пузырем, сальником и петлями кишечника. Заболевание приобретает затяжное течение с периодическими обострениями. Постоянные тупые ноющие боли в нижних отделах живота различной интенсивности с иррадиацией в поясницу, прямую кишку, бедро, т.е. по ходу тазовых сплетений, сексуальные расстройства – снижение либидо, диспареуния – сопровождаются психоэмоциональными (раздражительность, нервозность, бессонница, депрессивные состояния) и вегетативными нарушениями и значимо снижают качество жизни.

В связи с описанным выше не вызывает сомнения важность своевременно начатого лечения. В ряде исследований доказано: чем раньше установлен диагноз и начата терапия ВЗОМТ антибактериальными препаратами, тем ниже частота развития осложнений. В большинстве случаев ВЗОМТ лечение может осуществляться амбулаторно, поскольку примерно в 60% случаев наблюдается субклиническое течение заболевания, в 36% – легкое или среднетяжелое и лишь в 4% – тяжелое. Основаниями для госпитализации женщин с ВЗОМТ являются: невозможность исключения острой хирургической патологии (например, острый аппендицит), беременность, отсутствие эффекта от пероральной антибактериальной терапии или неспособность пациентки соблюдать или переносить амбулаторный пероральный режим терапии, тяжелая форма заболевания, тошнота, рвота, высокая лихорадка, tuboовариальный абсцесс. Решение о хирургическом лечении необходимо рассматривать при тяжелом состоянии больной, а также при диагностировании абсцесса в малом тазу. Спектр действия антибактериальных препаратов при лечении ВЗОМТ должен включать большинство потенциальных возбудителей и прежде всего *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, грамположительные кокки, облигатные анаэробы. Схемы антибактериальной терапии ВЗОМТ многообразны, но необходимо отметить, что число контролируемых исследований, направленных на оценку

эффективности различных схем, недостаточно. Рекомендации по режимам антибактериальной терапии ВЗОМТ варьируют в зависимости от страны по причине того, что не все препараты, используемые в международной практике, согласно американским и европейским рекомендациям, доступны или широко распространены в России и других странах. Однако основные принципы выбора антибактериальной терапии одинаковы: широкий спектр действия (гонококки, хламидии, аэробная и анаэробная микрофлора и др.); безопасность применения с минимальными нежелательными лекарственными реакциями; разрешение для приема в период беременности и лактации; предпочтение в отношении препаратов с меньшей кратностью приема, а также с возможностью монотерапии; необходимость создания высоких концентраций в тканях репродуктивных органов; эффективность препаратов должна быть подтверждена в контролируемых исследованиях. Также с целью осуществления ступенчатой терапии желательно выбирать препараты, имеющие как парентеральную, так и пероральную формы выпуска.

Алгоритм лечения ВЗОМТ должен учитывать все звенья патогенеза заболевания. Механизмы патогенного воздействия инфекционных агентов на репродуктивную функцию женщин многообразны. В силу того, что практически ни одно лекарственное средство не активно против всех возбудителей ВЗОМТ, выбор антибактериальных препаратов в таких случаях сегодня основан на комбинированном применении антибиотиков с целью обеспечения перекрытия спектра основных, в том числе устойчивых возбудителей.

Целесообразно использовать в практике схемы, предложенные рекомендациями CDC 2015 г. по лечению ВЗОМТ, основанные на принципах доказательной медицины, с учетом доступности этих препаратов в России [11].

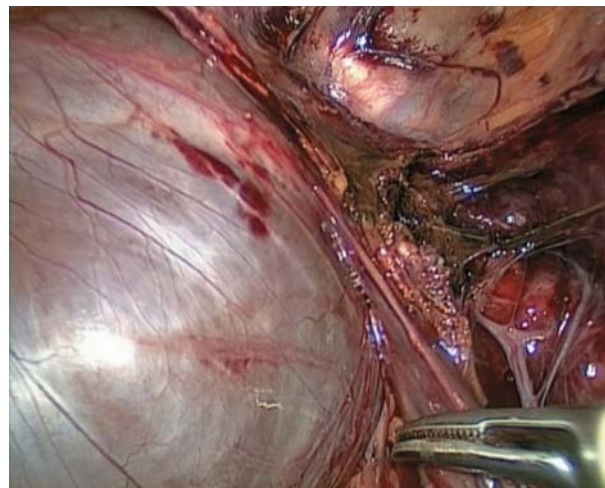
Режимы для стационарного лечения: цефокситин 2 г внутривенно 4 раза в день или цефотетан 2 г внутривенно 2 раза в день + доксициклин 100 мг внутрь или внутривенно каждые 12 ч, затем доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в день до 14 дней + метронидазол 400 мг внутрь 2 раза в день до 14 дней; клиндамицин 900 мг внутривенно 3 раза в день + гентамицин 2 мг/кг внутривенно, затем 1,5 мг/кг 3 раза в день или 3–5 мг/кг каждые 24 ч, затем клиндамицин 450 мг 4 раза в день до 14 дней или доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в день до 14 дней + метронидазол 400 мг внутрь 2 раза в день до 14 дней.

Режимы для амбулаторного лечения: цефтриаксон 500 мг внутримышечно 1 раз в день или цефокситин 2 г внутримышечно 1 раз с пробенецидом 1 г внутрь + доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в день 14 дней + метронидазол 400 мг внутрь 2 раза в день 14 дней; офлоксацин 400 мг внутрь 2 раза в день или левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в день + метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в день 10–14 дней.

Альтернативные режимы: офлоксацин 400 мг внутривенно 2 раза в день 14 дней + метронидазол 500 мг внутривенно 3 раза в день 14 дней; ципрофлоксацин 500 мг внутривенно 2 раза в день 14 дней + доксициклин 100 мг внутрь или внутривенно 2 раза в день + метронидазол 500 мг внутривенно 3 раза в день 14 дней; цефтриаксон 500 мг внутримышечно 1 раз в день + азитромицин 1 г внутрь в 1 и 8-й день; моксифлоксацин 400 мг 1 раз в день 14 дней.

В процессе лечения необходимы тщательный контроль эффективности и своевременное принятие решения о смене антибактериального препарата. Это следует делать при отсутствии эффекта в течение 2–3 сут или еще раньше при утяжелении состояния, развитии нежелательных лекарственных реакций у пациентки. Также в случае отсутствия признаков клинического улучшения в течение 72 ч от начала лечения требуются уточнение диагноза (возможно, необходимо хирургическое вмешательство) и переход с перорального на парентеральное применение препаратов. Как и при других инфекциях, антибиотики необходимо назначать в адекватных дозировках. Большинство авторов считают, что независимо от вида антимикробной терапии (парентеральная, ступенчатая или пероральная) общая ее продолжительность должна составлять 14 дней. Возможно, такая длительность необходима для проведения полной эрадикации возбудителей с целью

Сактосальпинкс слева.



Пациентка С., проходила лечение в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» в июне 2018 г. Жалобы: периодические боли внизу живота. Клинический и биохимический анализы крови в референсных пределах. Заключение магнитно-резонансной томографии: МР-картина последствий двустороннего сальпингофорита с признаками спаечного процесса в полости таза. Левосторонний гидросальпинкс с признаками кистозного расширения фимбриального отдела маточной трубы. Выполнено оперативное вмешательство в объеме: открытая лапароскопия, адгезиолизис, тубэктомия слева. Послеоперационный период протекал без особенностей, проведен курс антибактериальной терапии в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение гинеколога по месту жительства.

предотвращения рецидивов и осложнений в дальнейшем, однако данных по отдаленной эффективности различных режимов терапии практически нет.

Учитывая тот факт, что течение ВЗОМТ сопровождается болевым синдромом, в комплекс терапии включают НПВП [12]. Периферический механизм действия данной группы препаратов обеспечивается подавлением активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты, конечными продуктами которого являются простагландины. Они, блокируя ЦОГ, препятствуют развитию воспалительного процесса либо способствуют снижению интенсивности болевых ощущений, которые, являясь мощным стрессовым фактором, приводят к сверхраздражению лимбико-ретикулярных структур. Блокируя синтез простагландинов, НПВП действуют на основной механизм возникновения боли.

Согласно данным зарубежного исследования, у крыс женского пола ненаркотические анальгетики: диклофенак натрия, индометацин, напроксен, нимесулид, кеторолак и целебрекс – дают более выраженный и продолжительный анальгетический эффект, чем у самцов. Это может быть связано с более медленной элиминацией лекарств из женского организма. Печень самки характеризуется более низким содержанием цитохрома P450 и менее выраженной активностью амидопирин-N-, индометацин-O- и напроксен-O-деметилазы. Никаких связанных с полом различий в фармакодинамике не наблюдалось для мелоксикама и эторикоксиба, бензофуракаина, амисона, ацетилсалициловой кислоты, которые являются субстратами преимущественно для CYP3A [13].

В лечении 400 пациентов в возрасте от 18 до 71 года (многоцентровое исследование) были оценены клиническая эффективность и переносимость нимесулида при лечении аднексита – 72 пациента, цервицита – 78, эндометрита – 18, миометрита – 22 и комбинированных расстройств – 210. Всех больных лечили нимесулидом в гранулированной форме по 100 мг дважды в день в среднем 19,5 дня. Терапия дала хорошие результаты при всех видах заболеваний, при этом наблюдалось значительное снижение выраженности симптомов. Препарат хорошо переносился [14].

Механизм действия Нимесила связан с преимущественным ингибированием образования ЦОГ-2 и других воспалительных медиаторов, продуцирование которых контроли-

руется стимуляцией 3,5'-цАМФ. Нимесил является многофакторным препаратом для борьбы с воспалением и болью, имеет относительно низкое проявление побочных эффектов желудочно-кишечного тракта по сравнению с другими представителями НПВП. Данный факт обусловлен его низкой склонностью к ингибированию физиологически значимого ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Таким образом, применение НПВП (Нимесил) является патогенетически обоснованной и эффективной фармакотерапией в комплексном лечении у пациенток с ВЗОМТ.

Литература/References

1. Серов В.Н., Тихомиров А.Л. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов. Методическое пособие. М., 2002. / Serov V.N., Tikhomirov A.L. *Sovremennye principy terapii vospalitel'nykh zabolevaniy zhen'skikh polovykh organov. Metodicheskoe posobie.* M., 2002. [in Russian]
2. Шуршалина А.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2012; 14 (2): 32–5. / Shursbalina A.V. *Optimizatsiya taktiki vedeniya pacientok s vospalitel'nyimi zabolevaniyami organov malogo taza.* Gynecology. 2012; 14 (2): 32–5. [in Russian]
3. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. РМЖ. 2011; 19 (1). / Serov V.N., Dubnickaya L.V., Tyutyunik V.L. *Vospalitel'nye zabolevaniya organov malogo taza: diagnosticheskie kriterii i principy lecheniya.* RMZh. 2011; 19 (1). [in Russian]
4. Серов В.Н., Тихомиров А.Л. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов. Методическое пособие. М., 2002. / Serov V.N., Tikhomirov A.L. *Sovremennye principy terapii vospalitel'nykh zabolevaniy zhen'skikh polovykh organov. Metodicheskoe posobie.* M., 2002. [in Russian]
5. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии. Под ред. Г.М.Савельевой. М.: МИА, 2006; с. 487–501. / *Spravochnik po akusherstvu, ginekologii i perinatologii.* Pod red. G.M.Savel'evoy. M.: MIA, 2006; s. 487–501. [in Russian]
6. Марков Х.М. Простагландины. Успехи физиологических наук. 1970; 1 (4). / Markov H.M. *Prostaglandiny. Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 1970; 1 (4). [in Russian]
7. Prostaglandins. NY, 1971 (*Annals of the New York Academy of sciences*, v. 180); *The prostaglandins. Progress in research*, ed. M.M.Karim, Oxf. – Lancaster, 1972.
8. Малышева Л.И., Шарипова Р.И., Гафарова Е.А. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Казань, 2016. / Mal'seva L.I., Sharipova R.I., Gafarova E.A. *Lechenie vospalitel'nykh zabolevaniy organov malogo taza u zhen'shchin.* Kazan', 2016. [in Russian]
9. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для практических врачей. Под ред. В.И.Кулакова, В.Н.Серова. М.: Литтерра, 2005; с. 724–7. / *Ratsional'naya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii. Rukovodstvo dlya prakticheskikh vrachej.* Pod red. V.I.Kulakova, V.N.Serova. M.: Litterra, 2005; s. 724–7. [in Russian]
10. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. РМЖ. 2011; 1: 46. / Serov V.N., Dubnickaya L.V., Tyutyunik V.L. *Vospalitel'nye zabolevaniya organov malogo taza: diagnosticheskie kriterii i principy lecheniya.* RMZh. 2011; 1: 46. [in Russian]
11. Прилепская В.Н., Сехин С.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и тактика ведения больных. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2015; 4: 101–6. / Prilepskaya V.N., Sekhin S.V. *Vospalitel'nye zabolevaniya organov malogo taza: diagnostika i takтика vedeniya bol'nykh.* Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2015; 4: 101–6. [in Russian]
12. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих. 4-е изд., перераб. и доп. М., 2014. / *Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya.* Pod red. V.N.Serova, G.T.Sukhib. 4-e izd., pererab. i dop. M., 2014. [in Russian]
13. Volosbcbuk NI, Pentiuk AA, Durnev AD. Sex-related differences in the antinociceptive effect of some non-narcotic analgetics in rats: the role of biotransformation. *Klin Farmakol* 2005; 68 (4): 56–9.
14. Chiantera A, Tesaro R, Di Leo S et al. Nimesulide in the treatment of pelvic inflammatory diseases. A multicentre clinical trial conducted in Campania and Sicily. *Drugs* 1993; 46 (Suppl. 1): 134–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Каткова Анастасия Сергеевна – аспирант 1-го года обучения хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова»

Арутюнова Елена Эдуардовна – ординатор 2-го года обучения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: arutunova92@mail.ru

Жорова Вероника Евгеньевна – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Батырова Залина Кимовна – канд. мед. наук, науч. сотр. 2-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова»

Власова Галина Алексеевна – ординатор 2-го года ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: galinavlasova089@gmail.com

Репродуктивное поведение студентов медицинского вуза: реалии контрацептивного выбора

T.A.Обоскалова[✉], О.В.Прохорова

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

[✉]oboskalova.tat@yandex.ru

Представления общества об использовании гормональных препаратов для предохранения от нежелательной беременности имеют черты глубоко укоренившейся поведенческой и социальной стигматизации. Мифы и суеверия являются серьезным препятствием для успешного применения контрацепции вообще и гормональной контрацепции в частности. Уровень контрацептивной грамотности студентов медицинских вузов может рассматриваться как индикатор информированности студенческой молодежи в целом и является залогом правильного репродуктивного поведения студентов-медиков.

Цель исследования – оценка уровня знаний студентов-медиков и их отношения к современным методам контрацепции, включая гормональные средства.

Материалы и методы. Анализ анкет 117 студентов IV и VI курсов лечебно-профилактического и педиатрического факультетов ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург. Анкета включала 25 вопросов. Средний возраст опрошенных составил 22,6±0,7 года; 1-ю группу составили 86 девушек, 2-ю группу – 31 юноша.

Результаты. Создать семью мечтают 74,2% девушек и 89,5% юношей, однако 6,4% девушек и 9,4% юношей не планируют иметь детей. 70,9% юношей положительно относятся к гражданскому браку, в то время как 63,9% девушек не допускают даже мысли о подобном варианте взаимоотношений. При наступлении незапланированной беременности 50% девушек и 54,8% студентов-юношей отметили, что исключают вариант прерывания беременности. Самым популярным методом контрацепции у 100% юношей и 63% девушек являются презервативы. 33 (38,4%) девушки предпочитают применять противозачаточные таблетки. При выборе метода контрацепции решающим фактором у всех опрошенных были надежность метода, отсутствие побочных эффектов (100% женщин и 87,1% мужчин), а также доступность метода (более 90% в обеих группах); $p>0,05$. Однако среди опрошенных 53 (61,6%) девушки не используют гормональную контрацепцию по различным причинам: 34 (64,1%) боятся возможных осложнений, 14 (26,4%) предпочитают более традиционные методы, 5 (9,4%) планируют беременность. Лишь 9,7% студентов-медиков обращаются к врачу по поводу своего контрацептивного поведения.

Заключение. Три четверти юношей лояльны в отношении гражданского брака, такое же число девушек имеют негативное мнение по этому вопросу. Только 1/2 студентов обоих полов готовы к вынашиванию беременности в случае ее незапланированного наступления. Гормональную контрацепцию как самую надежную используют только 38,4% девушек. Подавляющее большинство опасаются использования этого метода, что может быть связано с недостаточной информированностью. Низкая осведомленность студентов медицинского вуза о целесообразности и клинических особенностях применения различных видов гормональных контрацептивов диктует необходимость систематического предоставления своевременной, точной и актуальной информации о методах планирования семьи в данной социальной группе с первых курсов обучения.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, студенты-медики.

Для цитирования: Обоскалова Т.А., Прохорова О.В. Репродуктивное поведение студентов медицинского вуза: реалии контрацептивного выбора. Гинекология. 2018; 20 (3): 16–20. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.16-20

Article

Reproductive behavior of medical students: realities of contraceptive choice

T.A.Oboskalova[✉], O.V.Prohorova

Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 620028, Russian Federation, Yekaterinburg, ul. Repina, d. 3

[✉]oboskalova.tat@yandex.ru

Abstract

Representations of the society about the use of hormonal drugs for protection from unwanted pregnancy have the features of a deeply rooted behavioral and social stigmatization. Myths and superstitions are serious an obstacle to the successful use of contraception in general and hormonal contraception in particular. The level of contraceptive literacy of students medical universities can be considered as an indicator of awareness students as a whole and is a guarantee of correct reproductive behavior of medical students.

The purpose of the study is to assess the level of knowledge of medical students and their attitudes towards modern methods of contraception, including hormonal drugs.

Materials and methods. The analysis of questionnaires 117 students of the IV and VI courses of medical-prophylactic and pediatric faculties of Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg.

The questionnaire included 25 questions. The average age of the respondents was 22.6±0.7 years. 1st group consisted of 86 girls, the 2nd group of 31 boys.

Results. 74.2% of girls and 89.5% of boys dream of creating a family, but 6.4% girls and 9.4% do not plan to have children. 70.9% of young people are for civil marriage, while 63.9% of girls do not even think about such a variant of the relationship. At the onset of an unplanned pregnancy, 50% of girls and 54.8% of young students noted that they exclude the option of interruption pregnancy. The most popular method of contraception in 100% of young men is 63% of girls are condoms. 33 (38.4%) of girls prefer to use contraceptives pills. When choosing a method of contraception, the decisive factor in all respondents was the reliability of the method, the absence of side effects (100% of women and 87.1% men), as well as the availability of the method (more than 90% in both groups); $p>0.05$. but among the interviewed 53 (61.6%) girls do not use hormonal contraception for various reasons: 34 (64.1%) are afraid of possible complications, 14 (26.4%) prefer more traditional methods, 5 (9.4%) plan a pregnancy. Only 9.7% of medical students turn to a doctor about their contraceptive behavior.

The conclusion. Three-quarters of young men are loyal with regard to civil marriage, the same the number of girls have a negative opinion on this issue. Only half students of both sexes are ready to bear pregnancy in the event of unplanned offense. Hormonal contraception, as the most reliable only 38.4% of girls use it. The overwhelming majority fears the use of this method, which may be due to lack of awareness. Low awareness of medical university students about the feasibility and clinical features of the use of various types of hormonal contraceptives dictate need for systematic provision of timely, accurate and relevant information on family planning methods in this social group from the first courses learning.

Key words: combined oral contraceptives, medical students.

For citation: Oboskalova T.A., Prohorova O.V. Reproductive behavior of medical students: realities of contraceptive choice. Gynecology. 2018; 20 (3): 16–20. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.16-20

Введение

В настоящее время система планирования семьи не только рассматривается как ключ к решению демографических проблем государства и улучшению здоровья женщин и детей, но также лежит в основе реализации одних из

основных гражданских прав и свобод человека [1]. Благодаря глобальному расширению доступа к достоверной медицинской информации и непрерывному совершенствованию контрацептивных технологий распространенность использования разных современных методов предохране-

ния от нежелательной беременности возросла в большинстве стран мира [2].

Способность женщины начинать успешно использовать современный, высокоэффективный и безопасный метод контрацепции зависит от множества факторов: доступности медицинской помощи, возраста, культурных установок и личностного положения пациентки, а также ее внутренней мотивации к сохранению репродуктивного здоровья. Изменения одного или нескольких из указанных факторов могут рассматриваться как препятствие для правильного использования метода, а значит, и снижать его эффективность [2–4].

Известно, что существует целый ряд причин для неэффективного или неэффективного использования методов контрацепции. Несмотря на то что уровень доходов и доступ к медицинскому обслуживанию являются важными факторами, было доказано, что достоверные знания об эффектах препарата и культурные ценности того или иного национального сообщества значимо влияют на репродуктивное поведение молодых женщин [2, 4, 5].

Информированность об особенностях анатомии и физиологии женского организма, достоверные знания или приблизительная осведомленность о преимуществах, ограничениях или недостатках того или иного способа контрацепции играют принципиальную, а порой и решающую роль в формировании контрацептивной приверженности. Представления общества об использовании гормональных препаратов для предохранения от нежелательной беременности имеют черты глубоко укоренившейся поведенческой и социальной стигматизации. Мифы и суеверия, заблуждения и предрассудки, касающиеся потенциальных рисков и неблагоприятных последствий использования гормональных препаратов, являются серьезным препятствием для успешного применения оральных контрацептивов [5–7].

Основными компонентами для улучшения медицинского обслуживания являются укрепление и оценка профессионального медицинского образования. Репродуктивное здоровье человека рассматривается сегодня учеными всего медицинского сообщества как важнейший элемент здравоохранения, который закономерно должен быть интегрирован в качественное медицинское образование. Студенты-медики как будущие члены профессионального сообщества в скором времени будут транслировать свои профессиональные знания и убеждения пациентам. Уровень медицинской грамотности студентов медицинских вузов, касающийся вопросов использования гормональных препаратов для контрацептивных и терапевтических целей, может рассматриваться как определенный индикатор информированности студенческой молодежи в целом [8].

Существует ряд исследований, свидетельствующих о том, что уровень общей осведомленности студентов-медиков выше среднего по сравнению с широкой общественностью [9–11]. Однако другие работы говорят о том, что существует нехватка данных о знаниях, отношении, восприятии и практике применения современных противозачаточных средств, а также о сексуальном и репродуктивном здоровье, особенно среди студенток университетов [12, 13].

Цель исследования – оценка уровня знаний студентов-медиков по отношению к современным методам контрацепции, включая гормональные средства.

Материалы и методы

Материалы исследования были получены в ходе социологического исследования с применением специально разработанной анонимной анкеты. В апреле 2018 г. было проведено анкетирование учащихся IV и VI курсов лечебно-профилактического и педиатрического факультетов ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор – член-корреспондент РАН О.П.Ковтун), г. Екатеринбург. Опросник включал 25 вопросов или суждений, отражающих самооценку знаний о состоянии своего репродуктивного здоровья, информацию о контрацептивных установках и репродуктивных планах учащихся. Анкетирование проводили с информированного согласия студентов с соблюдением этических норм.

В опросе приняли участие 117 респондентов, гендерное соотношение характеризовалось преобладанием девушек над юношами (73,6% vs 26,4%). Средний возраст опрошенных составил $22,6 \pm 0,7$ года.

Математическая обработка результатов исследования включала использование пакетов программ Microsoft Word и Excel, для непараметрических данных был использован критерий Фишера (уровень значимости полученных показателей был выбран как $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При анализе семейного положения студентов выяснено, что большая часть респондентов холосты (87,1%) или не замужем (69,8%). Создать семью и иметь одного или нескольких детей в дальнейшем планируют 3/4 опрошенных девушек (74,2%) и 89,5% молодых людей ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание, что 6,4% девушек и почти каждый 10-й юноша (9,4%) на вопрос «Планируете ли вы иметь детей?» ответили отрицательно, а 19,4% юношей (т.е. каждый 5-й студент мужского пола) вообще не задумывались над данным вопросом.

Мнение респондентов разного пола об отношении к гражданскому браку оказалось противоположным: 70,9% юношей относятся к данному виду семейных отношений положительно, в то время как 63,9% девушек не допускают даже мысли о подобном варианте взаимоотношений.

Анализ возраста полового дебюта показал, что большая часть опрошенных имели первый половой контакт в возрасте 16–17 лет (58,1% юношей и 74,4% девушек). Начало половой жизни после наступления совершеннолетия чаще встречалось у лиц мужского пола (35,5% против 19,8% у девушек, $p < 0,05$). Ранний половой дебют (от 12 до 15 лет) имели 6,4% юношей и 5,8% девушек, $p > 0,05$.

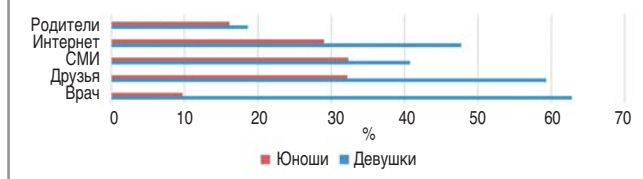
При ответе на вопрос об отношении к незапланированной беременности 50% девушек и 54,8% студентов-юношей отметили, что исключают вариант прерывания беременности. Каждый 3-й студент (29%) и каждая 5-я студентка медицинского вуза (19,8%) допустили для себя возможность медицинского аборта и отметили, что в некоторых ситуациях это единственно приемлемый выбор ($p > 0,05$). Лишь 30,2% девушек и 16,2% юношей в принципе исключили для себя вариант нежелательной беременности, указав, что используют в настоящее время надежные методы контрацепции ($p < 0,05$).

По мнению студенток ФГБОУ ВО УГМУ, чаще всего причиной медицинского аборта у современных россиянок становятся материальные трудности (93%), плохие жилищные условия (74,4%), медицинские (72,1%) и социальные (65,1%) показания для прерывания беременности. При этом молодые люди считают основными причинами для прерывания беременности медицинские (54,8%) и социальные (38,7%) показания, а также материальные трудности (32,2%) и нежелание иметь детей (25,8%). При этом больше 60% как мужчин, так и юных женщин, принявших участие в опросе, отрицательно относятся к искусственному прерыванию беременности, а 1/3 опрошенных вообще затруднились ответить на данный вопрос. Стоит отметить, что ни одна девушка не высказала положительного мнения о процедуре аборта.

74,4% девушек считали, что аборт может быть оправдан только при наличии медицинских показаний, в то время как молодые люди считали плохие материально-бытовые условия более веской причиной для проведения искусственного прерывания беременности (51,6%). Около 10% респондентов обоих полов оправдывают проведение аборта при нежелании иметь ребенка в данный момент.

При ответе на вопросы об известных методах контрацепции было выяснено, что в целом девушки-студентки более осведомлены в данной теме и имеют определенный базовый уровень знаний о всех существующих способах предохранения от нежелательной беременности. Все опрошенные студенты-юноши знали о барьерных методах, гормональной контрацепции, прерванном половом акте и внутриматочных контрацептивах, 7,2% – знали о спермицидах, 1/2 – осведомлены о календарном методе и хирургической стерилизации и 22,6% – о воздержании. Самым

Рис. 1. Источники информации об особенностях применения КОК.



популярным методом контрацепции у юношей стали презервативы – их предпочитают использовать все опрошенные. Среди девушек наиболее популярным видом контрацепции также являлась барьерная контрацепция (63%), 38,4% девушек предпочитают применять противозачаточные таблетки. Несмотря на доказанную низкую эффективность прерванного полового акта как метода контрацепции, его используют 16,1% юношей и 11,6% девушек – студентов медицинского университета.

При выборе метода контрацепции решающими факторами у всех опрошенных были надежность метода, отсутствие побочных эффектов (100% женщин и 87,1% мужчин), а также доступность метода (более 90% в обеих группах); $p > 0,05$.

Около 80% юношей и девушек, участвовавших в опросе, узнают о средствах контрацепции от партнера или партнерши. Девушки предпочитали консультироваться по данному вопросу с врачом (62,8%), сверстниками (59,3%), а также получать информацию из средств массовой информации – СМИ (40,7%) и Интернета (47,7%). Студенты-медики черпали сведения на данную тему в СМИ (32,3%), Интернете (29%) либо слушали советы сверстников (32,2%), а вот к советам врачей прибегали гораздо реже – лишь в 9,7% случаев. Стоит отметить, что всего лишь 16,1% молодых людей и 18,6% девушек узнавали о тех или иных средствах контрацепции от родителей (рис. 1).

В случае задержки менструации у партнерши 100% молодых людей порекомендовали бы девушке сделать тест на беременность и обратиться к гинекологу, 12,9% предпочли бы подождать 1–2 нед до наступления менструации, а 16,1% не стали бы давать советы и предоставили бы партнерше возможность решать данную проблему самой.

При наступлении незапланированной беременности 62,8% опрошенных девушек продолжили бы ее вынашивание, остальная часть студенток провели бы прерывание беременности. Считают нужным обсудить данный вопрос с партнером 72,1% девушек. Лишь 2,3% девушек готовы принять решение единолично.

Для выяснения отношения студентов-медиков к одному из самых эффективных современных методов контрацепции – комбинированным оральным контрацептивам (КОК) – внутри анкеты был сформулирован отдельный блок вопросов. Интересным оказалось то, что 80,6% опрошенных юношей и всего 46,5% девушек ($p < 0,05$) не считают себя «гормонофобами», в то время как 34,9% девушек и 6,4% молодых людей остерегаются использования гормональных препаратов, а 13% мужчин и 19,1% женщин затруднились дать ответ на этот вопрос.

В безопасности приема противозачаточных таблеток были уверены 62,8% девушек и 54,8% молодых людей ($p > 0,05$). Кроме того, 70,9% опрошенных юношей и 80,2% девушек были безоговорочно уверены в надежности данного метода контрацепции ($p > 0,05$).

Следует отметить, что опрошенные девушки оказались более осведомлены о неконтрацептивных положительных эффектах противозачаточных таблеток. Так, 93% девушек знали о возможности уменьшения менструальных болей, 95,3% – о лечении акне, 89,5% отметили вероятность нормализации менструального цикла. Об использовании КОК для терапии синдрома поликистозных яичников были осведомлены 86% студенток, 69,8% считали, что КОК являются средством лечения железодефицитной анемии (ЖДА) при аномальных маточных кровотечениях. Около 30% девушек не знали, что при приеме противозачаточных таблеток снижается риск колоректального рака, рака яичников. Каждая 3-я респондентка (27,9%) считала, что гормональная контрацепция не снижает риск развития рака

Рис. 2. Осведомленность студентов-медиков о положительных неконтрацептивных эффектах КОК.



яичников и фиброзно-кистозной мастопатии, около 20% опрошенных убеждены в отсутствии такого положительного эффекта, как снижение риска рака эндометрия. Юноши оказались наиболее осведомлены о таких положительных неконтрацептивных эффектах КОК, как лечение ЖДА (80,6%), нормализация менструального цикла (51,6%) и лечение синдрома поликистозных яичников (48,3%). 74,3% молодых людей не знают о том, что прием гормональной контрацепции предотвращает развитие рака эндометрия, 61,2% не осведомлены о возможности лечения акне, около 50% не знают о снижении риска развития колоректального рака и профилактике рака яичника, а также о лечении альгодисменореи и снижении риска развития фиброзно-кистозной мастопатии, $p < 0,05$ (рис. 2).

Среди населения нашей страны существует огромное разнообразие мифов и домыслов об особенностях и последствиях приема КОК. С сожалением следует констатировать, что даже среди студентов-медиков нет четкого понимания о безопасности и незначительном количестве побочных эффектов при приеме гормональной контрацепции. Так, почти все юноши-студенты (96,8%) и более 1/2 девушек (56,9%) уверены, что прием гормональных контрацептивов ведет к повышению массы тела ($p < 0,05$); 18,7% девушек и 6,4% юношей считают КОК ненатуральными, а следовательно, опасными. Около 20% опрошенных обоих полов уверены, что гормональная контрацепция может явиться причиной развития рака различной локализации, около 60% респондентов считают опасным прием КОК по причине увеличения риска тромбообразования. Уверены, что прием КОК снижает либидо и половое удовлетворение 74,4% девушек и 96% молодых людей.

Анализ осведомленности студентов о разных контрацептивных режимах и особенностях приема КОК показал, что 88,3% девушек и 64,5% молодых людей ($p < 0,05$) не считают режим приема гормональной контрацепции сложным и невыполнимым. Кроме того, около 60% респондентов обоих полов не стали бы менять гормональные таблетки на препараты с другим составом после нескольких лет приема. Считают возможным подбор КОК даже в том случае, если предыдущие препараты «не подошли» по различным причинам, 64,5% юношей и 79% девушек. Знают, что прием гормональной контрацепции не защищает партнеров от инфекций, передаваемых половым путем, 100% опрошенных. Кроме того, молодые люди и девушки уверены, что лучше систематически принимать КОК, чем прибегать к средствам экстренной контрацепции, так как, по их мнению, данные препараты могут приводить к нарушению менструального цикла (64,5% юношей vs 43% девушек, $p < 0,05$). Большая часть опрошенных отмечают необходимость проведения исследования гормонов сыворотки крови пациентки перед назначением КОК: так считают 83,9% юношей и 60,5% девушек. Не стали бы делать перерыв на несколько месяцев после года приема гормональной контрацепции 63,9% девушек, в то время как 42% юношей-студентов имели обратное мнение. Затруднились в ответе на данный вопрос 29% молодых людей и 21% девушек.

Достаточно сложным для мужской части опрошенных оказался вопрос о возможности применения внутриматочных средств контрацепции у молодых и нерожавших женщин: 32,2% ответили, что это возможно, столько же респондентов имели обратное мнение по данному вопросу, а 35,6% затрудняются ответить на данный вопрос. Не стали бы применять данный вид контрацепции у нерожавших пациенток 75,6% девушек, около 12% опрошенных девушек считали этот вид контрацепции возможным в данной ситуации.

Среди опрошенных девушек 53 (61,6%) не используют гормональную контрацепцию по различным причинам: 34 (64,1%) – боятся возможных осложнений, 14 (26,4%) – предпочитают более традиционные методы, 5 (9,4%) – планируют беременность.

Известно, что одной из основных причин отказа от оральной контрацепции является отсутствие соблюдения режима приема препарата. Молодые девушки часто забывают принимать препарат вовремя или возобновлять его прием через 7 дней после окончания предыдущей упаковки. В контексте повышения комплаентности оральной контрацепции и уменьшения соматических и психовегетативных симптомов предменструального синдрома применение препарата Димиа может быть реальной основой не только для эффективной и безопасной контрацепции, но и для терапии овариальной дисфункции у молодых пациенток.

Дроспиренон как гестагенный компонент препарата Димиа (этинилэстрадиол 20 мкг; дроспиренон 3 мг) (Gedeon Richter Plc.) обладает высоким сродством к минералокортикоидным рецепторам и является антагонистом альдостерона. Контрацептивный режим 24+4 влечет за собой сокращение интервала «pill-free» с 7 до 4 дней. Это означает, что происходит снижение рисков, связанных с непреднамеренным пропуском приема очередной активной таблетки и возникновения нежелательной беременности.

Среди пожеланий к идеальной противозачаточной таблетке наиболее популярными были минимальная доза гормонов, безопасность, высокая эффективность и удобный режим приема – эти варианты выбрали все девушки. Кроме того, более 80% респонденток высказали такие пожелания, как наличие у КОК дополнительных неконтрацептивных эффектов и подходящая стоимость.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о гендерных отличиях в отношении студентов медицинского университета к таким социальным явлениям, как гражданский брак и медицинский аборт. Поддерживают и считают допустимым институт гражданского брака практически 3/4 юношей, такое же количество девушек имеют негативное мнение по этому вопросу. Настораживающим является факт лояльного отношения к прерыванию незапланированной беременности как у юношей, так и у девушек, что усугубляет существующую проблему абортов. Использование студентами обоих полов неадекватных источников информации о методах предохранения от нежелательной беременности (СМИ, Интернет и друзья) ведет к совершенно логичному финалу – лишь 9,7% будущих врачей обращаются к врачу по поводу планирования своего контрацептивного поведения. Это яв-

ляется основной причиной низкого уровня использования эффективных методов контрацепции.

Большая часть студентов-медиков хотели бы, чтобы гормональные препараты обладали положительными неконтрацептивными действиями, но оказались недостаточно информированы о возможностях КОК в свете канцерпревенции (рак яичников, колоректальный рак), о благоприятном влиянии препаратов на течение доброкачественной дисплазии молочных желез. При этом юноши-студенты продемонстрировали достоверно более низкий уровень знаний, касающихся режимов приема КОК, необходимого предшествующего обследования.

Низкая осведомленность студентов медицинского вуза о клинических особенностях применения различных видов гормональных контрацептивов и использование ими зачастую недостаточно эффективных методов конт-

рацепции настойчиво диктуют необходимость систематического предоставления своевременной, точной и актуальной информации о методах планирования семьи данной социальной группе с первых курсов обучения. Именно формирование истинных базовых знаний о методах планирования семьи позволит им не только выбрать правильное контрацептивное поведение для себя, но и эффективно применять эти знания в ходе своей будущей профессиональной деятельности.

Литература/References

1. Rastak L. Correlation between socio-demographic characteristics and contraceptive methods. *Shabrekord Univ Med Sci J* 2005; 7 (2): 21–8.
2. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность. *Акушерство и гинекология*. 2016; 2:108–13.

3. Singh R, Frost J, Jordan B, Wells E. Beyond a prescription: strategies for improving contraceptive care. *Contraception* 2009; 79 (1): 1–4.
4. Hoopes A, Teal S, Akers A. Low acceptability of certain contraceptive methods among young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018; 31 (3): 274–80.
5. Темкина АА. Советы гинекологов о контрацепции и планировании беременности в контексте современной биополитики в России. *Журн. исследований социальной политики*. 2013; 11 (1): 7–24. / Temkina AA. Sovety ginekologov o kontracepcii i planirovanii beremennosti v kontekste sovremennoj biopolitiki v Rossii. *Zhurn. issledovaniy social'noy politiki*. 2013; 11 (1): 7–24. [in Russian]
6. Sangi-Haghpeykar H, Ali N, Posner S, Poindexter AN. Disparities in contraceptive knowledge, attitude and use between Hispanic and non-Hispanic whites. *Contraception* 2006; 74 (2): 125–32.
7. Sweya M, Msuya S, Mabande M, Manongi R. Contraceptive knowledge, sexual behavior, and factors associated with contraceptive use among female undergraduate university students in Kilimanjaro region in Tanzania. *Adolesc Health Med Ther* 2016; 7: 109–15.
8. Войку И.П., Смирнова Г.В. О результатах исследования особенностей поведения студенческой молодежи из многодетных и малодетных семей. *Молодой ученый*. 2015; 3 (83): 604–9. / Vojku IP, Smirnova GV. O rezul'tatah issledovaniya osobennostej povedeniya studencheskoj molodezbi iz mnogodetnyh i malodetnyh semej. *Molodoj uchenyj*. 2015; 3 (83): 604–9. [in Russian]
9. Ehsanpour S, Mobammadifard M, Shabidi S, Nekouyi NS. A comparative study on attitude of contraceptive methods users towards common contraceptive methods. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2010; 15 (1): 363–70.
10. Ritter T, Dore A, McGeechan K. Contraceptive knowledge and attitudes among 14–24-year-olds in New South Wales, Australia. *Austral New Zeal J Publ Health* 2015; 39 (3): 267–9.
11. Giri P, Bangal V, Phalke D. Knowledge and Attitude of Medical Undergraduate, Interns and Postgraduate Students in India Towards Emergency Contraception. *North Americ J Med Scienc* 2013; 5 (1): 37–40.
12. Nsubuga H, Sekandi JN, Sempeera H, Makumbi FE. Contraceptive use, knowledge, attitude, perceptions and sexual behavior among female University students in Uganda: a cross-sectional survey. *BMC Womens Health* 2016; 16: 6.
13. Haynes M, Ryan N, Saleh M. Contraceptive Knowledge Assessment: validity and reliability of a novel contraceptive research tool. *Contraception* 2017; 95 (2): 190–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Обоскалова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru

Прохорова Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: prokhorova-ov@yandex.ru

DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.21-25

Биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы в диагностике гестационных осложнений, ассоциированных с развитием тромбофилии

К.В.Жмеренецкий^{✉1}, И.А.Блощинская¹, С.А.Блощинский²¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 68000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35;²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1» ОАО «Российские железные дороги». 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49

✉zhmerenetsky@list.ru

Микротромбообразование в системе микроциркуляции (МЦ) лежит в основе многих видов акушерской патологии.

Цель исследования – обосновать диагностическое значение изменений основных параметров МЦ в развитии гестационных осложнений, ассоциированных с проявлением тромбофилии.**Материалы и методы.** Использован метод биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы, исследованы основные параметры системы гемостаза у 68 беременных с установленным диагнозом плацентарной недостаточности (ПН), у 24 из них – развитие ПН в связи с тромбофилией; 87 беременных высокого тромбогенного риска с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе.**Результаты.** Установлены характерные изменения МЦ как на клинической стадии ПН, обусловленной тромбофилией, так и до клинических проявлений ПН: нарушения венозного оттока, агрегатное состояние форменных элементов крови.**Выводы.** Метод биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы может быть использован как скрининговый с целью диагностики признаков ПН, связанной с развитием тромбофилии, для последующего назначения антикоагулянтной терапии.**Ключевые слова:** беременность, микроциркуляция, тромбофилия, плацентарная недостаточность.**Для цитирования:** Жмеренецкий К.В., Блощинская И.А., Блощинский С.А. Биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы в диагностике гестационных осложнений, ассоциированных с развитием тромбофилии. Гинекология. 2018; 20 (3): 21–25. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.21-25

Article

Biomicroscopy of vessels of bulbarian conjunctives in diagnostics of gestation complications associated with development of thrombophilia

K.V.Zhmerenetsky^{✉1}, I.A.Bloshchinskaya¹, S.A.Bloshchinskiy²¹Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35;²Road Clinical Hospital at Khabarovsk-1 Station, Russian Railways. 680022, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Voronezhskaya, d. 49

✉zhmerenetsky@list.ru

Microthrombogenesis in the microcirculation system underlies many types of obstetric pathology.

Objective. To substantiate the diagnostic significance of changes in the main parameters of microcirculation in the development of gestational complications associated with the manifestation of thrombophilia.**Subjects and methods.** The method of biomicroscopy of the vessels of the bulbar conjunctiva and the study of the main parameters of the hemostatic system in 68 pregnant women with the established diagnosis of placental insufficiency from 24 patients with placental insufficiency development in connection with thrombophilia and 87 pregnant women with high thrombogenic risk with an unfavorable pregnancy outcome in history.**Results.** Characteristic changes in the microcirculation have been established both at the clinical stage of placental insufficiency caused by thrombophilia and before clinical manifestations of placental insufficiency: disturbances of venous outflow; the aggregate state of the blood elements.**Conclusions.** The method of biomicroscopy of vessels of bulbar conjunctiva can be used as a screening one to diagnose signs of placental insufficiency associated with the development of thrombophilia for the subsequent appointment of anticoagulant therapy.**Key words:** pregnancy, microcirculation, thrombophilia, placental insufficiency.**For citation:** Zhmerenetsky K.V., Bloshchinskaya I.A., Bloshchinskiy S.A. Biomicroscopy of vessels of bulbarian conjunctives in diagnostics of gestation complications associated with development of thrombophilia. Gynecology. 2018; 20 (3): 21–25. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.21-25

Плацентарная недостаточность (ПН) является одной из важнейших проблем современного акушерства и перинатологии. Ключевым звеном в развитии ПН считается нарушение маточно-плацентарного и плодно-плацентарного кровообращения, в основе которого заложены патологические морфофункциональные изменения сосудистой системы и ее компонентов. В настоящее время большое внимание акушеров привлечено к проблеме тромбофилии, имеющей отношение к диагностике и лечению претромботических состояний, среди которых микротромбообразование в системе микроциркуляции (МЦ) лежит в основе многих видов акушерской патологии [1].

Под тромбофилией понимают патологическое состояние организма, характеризующееся повышенной склонностью к внутрисосудистому тромбообразованию вследствие наследственных или приобретенных нарушений в

системе гемостаза. Выделяют генетические, приобретенные и ятрогенные формы тромбофилий. Женщины с приобретенной и наследственной тромбофилией составляют группу высокого риска тромботических и гестационных осложнений, таких как: привычная потеря беременности раннего срока, синдром потери плода, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, проявления внутриутробной гипоксии и синдрома задержки роста плода [2–5].

Беременность может способствовать проявлению генетического дефекта, так как в этот период развиваются следующие особенности: повышение коагуляционного потенциала крови, подавление фибринолиза, снижение содержания и активности естественных антикоагулянтов крови, увеличение функциональной активности тромбоцитов. Эти изменения, имея важное значение для предотвращения

кровотечения в родах, при наличии врожденной генетической предрасположенности к развитию тромбозов провоцируют возникновение сосудистой катастрофы в сосудах плаценты в связи с развитием микротромбообразования. Низкое сосудистое сопротивление в плаценте и медленный кровоток в сосудах являются ключевым моментом в обеспечении хорошего кровоснабжения хориона и плода, но при этом создаются условия высокого риска тромбообразования. Таким образом, беременность – уникальный тест на наличие скрытой тромбофилии, при которой она манифестирует в виде типичных акушерских осложнений. Наряду с микротромбообразованием установлено неблагоприятное влияние тромбофилии на процессы инвазии и дифференцировки трофобласта, что в дальнейшем приводит к развитию ПН [2, 3, 6].

При тромбофилии готовность к развитию тромботической ситуации охватывает все сосудистые зоны организма беременной, приводя подчас к развитию жизнеугрожающих состояний, таких как тромбоз магистральных сосудов и развитие HELLP-синдрома.

Диагностика ПН при тромбофилии во время беременности в основном строится на ее клинических проявлениях и зачастую становится запоздалой, неспособной предотвратить неблагоприятный исход беременности. Рутинное исследование генетических факторов риска тромбофилии и параметров системы гемостаза в период беременности признано нецелесообразным [2, 7, 8].

Биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы (БМСБК) представляет собой метод неинвазивной, но при этом точной оценки состояния МЦ, которая, в свою очередь, является отражением функции эндотелия сосудов, реологических свойств крови и ее коагулянтной активности [9–11]. Состояние МЦ при беременности, осложненное развитием синдрома патологической гиперкоагуляции, изучено в недостаточной степени.

Диагностика тромботической готовности у беременных, имеющих факторы высокого риска развития тромбофилии при условии использования антикоагулянтной терапии (АКТ), способна в значительной степени повлиять на исход беременности.

Цель исследования – обосновать диагностическое значение изменений основных параметров МЦ в развитии гестационных осложнений, ассоциированных с проявлением тромбофилии.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2 этапа. На I этапе сплошным набором обследованы 68 женщин в сроках беременности 32–37 нед в условиях акушерского стационара с признаками ПН, диагноз установлен на основании данных ультразвукового исследования о маловодии и задержке роста плода, результатов доплерометрии о нарушении маточно-плацентарного и плодно-плацентарного кровотока, патологических характеристик при проведении кардиотокографии, меконияльного характера околоплодных вод при осуществлении амниоскопии. Средний возраст обследования беременных составил $25,2 \pm 4,7$ года. В качестве скринингового использован метод БМСБК с целью оценки состояния МЦ. В результате данного скрининга беременные с признаками ПН (основная группа – ОГ) разделены на 2 подгруппы: ОГ-1 – 24 женщины с нарушениями МЦ по данным БМСБК; ОГ-2 – 44 беременные с нормальными характеристиками МЦ. Дополнительно обследованы 20 беременных в аналогичные сроки беременности при ее неосложненном течении, они составили группу сравнения (ГС).

На II этапе исследования выделена подгруппа ОГ-3 из числа женщин, вставших на учет по поводу беременности с неблагоприятным исходом предыдущей беременности в анамнезе. Средний возраст пациенток ОГ-3 составил $27,3 \pm 4,7$ года. В качестве скринингового использован метод БМСБК. Учитывая неинвазивный характер метода, исследование проводили со срока беременности 5 нед с интервалом через 2 нед. На основании выявления признаков нарушения МЦ, идентичных выявленным в ОГ-1, выделена ОГ-3, составившая 87 беременных в сроках беременности до 22 нед без клинических проявлений ПН.

Все участницы ОГ-3 имели в анамнезе неблагоприятный исход предыдущих беременностей, не связанный с влиянием инфекционного фактора: преэклампсию тяжелой степени с прерыванием беременности в 27–32 нед – 17 (19,54%); 2 и более случая антенатальной гибели плода после 20 нед – 7 (8,05%); преждевременную отслойку плаценты – 4 (4,59%); тромбоз глубоких вен нижних конечностей после 32 нед – 4 (4,59%); от 2 до 8 случаев самопроизвольного прерывания беременности до 20 нед – 27 (31,03%); от 2 до 6 случаев неразвивающейся беременности раннего срока – 18 (20,69%); декомпенсированную фетоплацентарную недостаточность с неблагоприятным исходом для новорожденного – 10 (11,49%).

Степень тромбогенного риска беременных оценивалась на основании данных семейного и личного анамнеза, медико-генетического исследования и выявления приобретенных факторов тромбогенного риска. Степень тромбогенного риска, связанного с влиянием генетических факторов, расценивалась на основании заключения, которое выдано женщинам из ОГ и ГС лабораторией генной диагностики при Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Москва). У участниц ОГ-1 и ОГ-3 выявлены признаки высокого тромбогенного риска, у беременных ОГ-2 и ГС – умеренного и низкого риска.

К критериям тромбофилии были отнесены: наличие антифосфолипидного синдрома, мутации фактора V Лейдена, протромбина, гипергомоцистеинемии, их комбинации или комбинации с полиморфизмом генов; 3 гомозиготные формы полиморфизма генов или более; 5 гетерозиготных форм полиморфизма генов или более [2]. Диагностика приобретенных форм тромбофилии проводилась на основании определения количества антител: к кардиолипину, анксину, β_2 -гликопротеину-1, суммарным антителам к протромбину с использованием иммуноферментного анализа. Всем женщинам проведено исследование содержания гомотеина в плазме крови иммуноферментным методом. Антифосфолипидный синдром подтвержден у 1 беременной ОГ-1 и в 2 случаях ОГ-3. Уровень гомотеина более 8 мкмоль/л (от 8 до 20 мкмоль/л) диагностирован у 1 беременной ОГ-1 и 8 – ОГ-3, что в сочетании с патологическим генотипом является дополнительным фактором вероятности реализации тромботического риска [2, 3].

Исследование МЦ проводили методом видео-БМСБК на аппаратно-диагностическом комплексе, состоящем из щелевой лампы ЦЛ-2Б, обеспечивающей визуализацию микроциркуляторного русла конъюнктивы, и видеокамеры. Полученные данные обрабатывались с помощью системы анализа видеороликов «ЭПОС МЦ» с последующей автоматической обработкой параметров показателей МЦ [11]. При проведении БМСБК в условиях 96-кратного увеличения определяли следующие параметры МЦ: диаметры артериол (dA в мкм), венул (dV в мкм), артериовенозное отношение (A/V), количество капилляров на единицу площади конъюнктивы (кап/мм²), признаки агрегации в артериолах, венулах и капиллярах (в баллах), скорости кровотока в артериолах, венулах и капиллярах (мм/с). Неинвазивный характер метода позволял использовать его с интервалом в 2 нед с целью выявления признаков тромботической готовности, к которым относили нарушение венозного оттока в МЦ и признаки агрегатного состояния форменных элементов крови. Фиксация результатов исследования на видеоролик позволяла в режиме реального времени проводить сравнительный анализ при многократном исследовании у каждой беременной. Диагностика нарушения МЦ у пациенток из ОГ-1 и ОГ-3 предполагала одновременное исследование основных показателей системы гемостаза. Кроме того, у беременных ОГ-2 и ГС исследование показателей системы гемостаза проводили в сроках беременности 12–14 и 32–36 нед, осуществлялось оно на автоматическом коагулометре-анализаторе SYSMEX CA-560. Выполнялись клоттинговые тесты: протромбиновое время (с), протромбиновый показатель по Квику (%), фибриноген (г/л), активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ (с), тромбиновое время (с), хромогенный тест на содержание антитромбина – АТ III (%) и иммунологический тест на содержание D-димера (мкг/л). Определение раство-

Таблица 1. Состояние микроциркуляции по данным биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы у беременных из ОГ и ГС

Показатель	ГС (n=20)	ОГ-1 (n=24)	ОГ-2 (n=44)	ОГ-3 (n=87)
dA, мкм	15,32±0,45	14,78±1,12	14,37±0,65	13,96±1,44
dV, мкм	45,78±1,35	78,65±2,21*	44,65±1,32†	80,47±1,61*
кап/мм ²	5,24±0,67	10,32±1,56**	5,65±0,34***	11,58±1,24*
A/V	0,32±0,11	0,17±0,04	0,30±0,12	0,16±0,26
Агрегация в артериолах, баллы	0,85±0,39	2,12±0,21**	0,87±0,24	2,15±0,27**
Агрегация в венах, баллы	0,28±0,37	2,12±0,21*	0,27±0,34†	2,16±0,39*
Агрегация в капиллярах, баллы	1,57±0,49	2,87±0,78	1,66±0,38	2,77±0,32
Скорость кровотока в артериолах, мм/с	1,82±0,42	0,82±0,23**	1,80±0,36***	0,88±0,42**
Скорость кровотока в венах, мм/с	1,67±0,14	0,76±0,23*	1,76±0,15†	0,74±0,14*
Скорость кровотока в капиллярах, мм/с	1,54±0,37	1,12±0,12	1,65±0,14	1,12±0,17
Различия достоверны между группами ГС и ОГ-1, ОГ-2, ОГ-3: * $p<0,001$, ** $p<0,05$; различия достоверны внутри группы ОГ: *** $p<0,05$; † $p<0,001$.				

римых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) проводили ортофенантролиновым тестом (ООО «Технология-Стандарт», Барнаул). Спонтанную фибринолитическую активность (%) и подсчет количества тромбоцитов осуществляли мануальными методами. Состояние спонтанной и индуцированной аденозиндифосфатом и ристомидином агрегационной функции тромбоцитов оценивали на агрегометре «Биола» с использованием реагентов ООО «Технология-Стандарт»; тромботической готовности – на основании совокупности данных БМСБК и состояния главных показателей системы гемостаза. Признаки тромботической готовности у беременных ОГ были отправной точкой при назначении АКТ низкомолекулярными гепаринами (НМГ). В ОГ-3 в последующем терапии НМГ получали 60 женщин, отказались от ее использования по различным причинам 27 пациенток. АКТ осуществляли в непрерывном режиме, применяя НМГ в первой половине беременности в дозировке 0,3–0,4 (2850–3800 МЕ анти-Ха) подкожно, во второй половине – 0,3–0,4 подкожно 2 раза в день до срока беременности 38–39 нед. Помимо терапии НМГ все участницы ОГ и ГС получали витаминно-минеральный комплекс для беременных, в 75 (86,2%) случаях в ОГ и 9 (36%) в ГС получали до 16 нед беременности дидрогестерон в суточной дозировке 30 мг. Женщины, отказавшиеся от использования НМГ, применяли традиционную терапию коррекции плацентарных проблем – дипиридамом и пентоксифиллин.

Статистическую обработку данных производили с использованием статистического пакета программ Statistica 7 и MS Office Excel 2010. В сравниваемых группах вычисляли среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку средней арифметической ($\pm m$). Для сравнения групп применяли метод Стьюдента–Фишера и степень вероятности (p). Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Анализ взаимной зависимости признаков проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

На I этапе исследования на основании оценки состояния МЦ по данным БМСБК беременные с клиническими проявлениями ПН были разделены на подгруппы ОГ-1 и ОГ-2. У участниц ОГ-1 в отличие от беременных ОГ-2 выявлены признаки изменения состояния МЦ, характеризующиеся нарушением венозного оттока в результате развития процесса агрегации форменных элементов крови, которые способствуют затруднению кровотока в системе МЦ. В ОГ-2 по сравнению с ОГ-1 при неизменном диаметре артериол (14,37±0,65 и 14,94±1,14 мкм соответственно; $p>0,05$) произошло значительное увеличение диаметра венул (44,65±1,32 и 78,65±2,21 мкм соответственно; $p<0,001$), площади функционирующей капиллярной сети (5,65±0,34 и 10,32±1,56 кап/мм² соответственно; $p<0,05$) с уменьшением артериовенозного отношения (0,30±0,12 и 0,17±0,04 соответственно; $p>0,05$). Изменение артериовенозного отношения сопровождалось замедлением скорости кровотока

в венах у беременных ОГ-1 в сравнении с ОГ-2 (1,76±0,15 и 0,76±0,22 мм/ч соответственно в ОГ-2 и ОГ-1; $p<0,001$) и артериолах (1,80±0,36 и 0,82±0,23 мм/ч соответственно в ОГ-2 и ОГ-1; $p<0,05$).

Нарушение МЦ у женщин ОГ-1 сопровождалось (в сравнении с женщинами из ОГ-2) признаками агрегации форменных элементов как в артериолах (0,87±0,24 и 2,12±0,21 балла соответственно в ОГ-2 и ОГ-1; $p<0,05$), так и в венах (0,27±0,34 и 2,12±0,65 балла соответственно в ОГ-2 и ОГ-1; $p<0,001$). Основные показатели состояния МЦ у беременных из ОГ-2 не отличались от данных БМСБК женщин из ГС, но при этом первые имели в сравнении с пациентками из ГС клинические признаки ПН. Данные о состоянии МЦ у беременных в ОГ-1 и ОГ-2 в сравнении с беременными ГС представлены в табл. 1. Поскольку беременные из ОГ-1 в отличие от беременных из ОГ-2 имели значимые изменения МЦ, характеризующиеся нарушением венозного оттока в сочетании с высокой агрегационной активностью форменных элементов крови, являющиеся одним из характерных признаков тромботической готовности [2], пациентки с клиническими проявлениями ПН (ОГ-1, ОГ-2) и ГС были обследованы на предмет состояния основных показателей системы гемостаза, результаты приведены в табл. 2. Данные, представленные в табл. 2, подтвердили развитие у беременных из ОГ-1 признаков высокого риска тромботической готовности, что характеризовалось укорочением АЧТВ ($p<0,05$), увеличением РФМК ($p<0,05$) и D-димера ($p<0,05$) при уменьшении уровня АТ III ($p<0,05$) и увеличении фибринолитической активности крови. Продукт деградации нерастворимого фибриногена представлен D-димером, который, как и РФМК, свидетельствует об активации фибринолиза, т.е. заключительного этапа гемокоагуляции, и может служить маркером тромботической готовности и развития хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2, 12]. Активация фибринолиза является вторичной и связана с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. АТ III считается основным физиологическим ингибитором коагуляционных факторов, способен блокировать протромбиназу как по внешнему, так и по внутреннему механизму. В то же время АТ III – ингибитор плазминогена. На долю АТ III приходится не менее 75% естественной антикоагулянтной активности крови. Выраженное снижение агрегационной активности у женщин из ОГ-1 в отличие от беременных из ОГ-2 и ГС связано с потреблением тромбоцитов в агрегаты, стимуляцией микротромбообразования продуктами паракоагуляции и другими факторами крови [2].

Из числа женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности в анамнезе выделена группа высокого тромботического риска с характерными изменениями МЦ, зафиксированными в сроках беременности до 22 нед. Результаты исследования в сроке беременности 4–5 нед не выявили различий в состоянии МЦ между беременными группами высокого тромботического (ОГ-3) и низкого риска (ГС). Учитывая неинвазивный характер метода БМСБК, далее в обеих группах состояние МЦ оценивали с интерва-

Таблица 2. Основные показатели системы гемостаза в ОГ и ГС

Показатель	ГС (n=20)	ОГ-1 (n=24)	ОГ-2 (n=44)	ОГ-3 (n=87)
Протромбиновое время, с	12,92±0,34	10,20±0,13	13,50±0,21	10,21±0,12
Протромбиновый показатель по Квику, %	92,63±3,26	84,95±4,46	88,45±3,21	84,95±4,46
Фибриноген, г/л	3,51±2,27	5,92±1,21	3,43±2,13	5,92±1,17
АЧТВ, с	34,51±1,13	23,43±1,07*	34,56±2,14**	23,41±1,07*
Тромбиновое время, с	15,27±0,83	10,03±0,21*	15,82±1,46**	10,01±0,27*
АТ III, %	108,46±1,86	80,21±2,46*	112,13±3,22**	77,21±2,56*
РФМК, г/л	7,38±1,09	24,36±1,05*	6,52±1,28**	24,36±2,17*
Фибринолитическая активность, %	13,06±0,28	22,41±0,09*	12,62±0,45**	26,47±0,25*
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ г/л	378,21±19,37	187,36±14,51*	368,34±10,45**	187,36±14,5*
D-димер, мкг/л	287,33±34,52	1560,71±42,82*	365,82±28,75**	1670,68±41,2*
Агрегация с аденозиндифосфатом, %	66,12±1,47	29,07±2,43* **	68,72±3,35	78,25±6,41
Агрегация с ристоминином, %	64,16±1,34	31,87±1,58* **	72,38±3,20	76,34±4,27

Различия достоверны между группами ГС и ОГ-1, ОГ-2, ОГ-3: * $p<0,001$; различия достоверны внутри группы ОГ: ** $p<0,001$.

лом в 2 нед до срока родов. В сроках беременности до 22 нед у всех женщин из ОГ-3 обнаружены изменения состояния МЦ, характеризующиеся появлением признаков агрегантного состояния форменных элементов крови: у 48 (55,17%) в сроках беременности до 16 нед; 39 (44,83%) – от 16 до 22 нед. Изменения МЦ по данным БМСБК в ОГ-3 в целом характеризовались признаками нарушения венозного оттока при явлениях агрегации форменных элементов крови, способствующих затруднению кровотока в системе МЦ (см. табл. 1).

В отличие от данных первичного осмотра в сроке беременности 5 нед при обследовании до 22 нед при неизменном диаметре артериол произошли значительное увеличение диаметра венул ($p<0,001$), увеличение площади капиллярной сети ($p<0,001$) с уменьшением артериовенозного отношения. Нарушения МЦ происходили при появлении признаков агрегации форменных элементов крови как в артериолах, так и в значительно большей степени в венулах ($p<0,001$). Затруднение венозного оттока проявлялось значительным уменьшением скорости кровотока в венулах ($p<0,001$); см. табл. 1. При выявлении признаков нарушения МЦ в течение 48–72 ч всем беременным ОГ-3 проводилось исследование основных параметров системы гемостаза. Данные о состоянии основных параметров системы гемостаза в ОГ-3 представлены в табл. 2.

Таким образом, у беременных из ОГ-3 в сроке беременности до 22 нед при патологическом изменении МЦ появились признаки тромботической готовности, что характеризовалось укорочением АЧТВ ($p<0,001$), увеличением РФМК ($p<0,001$) и D-димера ($p<0,001$), уменьшением уровня АТ III ($p<0,001$) при повышении фибринолитической активности крови ($p<0,001$); см. табл. 2.

При проведении корреляционного анализа нами установлена сильная прямая положительная связь между показателями РФМК и признаками агрегации в артериолах ($r=+0,75$) и венулах ($r=+0,89$) у беременных из ОГ-3 на период высокого риска развития тромботической ситуации.

По причине того, что женщин в ОГ-3 отбирали на основе наличия факторов высокого риска развития тромбоза, выявление признаков нарушения венозного оттока и агрегантного состояния форменных элементов крови в системе МЦ, а также признаков развития хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови расценивали как тромботическую готовность, способную привести к сосудистой катастрофе [2, 7, 12]. С момента обнаружения тромботической готовности у беременных из ОГ-3 использовали АКТ надропарином кальция. Для коррекции дозировки также применяли в качестве скринингового метод БМСБК. При эффективной терапии нормализация основных показателей МЦ происходила в сроки 2–4 нед. Нормативные показатели в системе МЦ при контроле через 2 нед до срока родов явились основанием для проведения терапии надропарином кальция в непрерывном режиме.

Поскольку в ОГ-3 терапию надропарином кальция получали 60 беременных и не получали 27, важным стал анализ исхода беременности в обеих группах. Из числа женщин, применявших АКТ, в 56 (93,33%) случаях произошло завершение беременности родами в срок, при этом только в 3 (5%) случаях отмечены явления умеренной преэклампсии. Необходимо особо отметить, что не зафиксировано нарушений маточно-плацентарного кровотока, задержки роста плода и меконияльного окрашивания околоплодных вод. У 4 (6,67%) женщин произошло прерывание беременности в сроках до 12 нед. В 2 случаях подтверждены генетические и хромосомные аномалии при исследовании генетического материала плодного яйца. В группе пациенток, отказавшихся от проведения АКТ, отмечалась противоположная картина исхода беременности. У 6 (22,22%) беременных произошли роды в срок, во всех случаях сопровождались признаками ПН, у 4 (14,81%) потребовалось прерывание беременности в 34–37 нед в связи с развитием декомпенсированной формы ПН, у 3 (11,11%) – в связи с развитием тяжелой преэклампсии в сроки беременности до 32 нед. В I триместре у 14 (51,85%) женщин произошло самопроизвольное прерывание беременности, при этом хромосомные и генетические дефекты плодного яйца установлены в 3 случаях. При длительном использовании надропарина кальция (на протяжении всей беременности) нами не отмечено случаев побочных эффектов, аллергических реакций и патологической кровопотери в родах.

Выявленные у беременных из ОГ-3 изменения состояния МЦ и состояния основных параметров системы гемостаза в первой половине беременности с развитием клинических проявлений в виде признаков ПН (ОГ-2) в полной мере согласуются с определением тромбофилии, главными патофизиологическими проявлениями которой являются тромботическая готовность, приводящая к развитию тромбоза и сосудистой катастрофы с последующими признаками органной дисфункции [13]. Понятие тромботической готовности, объединяя в себе лабораторно выявленную гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, признаки нарушения венозного оттока и агрегантного состояния элементов крови, считается доклинической стадией, предшествует органным проявлениям, в данном случае признакам ПН и органной дисфункции (преэклампсия) [2, 6, 13].

В настоящее время расширяются возможности для жизненного неинвазивного изучения микроциркуляторного русла. Оценка его состояния по изображению бульбарной конъюнктивы является перспективным направлением в связи с неинвазивностью и оперативностью обследования. Это обуславливает важность проблемы создания методики автоматизированной оценки состояния микроциркуляторного русла, разработки алгоритмического и программного обеспечения для обработки телевизионного изображения бульбарной конъюнктивы и реализации на их основе автоматизированного комплекса для диагно-

стики нарушений МЦ [9]. Диагностика у беременных высокого риска развития тромбофилии состояния тромбофилотической готовности при условии своевременно использованной АКТ открывает большие возможности в улучшении исхода беременности у женщин группы высокого тромбогенного риска.

Выводы

1. Метод БМСБК может быть использован как скрининговый для диагностики признаков ПН, связанной с развитием тромбофилии при беременности, с целью назначения АКТ.
2. Применение метода БМСБК в сроках беременности 7–22 нед в условиях женской консультации позволит выделить группу беременных высокого тромбофилотического риска с целью их дополнительного обследования.
3. Признаки нарушения венозного оттока в сочетании с агрегатным состоянием форменных элементов крови характеризуют тромбофилотическую готовность в системе МЦ.
4. Характерные нарушения МЦ при увеличении продуктов паракоагуляции (РФМК, D-димер) соответствуют доклинической стадии ПН у беременных с тромбофилией.
5. Проведение АКТ с момента выявления тромбофилотической готовности у беременных высокого тромбогенного риска способствует благоприятному исходу беременности.

Литература/References

1. Макацария АД, Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. *Акуш., гинекол. и репрод.* 2016; 10 (4): 72–82. / Makacariya AD, Bicadze V.O., Hizroeva D.H. i dr. Placentarnaya nedostatochnost' pri oslozhennoj beremennosti i vozmozhnosti primeneniya dipiridamola. *Akush., ginek. i reprod.* 2016; 10 (4): 72–82. [in Russian]
2. Макацария АД, Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Makacariya AD, Bicadze V.O., Hizroeva D.H. i dr. Tromboticheskie mikroangiopatii v akusherskoj praktike. М.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]
3. Нестерова Э.А., Путилова Н.В. Роль родительно-плодовой тромбофилии в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности. *Акуш. и гинекол.* 2014; 12: 5–9. / Nesterova EA, Putilova N.V. Rol' roditel'sko-plodovoj trombofilii v formirovanii tyazhelyh form placentalnoj nedostatochnosti. *Akush. i ginek.* 2014; 12: 5–9. [in Russian]
4. Хруслов М.В., Жабин С.Н., Боева М.И. и др. Изучение условий нормального течения беременности у женщин с наследственными тромбофилиями. *Акуш., гинекол. и репрод.* 2015; 9 (2): 6–11. / Hruslov M.V., Zhabin S.N., Boeva M.I. i dr. Izuchenie uslovij normal'nogo techeniya beremennosti u zhenщин s nasledstvennymi trombofilijami. *Akush., ginek. i reprod.* 2015; 9 (2): 6–11. [in Russian]
5. Larcioprete G, Rossi F, Deaibess T et al. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36 (5): 996–1002.
6. McNamee K, Dawood F, Farquharson RG. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26 (1): 91–102.
7. Мельников А.П., Петрухин В.А., Половинкина И.А. Рациональная антикоагулянтная терапия при беременности. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2010; 1: 23–8. / Mel'nikov AP, Petrubin VA, Polovinkina IA. Racional'naya antikoagulyantnaya terapiya pri beremennosti. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2010; 1: 23–8. [in Russian]
8. Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br J Haematol* 2012; 157 (5): 529–42.
9. Воробьев Б.И., Воробьев В.Б., Зибарев А.Л. и др. Эффективность модифицированной бульбарной микроскопии как достоверного современного метода оценки дебюта гемостазиологических катастроф. *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований.* 2013; 5: 31–6. / Vorob'ev BI, Vorob'ev VB, Zibarev AL. i dr. Effektivnost' modifitsirovannoj bul'barnoj mikroskopii kak dostovernogo sovremennoogo metoda ocenki debjuta gemostaziologicheskikh katastrof. *Mezhdunar. zhurn. prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy.* 2013; 5: 31–6. [in Russian]
10. Муравьев А.В., Михайлов П.В., Тихомирова И.А. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2017; 2: 90–100. / Murav'ev AV, Mibajlov PV, Tibomirova IA. Mikrocirkulyaciya i gemoreologiya: tocbki vzaimodejstviya. *Regionarnoe krovoobraschenie i mikrocirkulyaciya.* 2017; 2: 90–100. [in Russian]
11. Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В. Микроциркуляция: влияние лекарственных препаратов. *Хабаровск: Хабаровская краевая типография,* 2010. / Sirotn B.Z., Zhmerenetskiy KV. Mikrocirkulyaciya: vliyaniye lekarstvennyh preparatov. *Habarovsk: Habarovskaya kraevaya tipografiya,* 2010. [in Russian]
12. Марченко А.И., Ярема В.И., Королюк Г.М. и др. Исследование физических свойств крови и изменение коагуляционного звена гемостаза, ДВС-синдром. *Хирург.* 2016; 6: 30–5. / Marchenko AI, Yarema VI, Korolyuk GM. i dr. Issledovanie fizicheskikh svoystv krovi i izmeneniye koagulyacionnogo zvena gemostaza, DVS-sindrom. *Hirurg.* 2016; 6: 30–5. [in Russian]
13. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. *Проблемы гематологии и переливания крови.* 1996; 3: 5–15. / Barkagan ZS. Kliniko-patogeneticheskie varianty, nomenklatura i osnovy diagnostiki gematogennyh trombofilij. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi.* 1996; 3: 5–15. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жмеренецкий Константин Вячеславович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, ректор ФГБОУ ВО ДВГМУ, E-mail: zhmerenetsky@list.ru

Блошинская Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ, E-mail: yvandulin@gmail.com

Блошинский Степан Андреевич – зав. гинекологическим отделением НУЗ «ДКБ на станции Хабаровск-1» ОАО «РЖД». E-mail: sblosstepan@gmail.com

Влияние противоэпилептических препаратов на менструальную и репродуктивную функцию женщины (обзор литературы)

Е.В.Цаллагова¹, В.О.Генералов^{✉2}, Т.Р.Садыков², В.В.Боровкова¹

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

²Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». 117105, Россия, Москва, Варшавское ш., д. 13

✉videocg@mail.ru

В статье приведен обзор литературы, в котором описаны различные теории возникновения нарушений репродуктивной функции у женщин, принимающих противоэпилептические препараты. Данные теории рассматриваются в рамках взаимоотношения эпилептического очага, противоэпилептических препаратов и эндокринной системы. Кроме того, выдвигается собственная идея о механизмах возникновения нарушений репродуктивной функции при приеме вальпроевой кислоты, основанная на явлении гиперандрогении.

Ключевые слова: эпилепсия, репродуктивные нарушения, вальпроаты, тестостерон, гиперандрогения.

Для цитирования: Цаллагова Е.В., Генералов В.О., Садыков Т.Р., Боровкова В.В. Влияние противоэпилептических препаратов на менструальную и репродуктивную функцию женщины (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (3): 26–31. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.26-31

Review

The influence of antiepileptic drugs on menstrual and reproductive function of women (review of literature)

E.V.Tsallagova¹, V.O.Generalov^{✉2}, T.R.Sadykov², V.V.Borovkova¹

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;

²Center of diagnostics and treatment for epilepsy "Planeta Med". 117105, Russian Federation, Moscow, Varshavskoe sh., d. 13

✉videocg@mail.ru

Abstract

The article presented more fully set forth the theory of occurrence of disorders of the reproductive function of women taking anti-epileptic therapy and put forward his own theory of the mechanism disorders in patients receiving valproic acid preparations.

Key words: epilepsy, reproductive disorders, valproate, testosterone, hyperandrogenism.

For citation: Tsallagova E.V., Generalov V.O., Sadykov T.R., Borovkova V.V. The influence of antiepileptic drugs on menstrual and reproductive function of women (review of literature). Gynecology. 2018; 20 (3): 26–31. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.26-31

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми приступами нарушений двигательной активности, чувствительных, вегетативных, мыслительных и психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов [11]. Эта группа распространенных заболеваний затрагивает функции центральной нервной системы (ЦНС), имеет хроническое, прогрессирующее течение и высокий уровень инвалидизации. Заболеваемость эпилепсией составляет 50–70 на 100 тыс. человек, распространенность – 5–10 на 1 тыс. человек [8]. Соотношение больных эпилепсией лиц мужского и женского пола в популяции приблизительно одинаково, за исключением некоторых этнических и урбанизационных особенностей. Как у мужчин, так и у женщин, страдающих эпилепсией, репродуктивная эндокринная дисфункция и снижение фертильности встречаются с большей частотой, чем в общей популяции. Предполагается, что как само заболевание (эпилепсия), так и его лечение (применение противоэпилептических препаратов), могут изменять функции эндокринной системы и приводить к репродуктивным нарушениям у пациентов с эпилепсией [38]. Лечение эпилепсии у женщин является отдельной проблемой эпилептологии. По данным регистра больных эпилепсией, в США более 1 млн женщин детородного возраста страдают эпилепсией, это составляет около половины всех больных, страдающих данной патологией [47].

Наличие большого числа побочных эффектов, возникающих на фоне терапии антиконвульсантами, и необходимость в проведении длительной терапии этими препаратами в различные периоды жизни спровоцировали в конце XX начале XXI в. небывалый прогресс в фармакотерапии

эпилепсии. Были созданы и поступили на фармацевтический рынок около 50 принципиально новых противоэпилептических препаратов, из которых самые эффективные и надежно себя зарекомендовавшие зарегистрированы в России (см. таблицу). Казалось бы, широкая палитра противоэпилептических препаратов должна в значительной мере улучшить лечение эпилепсии без масштабных побочных эффектов, однако реальная ситуация не подтверждает этих ожиданий.

Одними из наиболее частых побочных эффектов терапии, встречающихся у пациенток с эпилепсией, являются гормональные нарушения, реализующиеся в виде нарушения репродуктивной функции и увеличения массы тела.

Рассмотрим подробнее основы эндокринной системы женщины, ее взаимоотношение с энергетическим обменом вне контекста эпилепсии на примере эндогенного ожирения.

При наблюдении более 12 лет за пациентками с нарушениями репродуктивной функции на фоне эндогенного ожирения нами был выведен механизм очередности возникновения патологических изменений в организме: полифагия – нарастание массы тела – гиперандрогения – метаболические нарушения – нарушения в репродуктивной системе. Важной составляющей механизма развития ожирения является сама жировая ткань, обладающая эндокринной и аутокринной функциями. Вещества, выделяемые жировой тканью, обладают разнообразным биологическим действием и могут влиять на активность метаболических процессов в тканях и различных системах организма либо непосредственно, либо опосредованно через нейроэндокринную систему.

Противосудорожные препараты в России	
«Старые»	Фенобарбитал
	Примидон
	Бензонал
	Фенитоин
	Этосуксимидин
	Клоназепам
Традиционные	Карбамазепин
	Вальпроевая кислота
Новые	Ламотриджин
	Топирамат
	Леветирacetам
	Габапентин
	Прегабалин, окскарбазепин

Большое значение в регуляции энергетического обмена имеет система ЦНС-гипоталамус – жировая ткань. Ключевым ее звеном является гормон лептин, секретируемый жировой клеткой (адипоцит), который способствует рациональной утилизации энергоресурсов и их использованию. Основой репродуктивной системы женщины является ось гипоталамус – гипофиз – яичник, правильное функционирование которой обеспечивает созревание полноценной яйцеклетки, адекватную подготовку эндометрия к беременности, трубный транспорт гамет, оплодотворение, имплантацию и сохранение ранней беременности. При этом в случае неадекватного функционирования регуляторных механизмов энергетического обмена система репродукции вовлекается в порочный круг, так как центры энергетического обмена и центры регуляции репродуктивной функции находятся в ЦНС [17].

В контексте нарушения менструальной и репродуктивной системы женщины также имеет смысл рассмотреть саму репродуктивную систему, которая состоит из внепродуктивных органов (аркуатные ядра гипоталамуса, гонадотрофы аденогипофиза) и репродуктивных органов (яичники и органы-мишени – матка, маточные трубы, влагалище, молочные железы).

При рассмотрении физиологии менструального цикла важным моментом является подробный анализ синтеза половых стероидных гормонов. Давно известно, что лимитирующим этапом биосинтеза всех стероидных гормонов является превращение холестерина в прегненолон – непосредственный предшественник гормонов [18]. Этот процесс включает несколько промежуточных реакций и требует участия ряда кофакторов и ферментов. Однако, как оказалось, лимитирующим участком является не химическая реакция отщепления боковой цепи холестерина, а его перенос через мембраны митохондрий к цитохрому P450, локализованному на внутренней стороне мембраны митохондрий [25, 45, 46]. Хотя митохондриальная мембрана богата свободным холестерином, но он не может использоваться для образования гормонов.

Прегненолон – стероидный гормон, первый метаболит в цепочке стероидогенеза, служит прекурсором к 17-гидроксипрегненолону и прогестерону.

Прогестерон – гормон желтого тела яичников. По химическому строению является стероидным гормоном. Основная часть прогестерона синтезируется яичниками и плацентой.

17-гидроксипрегненолон – стероид, один из промежуточных участников стероидогенеза. Образуется из прегненолона с помощью фермента 17 α -гидроксилаза. В свою очередь преобразуется тем же ферментом в дегидроэпиандростерон (DHEA), а ферментом 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа – в 17-гидроксипрогестерон.

Андростендиол – андроген, секретируемый яичниками. Также в небольших количествах секретируется надпочечниками у обоих полов и яичками у мужчин. Андрогенное

действие андростендиола значительно слабее, чем у тестостерона. Андростендиол служит основным источником андрогенов, ароматизируемых в эстрогены в периферических тканях. Он легче и в большей степени ароматизируется в эстрогены, чем тестостерон.

Андростендион – андроген, секретируемый яичниками. Также в небольших количествах андростендион синтезируется корой надпочечников у обоих полов и яичками у мужчин. Андрогенное действие андростендиона значительно слабее, чем у тестостерона. Андростендион преобразуется в эстрогены главным образом в яичниках, а также в жировой ткани. Возможно преобразование андростендиона в тестостерон, но в норме у женщин оно незначительно. Усиление продукции тестостерона из андростендиона, например при наличии андрогенпродуцирующей опухоли, часто приводит к гирсутизму и даже вирильности.

Такова физиологическая система обмена гормонов в норме. Однако в случае наличия у пациентки эпилепсии и приема противоэpileптических препаратов возникает еще 2 вектора влияния на эндокринную систему. И для того чтобы оценивать гормональные изменения в этом случае, необходимо понимать всю сложность взаимодействия 3 факторов: эpileптической системы мозга, противоэpileптической терапии и эндокринной системы. Все эти факторы могут влиять друг на друга. Исключая анализ взаимоотношений эpileптической системы мозга и противоэpileптической терапии, по понятным причинам очевидных, необходимо рассмотреть следующие взаимодействия:

1. Влияние гормонов на возбудимость нейронов, в том числе в структуре эpileптического очага.
2. Влияние эpileптической системы мозга на обмен гормонов.
3. Влияние противоэpileптических препаратов на гормональный обмен.

Какие гормоны и каким образом влияют на возбудимость нейронов? Одним из основных гормонов, имеющих подобное действие, является прогестерон, предшественник ряда нейростероидов в головном мозге. В частности, он является предиктором аллопрегненолона, оказывающего аллостерическое модулирующее воздействие на рецепторы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в мозге через специфический нейростероидный сайт ГАМК-рецепторов, что возможно является объяснением учащения приступов эпилепсии в перименструальный период, когда уровень прогестерона резко снижается. Тормозящее действие прогестерона на эpileптическую активность обусловлено усилением ингибирования ГАМК-рецепторов и повышением синтеза ГАМК [21, 43].

Другим гормоном, оказывающим влияние на возбудимость нейронов, является дегидроэпиандростерон-сульфат (DHEAS) – метаболит DHEA. DHEAS производится из DHEA добавлением сульфатной группы при участии ферментов-сульфотрансфераз SULT1A1 и SULT1E1, также преобразующих эстрон в эстрон-сульфат. В сетчатой зоне коры надпочечников DHEAS образуется при участии SULT2A1, предположительно эта область надпочечников является самым обильным источником DHEAS в организме. Обратное превращение DHEAS в DHEA происходит с помощью стероидной сульфатазы. С возрастом производство DHEAS в организме снижается. Поскольку DHEAS производится в мозге и предположительно влияет на ГАМК-рецепторы, он причисляется к нейростероидам. В тестах на память у грызунов отмечается положительное действие DHEAS. И, если первоначально было неясно, действует ли так именно DHEAS либо же образуемый из него DHEA, появление STS-ингибиторов позволило установить, что именно сульфированная форма стероида ответственна за этот эффект [24, 27, 37, 49].

Учеными было детально изучено биологическое действие эстрогенов на развитие вторичных половых признаков у девочек и женщин, на митотическую активность эндометрия, на увеличение синтеза лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в гонадотрофах гипофиза, на стимуляцию овуляции, снижение секреции ЛГ и ФСГ (отрицательная обратная связь) [1, 2].

Хорошо известно влияние эстрогенов на скорость устной речи (многословие), улучшение памяти, координацию движений (болезнь Паркинсона), замедление дисгенезий, лечение депрессивных состояний [10, 19, 20, 36]. Действие эстрогенов проявляется по-разному у мужчин и женщин из-за дифференцировки мозга в ходе пре- и постнатального развития под влиянием половых стероидов [2]. Половые различия функций мозга проявляются также и в психопатологических состояниях, таких как депрессивные состояния, наблюдаемые наиболее часто у женщин, агрессивность и антиобщественное поведение – чаще у мужчин [40]. Разнообразие этих эффектов допускает возможность того, что лежащие за пределами гипоталамо-гипофизарной зоны области мозга также включаются в сферу воздействия половых гормонов, в частности эстрадиола, являясь для них целевыми структурами, и причастны к регуляции репродуктивной и других систем организма. Эти области – гиппокамп, область переднего мозга, дофаминергические ядра среднего мозга, серотонинергические системы ядер шва и др. [10, 14]. С высокой долей вероятности эстрогены влияют на различные зоны и глубины коры головного мозга, отвечающие за развитие и течение эпилепсии.

Реализация действий эстрогенов осуществляется как через рецепторные механизмы, так и через нейромедиаторные [13]. По этой причине в последние годы интенсивно исследуются вопросы экспрессии внутриклеточных рецепторов в указанных областях мозга, а также анализируются альтернативные механизмы действия стероидов. Общепринято считать, что основным является геномный механизм, который проявляется на уровне ядра клетки, негеномный же оказывает свой эффект через мембрану клетки. Для реализации геномных эффектов в головном мозге имеются рецепторы двух типов – эстрадиоловый рецептор α и эстрадиоловый рецептор β , которые обнаружены практически во всех структурах мозга. Нейропротекторные эффекты эстрогенов часто проявляются через негеномные механизмы – в основном за счет влияния на холинергические, катехоламинергические нейроны и серотонинергические пути различных мозговых структур, а также через глиальные клетки и гематоэнцефалический барьер. Ввиду широты влияния половых стероидов на различные нейрональные системы в сферу их действия вовлекаются такие системные реакции, как настроение, проявление умственных способностей и др. В связи с этим устоявшееся положение о прямом участии половых гормонов только в регуляции репродуктивной системы и в модуляции полового поведения через гипоталамические структуры за счет рилизинг-гормона люлиберина в настоящее время требует пересмотра [1].

Другим аспектом взаимоотношений эпилепсии и гормонального статуса женщины является непосредственное действие очага патологического возбуждения в головном мозге на эндокринную систему.

Наиболее часто репродуктивные нарушения возникают у пациенток с височной эпилепсией, однако могут встречаться и при идиопатических генерализованных формах эпилепсии [29].

Так при височной эпилепсии нарушения менструального цикла в виде аменореи, олигоменореи, удлинения или укорочения менструального цикла могут встречаться у 60% женщин [32]. Более 1/3 менструальных циклов у пациенток с фокальной эпилепсией могут быть ановуляторными. В эти циклы возможно учащение эпилептических приступов, с формированием порочного круга в виде дальнейшего нарушения репродуктивных функций [30].

Существуют различные теории возникновения нарушений репродуктивной функции. Электрические разряды как в межприступном периоде, так и во время генерализованных и парциальных приступов могут изменять секрецию гормонов на уровне гипофиза и яичников, что может вызывать нарушения репродуктивной функции. Изучение гипоталамо-гипофизарной системы при эпилепсии выявило нарушение функции передней доли гипофиза [33]. В качестве причины гормональных нарушений указывают дисфункцию центральных лимбико-гипоталамических структур [7, 26, 31, 35, 41, 42].

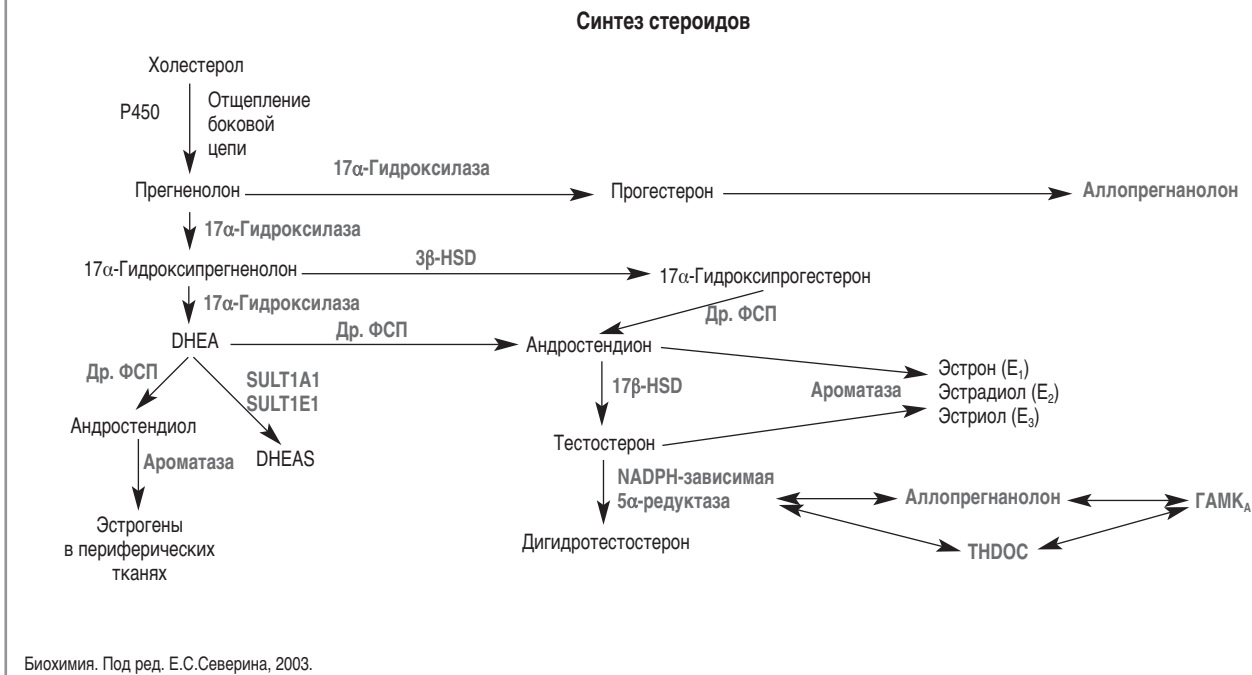
Так, подтверждено, что патологическое возбуждение нейронов головного мозга как иктально, так и интериктально приводит к нарушению пульсовой секреции гонадотропинов [39].

Уровень пролактина и гонадотропинов изучали при катамениальных эпилептических приступах всего в нескольких исследованиях [4, 5, 12]. По данным U.Bonucelli и соавт. (1989 г.), базальный уровень ФСГ, ЛГ, пролактина у больных эпилепсией был сходным с контролем, а стимуляционные пробы не выявили существенных отклонений [23]. По данным В.А.Карлова, П.Н.Власова [4, 6, 11], преимущественные отклонения отмечены в концентрации ЛГ с тенденцией к повышению его уровня в первый день и середине фолликулярной фазы менструального цикла. Достоверных отклонений в концентрации пролактина и ФСГ у больных с катамениальными эпилептическими припадками не отмечено [3, 4].

Говоря о нарушении гормонального статуса под действием эпилептической активности нейронов, следует сказать, что исходя из этой теории гормональные нарушения должны исчезать после купирования эпилептических приступов или исчезновения эпилептической активности на электроэнцефалограмме. Однако в большинстве случаев отмечается обратная ситуация, когда гормональные нарушения появляются или усугубляются после назначения противосудорожной терапии. Это требует рассмотрения других причин гормональных нарушений.

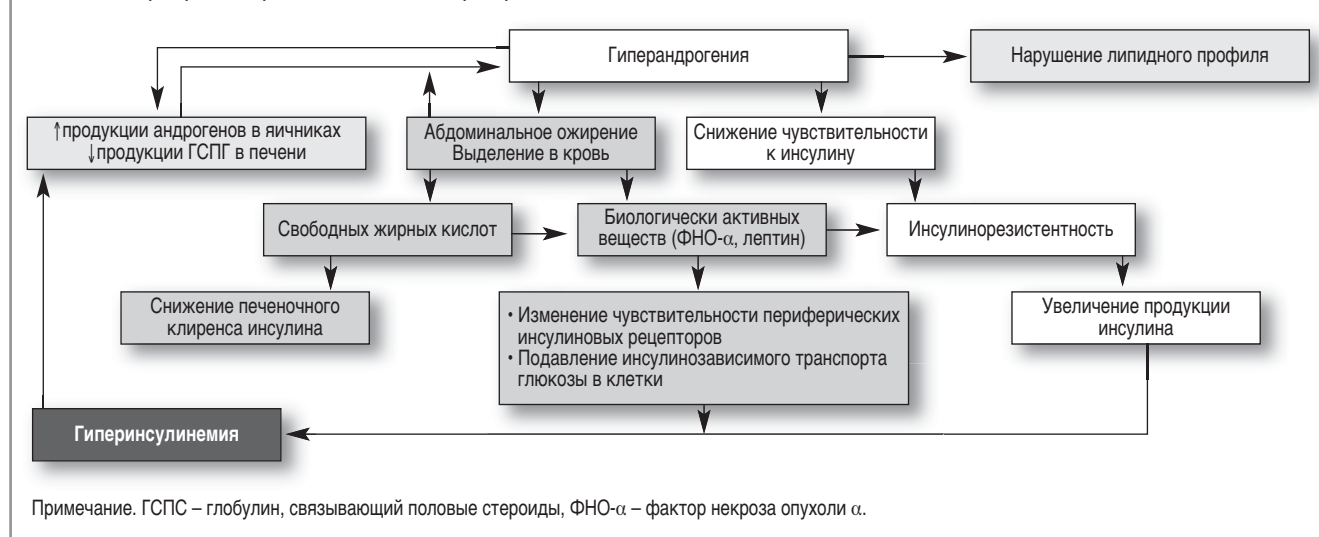
В частности, третьим аспектом взаимодействия эпилепсии и эндокринной системы является возможность изменения концентрации половых гормонов в плазме, что может приводить к развитию репродуктивной дисфункции у людей с эпилепсией. Предполагается, что из всех противосудорожных препаратов вальпроат кислоты наиболее часто вызывает репродуктивные эндокринные нарушения у женщин с эпилепсией. Проявления, такие как гиперандрогения, ановуляция, часто выявляются у женщин с эпилепсией, принимающих вальпроаты, и часто ассоциируются с повышением массы тела. Эти расстройства также часто регистрируются у женщин, получающих вальпроаты для лечения биполярных расстройств. Предполагается, что индуцированное приемом препаратов вальпроатной кислоты изменение репродуктивной эндокринной функции может возникать в результате ингибирования превращения тестостерона в эстроген или непосредственно (прямым путем) через индукцию биосинтеза андрогенов в тека-клетках (клетках оболочки theca interna) фолликулов яичников.

Противосудорожные препараты, индуцирующие ферменты печени, такие как карбамазепин и фенитоин, могут стимулировать синтез глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к снижению биологической активности эстрадиола, тестостерона и других половых стероидных гормонов. Уменьшение биологической активности половых стероидных гормонов может оказывать модулирующее влияние на репродуктивную функцию и снижать распространенность репродуктивных эндокринных нарушений, характеризующихся гиперандрогенией у женщин с эпилепсией. Однако распространенность ановуляции (ультразвуковые признаки мультифолликулярных яичников), зарегистрированная у женщин с эпилепсией на монотерапии карбамазепином, оказалась сходной с данными показателями, зарегистрированными на фоне приема вальпроатов. Окскарбазепин – новый противосудорожный препарат – представляет собой производное карбамазепина. Но метаболизм препарата отличается от такового у карбамазепина, и индуцирующее действие препарата на ферменты системы цитохрома печени P450 выражено значительно меньше, чем у карбамазепина. Важно отметить, что результаты исследований на животных позволяют предположить возможность снижения фертильности на фоне терапии окскарбазепином, и нельзя исключить аналогичного действия препарата у людей [38]. Гормонально-зависимая патология со стороны женской половой сферы имеет многофакторный патогенез и включает синдромы поликистозных яичников, гипопрогестеронемии, гипогонадизма и гиперкортицизма. Мнение разных исследователей на факт воздействия противосудорожных препаратов



Для нарастания явлений гиперандрогении и, как следствие, нарушения баланса между эстрогенами и андрогенами в организме женщины необходима активная продукция 5 α -редуктазы, которая стимулируется ГАМК посредством нейрого르몬ов аллопрегнанолаона и тетрагидроде-

Рис. 2. Роль гиперандрогении в развитии метаболических расстройств.



оксикортикостерона (THDOC). Вальпроевая кислота увеличивает содержание в мозге ГАМК, стимулируя синтезирующий ГАМК фермент – глутаматдекарбоксилазу и тормозя активность ферментов, осуществляющих метаболизм ГАМК.

Аллопрегнанолон (3α,5α-тетрагидропрогестерон) – нейростероид, метаболит прогестерона. Синтезируется как корой надпочечников, так и непосредственно в мозге с помощью ферментов 5α-редуктазы и 3α-гидроксистероидоксидоредуктазы. Модулирует активность ГАМК_A-рецептора, связываясь с особым структурным сайтом на его поверхности [28]. THDOC – нейростероид, синтезируемый в мозге из дезоксикортикостерона с помощью двух ферментов: 5α-редуктазы I и 3α-гидроксистероидоксидоредуктазы. Сообщается о седативном, анксиолитическом и противосудорожном действии THDOC в мозге. Возможно, колебания уровней THDOC во время беременности, менструального цикла играют роль в развитии некоторых типов эпилепсии [50]. Таким образом, можно сделать вывод, что для успешного лечения эпилепсии необходимо нарастание уровня ГАМК, следовательно, и рост 5α-редуктазы посредством нейростероидов. Высокий уровень 5α-редуктазы влечет за собой активный рост преобразования тестостерона в наиболее активную фракцию – дигидротестостерон. Именно гиперандрогения является причиной нарушений менструальной и репродуктивной функции, а также увеличения массы тела и других метаболических расстройств (рис. 2).

Гормональный фон пациенток с эпилепсией является мишенью для пристального интереса исследователей, поскольку разнонаправленные взаимоотношения эпилептогенеза, гормонального статуса и противоэпилептических препаратов не вызывают сомнений, в определенных ситуациях нарушение баланса в этой системе имеет драматические последствия. Так, изменяющийся гормональный фон во время беременности и менструального цикла может являться причиной декомпенсации эпилепсии, применение противоэпилептических препаратов, в свою очередь, может грубо изменять гормональный статус, вплоть до нарушения репродуктивных способностей женщины, в некоторых случаях эпилептический процесс в головном мозге может способствовать появлению гормональных нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе.

Последние десятилетия ознаменовались значительным прогрессом медицинской науки, в том числе эндокринологии и эпилептологии. Были выявлены новые цепочки гормональных взаимодействий, определена клиническая роль субстанций, ранее считавшихся неактивными, появились новые знания в области эпилептогенеза, механизмах действия противосудорожных средств. Это делает необходимым продолжение исследований эпилепсии у мужчин и женщин, выстраиваемых на стыке специальностей эндо-

кринологии, репродуктологии и эпилептологии с учетом расширяющейся диагностической панели гормонов и их метаболитов, определения уровня основного обмена, в том числе у пациентов, принимающих новые противосудорожные препараты.

Литература/References

1. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. Пуццано, 1995. / Babichev V.N. Neuroendokrinnaia regulatsiia reproduktivnoi sistemy. Pusbchino, 1995. [in Russian]
2. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология пола. М.: Наука, 1981. / Babichev V.N. Neuroendokrinologiya pola. M.: Nauka, 1981. [in Russian]
3. Вилков Г.А., Нестеренко Э.Н., Колмакова Т.С. и др. Гормональные взаимоотношения при симптоматической эпилепсии. Журн. неврологии и психиатрии. 1994; 94 (4): 6–9. / Vilkov GA, Nesterenko EN, Kolmakova TS. i dr. Gormonal'nye vzaimootnosheniia pri simptomaticheskoi epilepsii. Zhurn. neurologii i psikiatrii. 1994; 94 (4): 6–9. [in Russian]
4. Власов П.Н. Алгоритмы диагностики и терапии эпилепсии у взрослых в поликлинических условиях. Фарматека. 2005; 7: 96–104. / Vlasov P.N. Algoritmy diagnostiki i terapii epilepsii u vzroslykh v poliklinicheskikh usloviakh. Farmateka. 2005; 7: 96–104. [in Russian]
5. Власов П.Н. Медикаментозная терапия – основа реабилитации больных эпилепсией женщин. В кн.: Актуальные вопросы медицинской нейропсихиатрии. М., 1996. / Vlasov P.N. Medikamentoznaia terapiia – osnova rehabilitatsii bol'nykh epilepsiei zhenshchin. V kn.: Aktual'nye voprosy meditsinskoi neiroreabilitatsii. M., 1996. [in Russian]
6. Власов П.Н. Некоторые клинические, социальные, гормональные, ЭЭГ и терапевтические особенности эпилепсии у женщин. В кн.: Успехи современной неврологии. М.: МГМСУ, 1999. / Vlasov P.N. Nekotorye klinicheskie, sotsial'nye, gormonal'nye, EEG i terapevticheskie osobennosti epilepsii u zhenshchin. V kn.: Uspekhi sovremennoi neurologii. M.: MGMSU, 1999. [in Russian]
7. Гехт А.Б., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Современные стандарты диагностики и лечения эпилепсии в Европе. Журн. неврологии и психиатрии. 1999; 7: 4–7. / Gekht AB, Avakian GN, Gusev EI. Sovremennye standarty diagnostiki i lecheniia epilepsii v Evrope. Zhurn. neurologii i psikiatrii. 1999; 7: 4–7. [in Russian]
8. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.В. и др. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб, 2000. / Gusev EI, Belousov Yu.B., Gekht AV. i dr. Lechenie epilepsii: ratsional'noe dozirovaniie antikonvulsantov. SPb, 2000. [in Russian]
9. Зенков Л.Р. Как улучшить лечение эпилепсии в России? Рос. мед. журн. 2003; 1: 3–9. / Zenkov LR. Kak uluchshit' lechenie epilepsii v Rossii? Ros. med. zhurn. 2003; 1: 3–9. [in Russian]
10. Илловайская И.А. Актуальные проблемы нейроэндокринологии. М., 2003. / Illovaitskaia IA. Aktual'nye problemy neuroendokrinologii. M., 2003. [in Russian]
11. Карлов В.А. Судорожный эпилептический статус. М.: МЕДпресс-информ, 2003. / Karlov VA. Sudorozhnyi epilepticheskii status. M.: MEDpress-inform, 2003. [in Russian]

12. Карлов В.А., Власов П.Н. Беременность и лекарственная терапия эпилепсии. *Новости эпилепсии*. 1997; 2 (12): 6–7. / Karlov VA, Vlasov PN. *Beremennost' i lekarstvennaia terapiia epilepsii*. *Novosti epilepsii*. 1997; 2 (12): 6–7. [in Russian]
13. Розен В.Б., Смирнов А.Н. Рецепторы и стероидные гормоны. М.: МГУ, 1981. / Rozen VB, Smirnov AN. *Retseptory i steroidnye gormony*. М.: МГУ, 1981. [in Russian]
14. Семичева Т.В. Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности. М., 2001. / Semicheva TV. *Zamestitel'naiia terapiia gipotalamo-gipofizarnoii nedostatocnosti*. М., 2001. [in Russian]
15. Уварова Е.В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков. *Лечащий врач*. 2008; 3: 34–42. / Uvarova EV. *Patogeneticheskie aspekty i sovremennye vozmozhnosti korrektsii giperandrogennykh proiavlenii u devochek-podrostkov*. *Lechasbchii vrach*. 2008; 3: 34–42. [in Russian]
16. Филатова Н.В. Особенности эпилепсии у женщин с нарушением менструальной функции. Автореф. дис. – канд. мед. наук. М., 2010. / Filatova NV. *Osobennosti epilepsii u zhenshchin s narusheniem menstrual'noi funktsii*. *Autoref. dis. – kand. med. nauk*. М., 2010. [in Russian]
17. Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Роль снижения избыточной массы тела в восстановлении функции репродуктивной системы женщины. *Гинекология*. 2005; 7 (1): 51–3. / Tsallagova EV, Prilep'skaia VN. *Rol' snizheniia izbytochnoi massy tela v vosstanovlenii funktsii reproduktivnoi sistemy zhenshchiny*. *Gynecology*. 2005; 7 (1): 51–3. [in Russian]
18. Юдаев Н.А. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М.: Наука, 1976. / Yudaev NA. *Biokhimiia gormonov i gormonal'noi reguliatsii*. М.: Nauka, 1976. [in Russian]
19. Arimatsu Y, Hatanaka H. Estrogen treatment enhances survival of cultured fetal rat amygdala neurons in a defined medium. *Dev Brain Res* 1986; 26: 151–9.
20. Barrett-Connor E, Kritz-Silversten D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA* 1993; 269: 2637–41.
21. Bauer J, Burr W, Elger CE. Seizure occurrence during ovulatory and anovulatory cycles in patients with temporal lobe epilepsy: a prospective study. *Eur J Neurol* 1988; 5 (1): 83–8.
22. Bauer J, Jarre A, Klingmuller D et al. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000; 41: 163–7.
23. Bonucelli U, Melis GB, Paoletti AM et al. Unbalanced progesterone and estradiol secretion in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 100–6.
24. Corpébot C, Robel P, Axelsson M et al. Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78 (8): 4704–7.
25. Crivello JF, Jefcoate J. Intracellular movement of cholesterol in rat adrenal cells. Kinetics and effects of inhibitors. *J Biol Chem* 1980; 255 (17): 8144.
26. Duncan S, Brodie MJ. Sexual function in women with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1074–81.
27. Flood JF, Smith GE, Roberts E. Dehydroepiandrosterone and its sulfate enhance memory retention in mice. *Brain Res* 1988; 447 (2): 269–78.
28. Gee KW, Chang WC, Brinton RE et al. GABA-dependent modulation of the C1-ionophore by steroids in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1987; 136 (3): 419–23.
29. Hamed SA. Neuroendocrine hormonal conditions in epilepsy: relationship to reproductive and sexual functions. *Neurologist* 2008; 14: 157–69.
30. Herzog AG, Friedman MN. Menstrual cycle interval and ovulation in women with localization-related epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 2133–5.
31. Herzog AG. Three pattern of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (10): 1082–8.
32. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL et al. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986; 43: 341–6.
33. Isojarvi JT. Serum steroids hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine. *Amer Neurol* 1989; 46: 1175–8.
34. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy Behav* 2005; 7 (1): 64.
35. Karlov VA, Vlasov PN, Kuschlinsky NE et al. Syndrome of lactoreia and epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39 (2): 113.
36. Kimura D. Sex differences in the brain. *Sci Amer* 1992; 267: 119–25.
37. Li PK, Rhodes ME, Jagannathan S. Reversal of scopolamine induced amnesia in rats by the steroid sulfatase inhibitor estrone-3-O-sulfamate. *Brain Res Cogn Brain Res* 1995; 2 (4): 251–4.
38. Löfgren E, Mikkonen K, Tolonen U et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: the role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav* 2007; 10 (1): 77–83.
39. Mabesh VB, Brann DW. Regulation of the preovulatory gonadotropin surge by endogenous steroids. *Steroids* 1998; 63: 616–29.
40. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999; 20: 279–307.
41. Ming X, Kaplan PW. Fixation-off and eyes closed catamenial generalized nonconvulsive status epilepticus with eyelid myoclonic jerks. *Epilepsia* 1998; 39 (6): 664–8.
42. Morrell MJ, Hayes FJ. High incidence of components of polycystic ovary syndrome in young women with epilepsy treated with valproate versus lamotrigine. *Epilepsia* 2005; 46 (8): 88.
43. Morrell MJ, Sperling MR, Stecker M. Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology* 1994; 44: 243–7.
44. Murialdo G, Galimberti CA, Magri F. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 519–26.
45. Obno Y, Yanagibashi K. A possible role of "steroidogenic factor" in the corticoidogenic response to ACTH; effect of ACTH, cycloheximide and aminoglutethimide on the content of cholesterol in the outer and inner mitochondrial membrane of rat adrenal cortex. *Endocrinol Jap* 1983; 30 (3): 335.
46. Privalle CT, Crivello JF, Jefcoate CR. Regulation of intramitochondrial cholesterol transfer to side-chain cleavage cytochrome P450 in rat adrenal gland. *Mol Cell Endocrinol* 1987; 53: 87.
47. Pschirrer ER. Seizure disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31 (2): 373–84.
48. Quigg M, Kiehl JM, Shneker B et al. Interictal and postictal alterations of pulsatile secretions of luteinizing hormone in temporal lobe epilepsy in men. *Ann Neurol* 2002; 51: 559–66.
49. Rainey WE, Nakamura Y. Regulation of the adrenal androgen biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 108 (Iss. 3–5): 281–6.
50. Tuveri A, Paoletti AM, Orru M et al. Reduced serum level of THDOC, an anticonvulsant steroid, in women with perimenstrual catamenial epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1221–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цаллагова Елена Владимировна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: secretariat@oparina4.ru
Генералов Василий Олегович – д-р мед. наук, врач-невролог, Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». E-mail: videoecg@mail.ru
Садыхов Тимур Русланович – канд. мед. наук, врач-невролог, Центр диагностики и лечения эпилепсии «Планета Мед». E-mail: videoecg@mail.ru
Боровкова Виолетта Владимировна – аспирант, акушер-гинеколог, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: secretariat@oparina4.ru

DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.32-35

Персонализированный подбор гормонального контрацептива для пациенток, требующих контроля массы тела (обзор литературы)

Т.Ю.Пестрикова[✉], Е.А.Юрасова

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

[✉]typ50@rambler.ru

Гормональные контрацептивы не только предупреждают наступление беременности, но и оказывают ряд других благоприятных неконтрацептивных эффектов как в отношении репродуктивной системы, так и всего организма в целом. В этой связи немаловажную роль выполняют прогестагены в составе контрацептива. Дроспиренон, входящий в состав гормональных контрацептивов, обладает антиминералокортикоидной активностью, препятствует задержке натрия и жидкости в организме, что поддерживает стабильность массы тела, уровень артериального давления, а также препятствует нагрубанию молочных желез. Дроспиренон оказывает на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему эффект, подобный спиронолактону. Персонализированный подбор дроспиренонсодержащего контрацептива является залогом стабильности массы тела пациенток, что обсуждается в статье на примере препарата Мидиана.

Ключевые слова: гормональные контрацептивы, дроспиренон, стабильность массы тела, неконтрацептивный эффект.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А. Персонализированный подбор гормонального контрацептива для пациенток, требующих контроля массы тела (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (3): 32–35. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.32-35

Review

Personalized approach of a hormonal contraceptive for patients requiring control of body weight (review)

T.Yu.Pestrikova[✉], E.A.Yurasova

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

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Hormonal contraceptives are protected from undesirable pregnancy, but also have a row of other useful, uncontraceptive effects, both in regard to the reproductive system and all organism on the whole. An in this connection not insignificant role is executed by progestagens that is included in the complement of contraceptive. Drospirenone is enters in complement of a hormonal contraceptives, possesses to antimineralocorticoid activity, prevents to the delay of natrium and liquid in an organism, that supports stability of body weight, level of arterial pressure, prevents to sickly increase of mammary glands. Drospirenone renders an effect on the RAAS-system, similar spironolactone. Personalized approach of a hormonal contraceptive which contains of drospirenone is the mortgage of control of normal body weight, what is discussed in the article on the example of the drug Midiana.

Key words: hormonal contraceptives, drospirenone, control of body weight, uncontraceptive effect.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A. Personalized approach of a hormonal contraceptive for patients requiring control of body weight (review). Gynecology. 2018; 20 (3): 32–35. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.32-35

В материалах ежегодной конференции Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) отмечено, что «цель контрацепции должна состоять не только в снижении случаев нежелательной беременности, но также в предоставлении женщине возможности принимать наиболее подходящие для нее решения. Наилучший метод контрацепции – тот, который выбран самой женщиной, а не медицинскими работниками. В таком случае наиболее вероятно, что пациентка будет применять данный метод контрацепции долго» [1].

Гормональные контрацептивы (ГК) не только предупреждают наступление нежелательной беременности, но и оказывают ряд других благоприятных неконтрацептивных эффектов как в отношении репродуктивной системы, так и всего организма в целом. В этой связи немаловажную роль выполняют прогестагены, входящие в состав контрацептива [2].

Характеристика прогестагенов, входящих в состав ГК

Прогестагены относятся к стероидным гормонам. Механизм их действия связан с воздействием на стероидные рецепторы. Первой структурой, с которой взаимодействуют прогестагены в процессе реализации биологической активности на клеточном уровне, является плазматическая мембрана клеток-мишеней. На ней расположены специ-

фические рецепторы, которые выполняют очень важные функции. Во-первых, это этап узнавания, идентификации соответствующего гормона; во-вторых, при связывании с гормоном происходит изменение функционального состояния клетки за счет изменения проницаемости мембран для различных ионов и активности ферментов, образования вторичных посредников внутри клетки. Это опосредует негеномные эффекты прогестагенов, которые развиваются быстро, в течение нескольких минут или часов. Проникая внутрь клетки, прогестагены связываются с цитозольными рецепторами, представляющими собой ядерные белки. В результате изменяется транскрипция специфических генов, что обуславливает физиологические и морфологические трансформации в органах-мишенях. Это геномные, медленные эффекты прогестагенов. Они развиваются в течение нескольких часов и даже суток [2, 3].

Существует 5 типов стероидных рецепторов: для глюкокортикоидов, минералокортикоидов, эстрогенов, гестагенов и андрогенов. Прогестерон и прогестагены специфически связываются с гестагенными рецепторами, но могут в той или иной мере связываться и с другими типами стероидных рецепторов, что определяет особенности их действия. Так, прогестерон и дроспиренон помимо гестагенных рецепторов связываются с минералокортикоидными рецепторами, что обуславливает их антиминералокортикоидное действие, медроксипрогестерона ацетат – с глюкокортикоидными рецепторами, поэтому он обладает небольшой анти-

глюкокортикоидной активностью, ряд гестагенов (ципротерона ацетат, хлормадион, диеногест, дроспиренон, номегестрол) связываются с андрогенными рецепторами, что обеспечивает их антиандрогенную активность [2–5].

Следует подчеркнуть, что контрацептивное действие гормональных препаратов обусловлено в основном действием прогестагенов. Эстрогены лишь потенцируют тормозящий эффект прогестагенов на овуляцию на уровне гипоталамо-гипофизарной системы и яичников. Кроме этого, прогестагены замедляют перистальтику маточных труб, в связи с чем затрудняется прохождение яйцеклетки в полость матки; оказывают антиимплантационный эффект, обусловленный ранней секреторной трансформацией эндометрия, и, наконец, повышают вязкость цервикальной слизи, что затрудняет продвижение сперматозоидов в полость матки. Каждый из перечисленных механизмов в отдельности способен обеспечить контрацептивный эффект, сочетание же их в гормональных препаратах обеспечивает высокую надежность метода [2–4, 6, 7].

В настоящее время синтезировано немалое количество разнообразных прогестагенов, что открывает большие возможности для индивидуального выбора гормонального препарата.

Дроспиренон – прогестаген IV поколения

Дроспиренон относится к прогестагенам IV поколения и является производным спиронолактона. С фармакологической, клинической и физиологической точек зрения существует тесная связь дроспиренона с прогестероном [2–4].

На основе дроспиренона были созданы комбинированные монофазные контрацептивы, каждая таблетка которых содержит 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ). Одним из таких контрацептивов является препарат Мидиана. Дроспиренон, входящий в его состав, обладает умеренно выраженным антиандрогенным эффектом, хотя он менее выражен, чем у ципротерона ацетата. В основном этот эффект проявляется благоприятным косметическим действием контрацептива на кожу. Подобно прогестерону, дроспиренон имеет высокое сродство к рецепторам прогестерона и минералокортикоидов и низкое сродство к рецепторам андрогенов. Но в отличие от прогестерона дроспиренон не связывается ни с глюкокортикоидными, ни с эстрогеновыми рецепторами [8, 9].

Дроспиренон является аналогом спиронолактона и в дозе 3 мг обладает антиминералокортикоидной и антиандрогенной активностью, аналогичной 20–25 мг спиронолактона. Являясь производным спиролактона (который давно известен как блокатор периферических рецепторов к андрогенам), дроспиренон эффективен в лечении дерматологических проявлений гиперандрогении, особенно угревой сыпи. Известно, что эстрогенсодержащие оральные контрацептивы обладают антиандрогенным действием, которое основано на увеличении концентрации в крови глобулинов, связывающих половые стероиды, в результате чего снижается свободная (биологически активная) фракция андрогенов. Однако большинство прогестагенов предыдущего поколения нивелировало эти эффекты. Дроспиренон не влияет на вызванное эстрогенами повышение в крови содержания глобулинов, связывающих половые стероиды, а, напротив, снижает уровень тестостерона в плазме крови, увеличивает уровень синтеза глобулина, связывающего половые гормоны, снижает активность ферментов, которые катализируют превращение тестостерона в дигидротестостерон, в комплексе с ЭЭ блокирует гонадотропную функцию гипофиза. Эти антиандрогенные эффекты дроспиренона предоставляют женщинам дополнительные неконтрацептивные преимущества. Препарат Мидиана (30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона) обладает достаточно выраженными антиандрогенными свойствами, которые уменьшают проявления угревой сыпи и других кожных заболеваний [10, 11].

Неконтрацептивные эффекты препарата Мидиана

Благодаря антиминералокортикоидной активности дроспиренон препятствует задержке натрия и жидкости в

организме, что поддерживает стабильность массы тела, уровня артериального давления, а также препятствует нагрубанию молочных желез. Дроспиренон, оказывающий на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему эффект, подобный спиронолактону, открывает новые терапевтические возможности применения препарата Мидиана. В первую очередь это относится к терапии предменструального синдрома (ПМС). Не менее чем у 95% женщин репродуктивного возраста в той или иной степени за несколько дней до менструации наблюдаются такие симптомы, как раздражительность (93,8%), нагрубание и болезненность молочных желез (87,5%), метеоризм (75%), головная боль (56,3%), изменение настроения с наклонностью к депрессии (56,3%), отечность (50%) [12–14]. Применение препарата Мидиана является адекватной терапевтической тактикой при ПМС.

В ряде исследований отмечается, что у женщин в возрасте 35 лет и старше повышается частота метаболического синдрома и экстрагенитальных заболеваний, что требует выбора наиболее безопасного ГК, такого, к каким относится Мидиана. Более того, в гетерогенной клинической картине ПМС всегда имеются симптомы, связанные с задержкой жидкости (отеки, мастодиния), что ограничивало использование ГК предыдущего поколения. Антиминералокортикоидное действие дроспиренона открывает новые возможности в лечении ПМС, наблюдаемого у большинства овулирующих женщин репродуктивного возраста. По результатам исследования уже через 3 цикла зафиксирована положительная динамика в регрессе симптомов ПМС, а через 6 циклов все женщины отметили значительное улучшение и были согласны на продолжение приема препарата Мидиана [15–17].

Данный эффект дроспиренона клинически благоприятен с позиций метаболизма и может рассматриваться как позитивный при наличии риска избыточных альдостероновых влияний. Полученные рядом исследователей данные позволяют считать, что Мидиана может использоваться у пациенток с индексом массы тела менее 30 кг/м² как минимум в течение полугода, при этом не ожидается прибавки массы тела, а также выраженного нарушения содержания липидов сыворотки крови. Дополнительный контроль необходим только в отношении пациенток с андрогенным типом ожирения и гипертриглицеридемией. Увеличение индекса НОМА заставляет с осторожностью подходить к назначению комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с клиническими проявлениями инсулинорезистентности [18–21].

Повышение массы тела нередко трактуется как побочный эффект ГК. Опасения по этому поводу часто не дают женщинам начать использование современных ГК или приводят к преждевременному прекращению их приема. Знание основ метаболического влияния половых стероидов, ясное понимание механизмов регуляции массы тела и влияния на эти процессы оральных контрацептивов позволяют компетентно подойти к выбору препарата. Персонализированный подбор ГК дает возможность обеспечить каждой пациентке эффективную контрацепцию при сохранении стройной фигуры в отсутствие неблагоприятного влияния на метаболические процессы в организме [22–24].

Масса тела – это важнейший физический параметр оценки состояния здоровья. Она складывается из массы всех компонентов, его составляющих. Понятие «body composition» (состав тела) – это соотношение масс следующих основных компонентов: мышечная масса, масса воды, масса жировой ткани (так как масса внутренних органов человеческого тела является достаточно стабильной). Оценка массы тела и ее отклонений от нормы как в сторону недостатка, так и в сторону избытка проводится на основании индекса массы тела [22, 23].

Следовательно, поддержание водно-солевого гомеостаза жизненно важно для осморегуляции, обеспечения оптимальных объемов интра- и экстрацеллюлярной жидкости, а также их соотношения и величины кровяного давления. Эти процессы регулируются группой гормонов. Одним из важнейших считается альдостерон. В дистальных отделах нефрона альдостерон стимулирует реабсорбцию

Na⁺ и экскрецию K⁺. Конечным результатом действия альдостерона является обмен трех ионов Na⁺ на два иона K⁺ и один ион H⁺. Секреция альдостерона контролируется тремя механизмами:

- 1) концентрацией ионов K⁺;
- 2) повышением выброса адренокортикотропного гормона;
- 3) активностью ренин-ангиотензиновой системы.

Повышение выработки альдостерона индуцирует задержку жидкости, гипертензию и гипокалиемию. Недостаточность альдостерона сопровождается обезвоживанием организма, артериальной гипотензией, гипонатриемией и гиперкалиемией – наиболее грозным осложнением недостаточности альдостерона, способным приводить к серьезным нарушениям сердечной деятельности. Высокие дозы эстрогенов могут стимулировать в печени синтез таких белков, как факторы коагуляции, глобулин, связывающий половые стероиды, и ангиотензиноген. Повышение выработки последнего приводит к запуску ренин-ангиотензинового «каскада» и повышению уровня альдостерона, задержке натрия и воды путем увеличения реабсорбции натрия в почках [24, 25].

Современные ГК имеют высокую степень предупреждения нежелательной беременности. В то же время существуют группы пациенток, которые требуют дополнительных преимуществ при выборе ГК [26–28]. Среди таких потенциальных пользователей – женщины с предрасположенностью к увеличению массы тела и немало подростков. Поэтому данной категории пациенток необходимы ГК, у которых помимо прямого противозачаточного действия имеются профилактические и терапевтические свойства. К таким препаратам относится дроспиренонсодержащий контрацептив Мидиана, обладающий оптимальным метаболическим профилем, что дает возможность обеспечить стабильную массу тела при его приеме [29].

Таким образом, для персонализированного подбора ГК одной из важных задач является оценка его неконтрацептивного эффекта, к которому относится стабильность массы тела.

Литература/References

1. <https://www.medscape.com/viewarticle/896473>
2. *Руководство по репродуктивной медицине. Под ред. Б.Карра, Р.Блекуэлла, Р.Азиза. Пер. с англ. М.: Практика, 2015. / Rukovodstvo po reproduktivnoj medicinie. Pod red. B.Karra, R.Blekuella, R.Aziza. Per. s angl. M.: Praktika, 2015. [in Russian]*
3. *Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Прилепской. 4-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ, 2017. / Rukovodstvo po kontracepcii. Pod red. V.N.Prilepskoj. 4-e izd., dop. M.: MEDpress-inform, 2017. [in Russian]*
4. *Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Ginekologiya: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. G.M.Savel'evoy, G.T.Suhij, V.N.Serova i dr. 2-e izd., pererab i dop. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]*
5. Caprio M, Antelmi A, Cebtrite G et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drosiprenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2011; 152 (1): 113–25.
6. Dinger J, Minb TD, Buttman N et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (1): 33–40.
7. Africander D, Verboog N, Hapgood JP. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids* 2011; 76 (7): 636–52.
8. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N et al. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drosiprenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovarian syndrome. *Contraception* 2010; 82 (2): 139–46.
9. Tan JK, Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drosiprenone oral contraceptives in the treatment of acne. *Int J Women Health* 2010; 9 (1): 213–21.
10. Oner G, Muderris II. A prospective randomized trial comparing low-dose ethinyl estradiol and drosiprenone 24/4 combined oral contraceptive vs ethinyl estradiol and drosiprenone 21/7 combined oral contraceptive in the treatment of hirsutism. *Contraception* 2011; 84 (5): 508–11.

11. Геворкян МА, Манухин ИБ, Юрковец МГ. Гормональная контрацепция: консультирование в выборе методов и режимов предохранения от нежелательной беременности. *Вопр. гинекол, акуш. и перинатол.* 2011; 10 (1, 4, 5): 7–10. / Gevorgyan MA, Manubin IB, Yurkovec M.G. *Gormonal'naya kontratshepciya: konsul'tirovaniye v vybore metodov i rezhimov predobraneniya ot nezbelatel'noj beremennosti.* *Vopr. ginek. i perinatol.* 2011; 10 (1, 4, 5): 7–10. [in Russian]
12. Геворкян МА, Манухин ИБ, Кузнецова ЕМ. Опыт применения дроспиренон-содержащего гормонального контрацептива. *Рус. мед. журн.* 2011; 19 (2): 1–2. / Gevorgyan MA, Manubin IB, Kuznecova EM. *Opyt primeneniya drospirenon-soderzhashchego gormonal'nogo kontratsheptiva.* *Rus. med. zburn.* 2011; 19 (2): 1–2. [in Russian]
13. Motivala A, Pitt B. Drospirenone fore Oral Contraception and Hormone Replacement Therapy. *Drugs* 2007; 7 (5): 47–655.
14. Пестрикова ТЮ, Юрасова ЕА, Юрасов ИВ. Медикаментозная терапия в практике акушера-гинеколога. М.: Литтерра, 2011. / Pestrikova T.Yu., Yurasova EA, Yurasov IV. *Medikamentoznaya terapiya v praktike akusbera-ginekologa.* М.: Litterra, 2011. [in Russian]
15. Endrikat JS, Milchev NP, Kapamadziya A et al. Bleeding pattern, tolerance and patient satisfaction with a drospirenone-containing oral contraceptive evaluated in 3488 women in Europe, the Middle East and Canada. *Contraception* 2009; 79 (6): 428–32.
16. Halbreich U, Backstrom T et al. Clinical diagnostic criteria for premenstrual syndrome and guidelines for research studies. *Genecol Endocrinol* 2007; 23 (3): 123–30.
17. Paul G, Bell C et al. The real deal: A feasibility study of peer-led sex education for early school leavers. *Contracept Reprod Health Care* 2010; 5 (5): 343–57.
18. Подзолкова НМ, Глазкова ОЛ, Сумяткина ЛВ. Метаболические эффекты низкодозированных дроспиренонсодержащих гормональных контрацептивов. *Рус. мед. журн.* 2012; 10: 1–6. / Podzol-kova N.M., Glazkova O.L., Sumyatina L.V. *Metabolicheskie efekty nizko-dozirovannyh drospirenon-soderzhashchib gormonal'nyh kontratsheptivov.* *Rus. med. zburn.* 2012; 10: 1–6.
19. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Corbrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD 003987.
20. Regine Sitruc, Anita Nath. Metabolic effects of contraceptive steroids. *J Med* 2011; 12 (2): 63–75.
21. Verchaeghe J. Hormonal contraception in women with metabolic syndrome. *Contracept Reprod Health Care* 2010; 5 (5): 305–14.
22. Доброхотова Ю.Э. Влияют ли современные гормональные контрацептивы на массу тела? АГ-инфо. 2008; 3: 3–7. / Dobro-botova Yu.E. *Vliyayut li sovremennye gormonal'nye kontratsheptivy na massu tela?* *AG-info.* 2008; 3: 3–7. [in Russian]
23. Bachmann G, Korner P. Bleeding patterns associated with oral contraceptive use: a review of the literature. *Contraception* 2007; 76 (3): 182–9. *AG-info* 2008; 3: 3–7.
24. Ahmed AH, Gordon RD, Taylor PJ et al. Effect of contraceptives on aldosterone/renin ratio may vary according to the components of contraceptive, renin assay method, and possibly route of administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (6): 1797–804.
25. Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 2005; 186: 1–20.
26. Карабаева АЖ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Кардиоваскулярные эффекты альдостерона. *Нефрология.* 2008; 12 (2): 36–8. / Kara-baeva AZh, Esayan AM, Kayukov IG. *Kardiovaskulyarnye efekty al'dosterona.* *Nefrologiya.* 2008; 12 (2): 36–8. [in Russian]
27. Hapangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond Engl)* 2016; 12: 3–13.
28. Jonderko K, Skalba P, Kasicka-Jonderko A et al. Impact of combined oral contraceptives containing ethinylestradiol on the liver microsomal metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care: Official J Eur Soc Contracept* 2013; 18 (4): 284–92.
29. Кузнецова ИВ, Набиева ПА. Особенности контрацептивного выбора у подростков с избыточной массой тела. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2014; 2: 60–7. / Kuznecova IV, Nabieva PA. *Osobennosti kontratsheptivnogo vybora u podrostkov s izbytochnoj massoj tela.* *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov.* 2014; 2: 60–7. [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

Метаболический профиль и функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с разными формами преждевременной недостаточности яичников

А.А.Позднякова^{✉1}, Л.А.Марченко¹, Н.К.Рунихина², Н.В.Шарашкина², Т.Ю.Иванец¹

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

[✉]anna_pozd@mail.ru

Цель исследования – сравнить уровни биохимических и функциональных маркеров сердечно-сосудистого риска при молекулярно-генетической и аутоиммунной формах преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ).

Материалы и методы. В исследование включены 68 женщин с ПНЯ, из них 49 – с молекулярно-генетической формой (подгруппа IA), 16 – с аутоиммунной (подгруппа IB), 3 – с идиопатической (подгруппа IC), и 85 женщин с регулярным ритмом менструаций (II группа – контрольная), сопоставимых по возрасту и индексу массы тела. У всех участниц исследования были оценены гормональный профиль, уровни биохимических [общий холестерин (ХС), триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности, коэффициент атерогенности, аполипопротеины A1 и B, мочевая кислота, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), глюкоза, инсулин, индекс инсулинорезистентности НОМА] и функциональных [толщина комплекса интима медиа (ТИМ) справа и слева, эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии справа] маркеров эндотелиальной дисфункции.

Результаты. В подгруппах IA и IB выявлено статистически значимое повышение уровня ХС, ЛПНП и увеличение ТИМ с обеих сторон в сравнении со II группой. При этом у пациенток с аутоиммунной формой ПНЯ отмечаются статистически более высокие уровни ХС и ЛПНП в сравнении с таковыми при молекулярно-генетической форме заболевания. Для женщин подгруппы IA также характерно достоверно значимое повышение уровней мочевой кислоты, вчСРБ, эндотелина-1 и снижение показателя ЭЗВД в сравнении с контрольной группой.

Вывод. ПНЯ, обусловленная молекулярно-генетическими нарушениями, сопряжена с более выраженными неблагоприятными изменениями профиля маркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, липидный профиль, функциональные маркеры эндотелиальной дисфункции.

Для цитирования: Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. и др. Метаболический профиль и функциональное состояние эндотелия сосудов у женщин с разными формами преждевременной недостаточности яичников. Гинекология. 2018; 20 (3): 36–41. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.36-41

Article

Metabolic profile and functional state of vascular endothelium in women with various forms of premature ovarian insufficiency

A.A.Pozdnyakova^{✉1}, L.A.Marchenko¹, N.K.Runikhina², N.V.Sharashkina², T.Yu.Ivanets¹

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

[✉]anna_pozd@mail.ru

Objective. Compare levels of biochemical and functional markers of cardiovascular risk in the molecular-genetic and autoimmune forms of premature ovarian insufficiency (POI).

Materials and methods. The study included 68 women with POI, 49 of them – with molecular-genetic form (a subgroup IA), 16 women with autoimmune form (a subgroup IB), 3 women – idiopathic form (a subgroup IC), and 85 women with regular periods (group II – control). Hormonal profile, levels of biochemical and functional markers of endothelial dysfunction [total cholesterol (TC), triglycerides, low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins, atherogenic index, apolipoproteins A1 and B, uric acid, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), glucose, insulin, insulin resistance index HOMA, right and left carotid intima-media thickness (cIMT), brachial artery flow-mediated dilatation (FMD)] were assessed in all the participants.

Results. The levels of cholesterol, LDL, cIMT were statistically significantly increased in subgroups IA and IB compared to group II. The patients with autoimmune form of POI (subgroup IB) had statistically increased levels of cholesterol and LDL compared to group with molecular-genetic form (subgroup IA). The women in subgroup IA also had significantly increased levels of uric acid, a highly sensitive CRP, endothelin-1 and decreased brachial artery FMD in comparison with the control group.

Conclusion. Molecular-genetic POI is associated with more pronounced adverse changes in the profile of cardiovascular disease risk markers.

Key words: premature ovarian insufficiency, lipid profile, functional markers of endothelial dysfunction.

For citation: Pozdnyakova A.A., Marchenko L.A., Runikhina N.K. et al. Metabolic profile and functional state of vascular endothelium in women with various forms of premature ovarian insufficiency. Gynecology. 2018; 20 (2): 36–41. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.36-41

Введение

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) представляет собой одно из наиболее загадочных заболеваний репродуктивной системы у женщин в возрасте до 40 лет, для которого характерен стойкий дефицит половых гормонов, приводящий не только к бесплодию, но и преждевременному формированию болезней старения – сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), остеопорозу и когнитивным расстройствам. Согласно Фремингемской модели гипоестрогенения является независимым фактором риска развития инсультов и инфарктов [1]. Данное положение

не справедливо также для пациенток с ПНЯ, что подтверждается рядом регламентирующих документов последних лет [2–4]. Безусловно, «золотым стандартом» оценки риска кардиоваскулярных событий считаются крупномасштабные рандомизированные клинические исследования, целью которых является изучение важнейших конечных точек заболевания. Однако в связи с высокой стоимостью, длительностью и трудностью проведения таких исследований в клинической практике широкое распространение получил метод анализа промежуточных или суррогатных маркеров сердечно-сосудистого риска, которые подразумевают

определение важных биохимических и функциональных параметров, таких как уровень холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), С-реактивного белка (СРБ), толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) и т.д.

Пациентки с ПНЯ представляют собой особую группу в связи с тем, что эстрогенный дефицит у них возникает в результате активации процессов апоптоза и гибели примордиального пула фолликулов за счет грубых поломок на длинном плече X-хромосомы или вследствие образования яичниковых аутоантител. В ряде случаев дополнительно патология обусловлена формированием аутоиммунного полигландулярного синдрома за счет образования органо-специфических аутоантител, преимущественно к щитовидной железе, а также развития аутоиммунной патологии неэндокринного генеза (витилиго, миастения, ревматоидный артрит, врожденная катаракта, псориаз) [5].

Исследование I.Gulhan и соавт. показало, что у женщин с ПНЯ отмечаются более высокие уровни содержания общего ХС и ЛПНП, при этом была выявлена связь между уровнем эстрадиола и общего ХС [6]. Подобные результаты были получены и нами при обследовании 85 женщин, страдающих ПНЯ, в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций [7].

Однако в доступной литературе нами не было найдено работ, отражающих особенности нарушений метаболического профиля у больных с ПНЯ в зависимости от формы заболевания (молекулярно-генетической, аутоиммунной и идиопатической).

Цель исследования – сравнить уровни биохимических и функциональных маркеров сердечно-сосудистого риска при молекулярно-генетической и аутоиммунной формах ПНЯ.

Материалы и методы

В исследование были включены 153 женщины в возрасте от 18 до 40 лет. Все пациентки были разделены на 2 группы. I группу составили 68 женщин с ПНЯ, отвечающих критериям диагностики данного патологического состояния согласно рекомендациям ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) от 2015 г.: вторичная олиго-/аменорея более 4 мес в возрасте до 40 лет; уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более 25 МЕ/мл при двукратном определении с интервалом 1 мес. II группу (контрольную) составили 85 женщин с регулярным ритмом менструаций.

Критериями исключения для участия в исследовании явились: первичная гипергонадотропная аменорея, ятрогенные причины гипергонадотропной аменореи (операции на яичниках, химио-, лучевая терапия в анамнезе), тяжелые наследственные заболевания (галактоземия, блефарофимоз), наличие онкологических заболеваний, тромбозов в анамнезе, нарушение функции печени и почек, сахарный диабет, метаболический синдром.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России. Перед началом исследования все пациентки подписали информированное согласие на участие в нем.

Забор крови для исследования выполняли из локтевой вены натощак (спустя 12 ч после приема пищи) во время ранней пролиферативной фазы менструального цикла.

Для выявления ПНЯ и дифференциальной диагностики с другими эндокринопатиями всем участницам исследования определялись уровни ФСГ, эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ), инсулина с помощью электрохемилюминесцентного метода на автоматических анализаторах Immulite 2000, Immulite 1000 (Siemens, США) с использованием реагентов тех же фирм. Полученные результаты уровней гормонов интерпретировали согласно нормативным показателям лабораторий.

В рамках тиреоидного скрининга проводилось качественное определение аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ). Исследование осуществлялось иммуноферментным методом с использованием наборов Roche diagnostics (Германия). Результаты содержания аутоантител считали положительными при уровне выше 35 МЕ/л для АТ-ТПО и выше 40 МЕ/мл – для АТ-ТГ.

Для качественного определения суммарных уровней аутоантител к антигенам яичника (антиовариальные антигены) [иммуноглобулин – IgM, IgG, IgA] использовали метод непрямого иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью наборов фирмы Orgentec Diagnostica GmbH (Германия). Результаты считали положительными при уровне аутоантител выше 10 Ед/мл.

Оценку уровней антинуклеарных антител (антинуклеарного фактора) производили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы ORGENTEC Diagnostika GmbH (Германия) для качественного определения суммарных уровней антител (IgG, IgM, IgA). Результаты считали положительными при уровне аутоантител выше 10 Ед/мл.

Молекулярно-генетическое обследование включало определение неслучайной инактивации X-хромосомы и числа CAG-повторов гена андрогенного рецептора (AR) с помощью метил-чувствительного количественного флуоресцентного ПЦР-анализа, прямое определение числа CGG-повторов в гене FMR1 (fragile X mental retardation-1) методом метил-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Предикторами молекулярно-генетической формы ПНЯ являются наличие неслучайной инактивации X-хромосомы, «короткого» аллеля (менее 24) CAG-повторов в гене AR и аномальное число (менее 28 или более 36) CGG-повторов в гене FMR1 [8, 9].

Липидный профиль крови оценивали по основным показателям, характеризующим обмен и транспорт липидов: ХС, триглицериды (ТГ), ЛПНП, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), коэффициент атерогенности (КА), апо-липопротеины А1 и В (АпоА1 и АпоВ). Всем участницам исследования также определяли уровень мочевой кислоты, глюкозы и высокочувствительного СРБ (вЧСРБ). Исследование проводили с помощью спектрофотометрического и турбидиметрического методов на автоматических анализаторах ВА-400, А-25, с использованием реагентов производства Biosystems (Испания). Интерпретацию полученных результатов исследования биохимических маркеров проводили на основании Рекомендаций Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г. и Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2016 г. [10, 11]. Расчет индекса инсулинорезистентности НОМА производили по формуле:

$$\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) определяли в крови у всех участниц исследования натощак с помощью иммуноферментного анализа с применением реагентов Biomedica (Австрия).

Оценку функционального состояния эндотелия сосудов проводили с помощью эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на фоне пробы с реактивной гиперемией (увеличение интенсивности кровоснабжения органа после временного прекращения кровотока в нем) и измерения ТИМ общих сонных артерий справа и слева. Исследование выполнялось с использованием метода триплексного ультразвукового сканирования линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 5–13 МГц системы VIVID 7 GE. Величину ЭЗВД определяли путем измерения диаметра плечевой артерии справа до и после (через 60 с) 5-минутной компрессии сосуда манжетой сфигмоманометра с давлением, превышающим систолическое артериальное на 20–30 мм рт. ст. ЭЗВД рассчитывали как процент прироста диаметра плечевой артерии после декомпрессии по отношению к исходному. ТИМ измерялась при ультразвуковом сканировании на расстоянии 10 мм до бифуркации общей сонной артерии справа и слева, нормальной величиной которой у женщин в возрасте до 45 лет являются значения до 0,7 мм.

На основании проведенного комплексного обследования, включающего клинико-анамнестические данные и результаты гормонального, молекулярно-генетического и иммунологического обследования, I группа из 68 женщин с ПНЯ, включенных в исследование, была разделена на 3 подгруппы, соответствующие форме заболевания.

Таблица 1. Показатели липидного обмена у женщин с молекулярно-генетической и аутоиммунной формой заболевания

Показатель	Подгруппа IA	Подгруппа IB	II группа
ХС, ммоль/л	5,13±0,95*	5,74±0,83* **	4,74±0,78
ТГ, ммоль/л	0,97±0,64	1,07±0,65	0,91±0,42
ЛПНП, ммоль/л	2,63±0,75*	3,23±0,81* **	2,32±0,56
ЛПВП, ммоль/л	1,76±0,48	1,77±0,65	1,69±0,34
КА	2,09±0,97	2,48±1,05	1,88±0,54
АпоА1, мг/дл	171,87±54,74	187,7±50,7	178,9±59,3
АпоВ, мг/дл	91,68±27,37	87,59±20,5	84,6±21,4
Мочевая кислота, мкмоль/л	215,08±55,99*	213,4±47,27	191,09±49,55

*Достоверное различие в сравнении со II группой ($p<0,05$); **достоверное различие подгруппы IA в сравнении с подгруппой IB ($p<0,05$).

Таблица 2. Структура нарушений липидного профиля крови при разных формах ПНЯ

	Подгруппа IA, %	Подгруппа IB, %	p-уровень значимости
ЛПНП>3,0 ммоль/л	26,5	62,5	0,021
ТГ>1,7 ммоль/л	12,2	25,0	0,407
ЛПНП>3,0 ммоль/л и ТГ>1,7 ммоль/л	4,1	25,0	0,044

Подгруппа IA включала 49 (72,1%) женщин с молекулярно-генетической формой ПНЯ, у которых были выявлены разные отклонения числа CGG-повторов в гене FMR1 по отношению к его нормальному диапазону (28–36), и/или наличие «короткого» аллеля (менее 24) CAG-повторов в гене AR, и/или наличие неслучайной инактивации X-хромосомы. При детальном анализе показателей молекулярно-генетических маркеров формирования ПНЯ было обнаружено, что у 14,3% (7/49) пациенток развитие патологии обусловлено аномальным числом CGG-повторов гена FMR1, у 24,5% (12/49) – укорочением длины CAG-повторов гена AR, у 12,2% (6/49) – наличием неслучайной инактивации X-хромосомы. Встречались также сочетания разных молекулярно-генетических нарушений: у 20,4% (10/49) больных наблюдалось одновременное укорочение длины CAG-повторов в гене AR и аномальное число CGG-повторов в гене FMR1, у 16,3% (8/49) – наличие неслучайной инактивации X-хромосомы и укорочение длины CAG-повторов, у 2,0% (1/49) – наличие неслучайной инактивации X-хромосомы и аномальное число CGG-повторов в гене FMR1 и у 10,2% (5/49) – наличие неслучайной инактивации X-хромосомы, укорочение длины CAG-повторов и аномальное число CGG-повторов в гене FMR1.

Подгруппа IB – 16 (23,5%) женщин с аутоиммунной формой ПНЯ, у которых в ходе обследования выявлено наличие аутоиммунной полиэндокринопатии, специфических антител (АТ-ТГ, АТ-ТПО, антиовариальные) или неспецифических аутоантител (антиядерные). В нашем исследовании данная подгруппа была представлена в основном (62,5% – 10 из 16 случаев) пациентками с аутоиммунным тиреоидитом на фоне физиологического уровня ТТГ (средний уровень составил 2,3±1,5 мМЕ/мл). У 18,8% (3/16) пациенток аутоиммунная форма заболевания была обусловлена наличием антиовариальных антител, у 6,3% (1/16) – антиядерных антител. К данной форме заболевания также были отнесены пациенты с наличием органоспецифических аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (6,3% – 1/16) и псориаз (6,3% – 1/16).

Подгруппа IC – 3 (4,4%) женщины с идиопатической формой ПНЯ, у которых не было выявлено клинико-лабораторных проявлений молекулярно-генетической или аутоиммунной форм ПНЯ.

Дальнейший анализ уровней биохимических и функциональных маркеров сердечно-сосудистого риска проводился только в подгруппах IA, IB и II группе, подгруппа IC не была включена в связи с ее малочисленностью.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 21.0.

Результаты

Исследуемые подгруппы женщин с ПНЯ достоверно не различались между собой по возрасту, который составил 31,9±5,4 года в подгруппе IA и 32,0±6,1 – в подгруппе IB ($p>0,05$), а также по индексу массы тела, показатели которого были 22,7±4,2 и 22,7±3,7 кг/м² ($p>0,05$) соответственно. II группа, представленная женщинами с регулярным ритмом менструаций, была сопоставима с подгруппами IA и IB по возрасту (средний показатель 31,9±4,6 года); $p>0,05$ для обеих подгрупп и индексу массы тела (среднее значение 22,7±2,9 кг/м²); $p>0,05$ для обеих подгрупп.

Оценка показателей липидного профиля у больных с разными формами ПНЯ свидетельствовала о достоверном снижении уровня ХС у женщин в подгруппе IA в сравнении с подгруппой IB, который был соответственно 5,13±0,95 и 5,74±0,83 ммоль/л ($p=0,02$). При этом наиболее значимый маркер для диагностики риска развития ССЗ – уровень ЛПНП, составивший 2,63±0,75 и 3,23±0,81 ммоль/л соответственно, был также достоверно выше в подгруппе IB ($p=0,016$). При сравнении представленных данных с полученными результатами во II группе были также выявлены достоверные различия по уровню ХС и ЛПНП (табл. 1).

При детальном изучении структуры нарушения липидного профиля с учетом формы ПНЯ мы обнаружили, что в подгруппе IB значимо чаще встречается изолированная гиперлипидемия (в 62,5% случаев), обусловленная повышением уровня ЛПНП>3,0 ммоль/л, и сочетанная дислипидемия (в 25% случаев) за счет одновременного повышения ЛПНП>3,0 ммоль/л и ТГ>1,7 ммоль/л в сравнении с подгруппой IA, в которой указанные изменения встречаются в 26,5 и 4,1% случаев соответственно (табл. 2).

Сравнение показателей углеводного обмена, включающих определение уровней глюкозы, инсулина и индекса инсулинорезистентности HOMA, не показало значимых как внутригрупповых различий в подгруппах IA и IB, так и при их сравнении со II группой (табл. 3).

Уровень мочевой кислоты достоверно не различался между подгруппой IA и IB – 215,08±55,99 и 213,4±47,27 мкмоль/л ($p>0,05$) соответственно. Однако данный показатель оказался значимо выше у женщин в подгруппе IA в сравнении со II группой ($p=0,034$), что, по-видимому, является косвенным признаком формирования оксидативного стресса у данной категории больных. Наряду с этим достоверной разницы между подгруппой IB и II группой не наблюдается ($p=0,238$); см. табл. 1.

Анализ функциональных маркеров эндотелиальной дисфункции в зависимости от формы ПНЯ не показал достоверных различий по уровню ЭЗВД, который составил 11,39±4,55% в подгруппе IA и 12,63±2,75% – в подгруппе IB ($p>0,05$), а также по уровню ТИМ правой и левой общих сон-

Таблица 3. Показатели углеводного обмена у женщин с разными формами ПНЯ

Показатель	Подгруппа IA	Подгруппа IB	II группа
Глюкоза, ммоль/л	5,13±0,51	4,91±0,47	5,0±0,5
Инсулин, мкМЕ/мл	7,93±3,49	6,89±3,48	7,9±3,8
Индекс НОМА	1,84±0,9	1,7±0,78	1,8±0,9

Таблица 4. Показатели функционального состояния эндотелия сосудов у женщин с разными формами ПНЯ

Показатель	Подгруппа IA	Подгруппа IB	II группа
ТИМ справа, мм	0,61±0,09*	0,60±0,06*	0,55±0,07
ТИМ слева, мм	0,61±0,1*	0,58±0,04*	0,55±0,08
ЭЗВД, %	11,39±4,55*	12,63±2,75	14,82±3,77

*Здесь и далее в табл. 5: достоверное различие в сравнении с группой женщин с регулярным ритмом менструаций ($p < 0,05$).

Таблица 5. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у женщин с разными формами ПНЯ

	Подгруппа IA	Подгруппа IB	II группа
ЭТ-1, фмоль/л	0,84±0,58*	0,63±0,36	0,54±0,25
вЧСРБ, мг/л	1,44±2,14*	1,39±1,23	0,77±1,09

ных артерий, составившей 0,61±0,09 мм/0,61±0,1 мм и 0,60±0,06 мм/0,58±0,04 мм ($p > 0,05$) соответственно (табл. 4). При этом на фоне статистически значимого увеличения ТИМ у больных в подгруппах IA и IB в сравнении со II группой достоверное снижение показателя ЭЗВД в сравнении с контрольной группой было отмечено лишь в подгруппе IA (см. табл. 4).

Внутригрупповое сравнение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции не показало статистически значимой разницы по уровню ЭТ-1 в подгруппах IA и IB. При этом следует отметить, что у женщин с молекулярно-генетической формой заболевания было выявлено статистически значимое повышение уровня ЭТ-1 относительно такового во II группе (табл. 5).

Оценка уровня вЧСРБ в зависимости от формы ПНЯ также не показала достоверных внутригрупповых различий. Однако было выявлено его достоверное повышение при молекулярно-генетической форме заболевания в сравнении с контрольной группой (см. табл. 5).

Таким образом, на основании проведенного исследования нами было выявлено, что для женщин как с молекулярно-генетической, так и аутоиммунной формами ПНЯ характерно статистически значимое повышение уровня ХС, ЛПНП и увеличение ТИМ правой и левой общих сонных артерий в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций. При этом у пациенток с аутоиммунной формой ПНЯ отмечаются статистически более высокие уровни ХС и ЛПНП в сравнении с таковыми при молекулярно-генетической форме заболевания, что свидетельствует о более выраженных нарушениях липидного обмена у данной категории больных. Наряду с тем, что для пациенток с аутоиммунной формой ПНЯ в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций было характерно достоверное различие только по уровню ХС, ЛПНП, ТИМ с обеих сторон, при молекулярно-генетической форме также отмечается достоверно значимое повышение уровней мочевой кислоты, вЧСРБ, ЭТ-1 и снижение показателя ЭЗВД.

Обсуждение

Согласно современным представлениям, в основе развития ССЗ лежит формирование и прогрессирование атеросклероза, который может протекать бессимптомно в течение долгих лет. Многочисленные современные исследования и клинические рекомендации подтверждают целесообразность оценки уровней биомаркеров кардиоваскулярного риска (ЛПНП, СРБ, ЛПВП и т.д.) и функционального состояния эндотелия сосудов в качестве ранних предикторов субклинического течения атеросклероза, в связи с чем нами проведено их изучение у больных с разными формами ПНЯ.

Известно, что физиологическое снижение уровня эстрогенов в постменопаузе может способствовать развитию дислипидемии, оказывать отрицательный эффект на метаболизм глюкозы и инсулина, коагуляцию, фибринолиз, приводя в конечном итоге к формированию эндотелиальной дисфункции [12]. Наряду с этим данных об изменении метаболического, липидного и углеводного обменов у женщин с эстрогенным дефицитом в возрасте до 40 лет крайне мало, и в доступной литературе нам не встретились работы, в которых подробно обсуждаются маркеры сердечно-сосудистого риска при молекулярно-генетической и аутоиммунной формах ПНЯ.

Особое внимание в патогенезе развития дислипидемий и последующего формирования ССЗ уделяется уровню ЛПНП как наиболее атерогенной фракции ХС [10, 11]. Анализ уровня ХС и ЛПНП в нашем исследовании показал их значимое повышение как при молекулярно-генетической, так и аутоиммунной формах заболевания в сравнении с женщинами с регулярным ритмом менструаций. При этом у пациенток с аутоиммунной формой, обусловленной в нашем исследовании в 62,5% случаев наличием аутоиммунного тиреоидита (средний уровень ТТГ 2,3±1,5 мМЕ/мл) оба эти показателя были достоверно выше, чем при молекулярно-генетических нарушениях.

Нами не было найдено данных литературы, в которых обсуждалась бы связь патологии щитовидной железы с дислипидемией у больных с ПНЯ. Однако в 2014 г. О.Д.Рымар и соавт. в исследовании, включающем 109 женщин в постменопаузе (средний возраст 55,2±7,8 года) с компенсированным гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита и 135 женщин без патологии щитовидной железы, сопоставимых по возрасту, показали, что у больных в основной группе, несмотря на достижение целевого уровня ТТГ (0,4–4,0 мЕд/л), сохраняются повышенные значения ХС, ЛПНП, ТГ и ХС не-ЛПВП, а также значимо высокие уровни ТГ и низкие – ЛПВП в сравнении с группой контроля [13].

По мнению В.В.Фадеева, аутоиммунный тиреоидит является наиболее частой причиной приобретенного гипотиреоза, распространенность которого составляет 4–21%. Примерно в 95% случаев у больных гипотиреозом отмечается гиперхолестеринемия, что обусловлено проатерогенными изменениями липидного профиля [14]. Известно, что тиреоидные гормоны, активируя рецепторы ЛПНП, способствуют катаболизму частиц ЛПНП, стимулируют белок – переносчик эфиров ХС СЕРТ (cholesterol ester transfer protein), транспортирующий эфиры ХС с ЛПВП 2 на фракции ЛПНП и липопротеины промежуточной плотности и ТГ в противоположном направлении, активируют липопротеинлипазу, стимулируют печеночную липазу, ингибируют образование окисленных ЛПНП, проявляя тем самым

антиатерогенный эффект. G.Tamer и соавт. также доказали связь АТ-ТПО с уровнями липидов и рекомендовали относить лиц с повышенными значениями АТ-ТПО к группе риска развития дислипидемий [15]. В связи с представленным мы считаем, что больных с аутоиммунной формой ПНЯ должны одновременно наблюдать гинекологи, общие эндокринологи и кардиологи для совместной разработки тактики ведения с целью профилактики и лечения дислипидемий (в том числе для решения вопроса о необходимости назначения им курсов лечения статинами).

На сегодняшний день атеросклероз рассматривается не только с точки зрения пассивного накопления липидов в стенке сосудов, но и как сложный механизм, вовлекающий иммунорегуляторные процессы, что подтверждается в нашем исследовании не только наличием аутоантител к щитовидной железе, но и суммарно в 37,5% случаев – присутствием антиовариальных и антинуклеарных антител, длительно текущим ревматоидным артритом и псориазом.

Дисбаланс между гуморальными защитными (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин I) и повреждающими (ЭТ-1, тромбоксан А₂, супероксид-анион) факторами приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и апоптозу клеток эндотелия. Провоспалительные цитокины способствуют дислипидемии, дисбалансу проатерогенных и противоатерогенных липидов, увеличивают экспрессию липопротеинов очень низкой плотности в тканях, уменьшая их содержание в крови. Результаты исследования Ю.А.Майоровой наглядно демонстрируют наличие изменений липидного профиля крови у больных ревматоидным артритом, что проявляется в повышении уровня ХС и ЛПНП [16]. По данным М.В.Ахлупкина и соавт., подобный механизм развития дислипидемии характерен и для больных псориазом [17].

Гормональные изменения, ассоциированные с ПНЯ, способствуют нарушению молекулярной сигнализации в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, приводя к вазоспазму, воспалению, аномальной клеточной миграции и пролиферации [18]. В настоящее время не поставлена точка в вопросе, что первично – эндотелиальная дисфункция или эстрогенный дефицит, в связи с чем пересматривается концепция о ведущей роли эстрогенов в качестве основных кардиопротекторов. Все больше внимания уделяется генетической предрасположенности к развитию эндотелиальной дисфункции, что особенно ярко может проявляться у больных с ПНЯ, так как формирование этой патологии у молодых женщин можно рассматривать с точки зрения универсального механизма преждевременного старения организма в целом.

На примере полученных нами результатов видно, что помимо неблагоприятного липидного профиля при молекулярно-генетической форме также имеет место одновременное повышение вЧСРБ, мочевой кислоты и ЭТ-1, играющих важную роль в прогрессировании атеросклероза, процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки, что может послужить триггером к атеротромбозу. В настоящее время вЧСРБ рассматривается многими экспертами в качестве предиктора ССЗ [10, 11].

Помимо биохимических маркеров нами проводилось изучение функционального состояния эндотелия сосудов у обследуемой категории больных, показавшее статистически значимое увеличение ТИМ общих сонных артерий с обеих сторон у женщин как с молекулярно-генетической, так и аутоиммунной формами ПНЯ в сравнении с контрольной группой. Однако показатель ЭЗВД был достоверно ниже только при молекулярно-генетической форме заболевания в сравнении с группой женщин с регулярным ритмом менструаций. Подобные результаты были получены в исследовании S.Kalantaridou и соавт. [19]. В настоящее время функциональная проба с ЭЗВД заменяется более чувствительным методом диагностики – определением скорости распространения пульсовой волны с помощью сфигмографии.

Таким образом, возможно предположить, что ПНЯ, обусловленная молекулярно-генетическими нарушениями, сопряжена с более выраженными неблагоприятными изменениями профиля маркеров риска развития ССЗ.

Несмотря на то, что в рамках данной работы мы не проводили сравнение липидов до и после заместительной терапии половыми гормонами, в настоящее время широко обсуждается целесообразность ее назначения женщинам с ПНЯ до среднего возраста наступления физиологической менопаузы не только с целью купирования симптомов эстрогенного дефицита, но и в качестве профилактики отдаленных последствий, в том числе ССЗ, остеопороза и когнитивных расстройств [2–4].

Исследования в области изучения особенностей формирования ССЗ и поиск ранних маркеров повреждения сосудов у женщин из групп повышенного риска (пациентки с ПНЯ, СПКЯ и перенесшие пре- и/или эклампсию во время беременности) продолжают во многих передовых клиниках [20]. Результаты планируемых работ позволят улучшить существующие индивидуальные модели оценки долгосрочных рисков для здоровья у женщин с нарушениями гормонального гомеостаза.

Все представленное свидетельствует о значимости ранней репродуктивной патологии в формировании болезней старения и необходимости внедрения программ вмешательства еще на этапе их субклинического течения.

Литература/References

- Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 157–61.
- Mendoza N, Juli3 MD, Galliano D et al. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas* 2015; 80 (2): 220–5. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.11.007
- Webber L, Davies M, Anderson R et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31 (5): 926–37. DOI: 10.1093/humrep/dew027
- Hamoda H et al. British Menopause Society and Women's Health Concern. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health* 2017; 23 (1): 22–35. DOI: 10.1177/2053369117699358
- Жахур НА, Марченко ЛА, Курило Л.Ф. и др. Мозаицизм половых хромосом в гонадах у больных с преждевременной недостаточностью яичников. *Акушерство и гинекология*. 2011; 6: 70–5. / Zhakbur NA, Marchenko LA, Kurilo L.F. i dr. Mozaisizm polovyx khromosom v gonadakh u bol'nykh s prezhdevremennoi nedostatochnost'iu iaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 6: 70–5. [in Russian]
- Gulban I, Bozkaya G, Uyar I et al. Serum lipid levels in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2012; 19 (9): 1231–4.
- Позднякова АА, Шарапшина Н.В., Иванец Т.Ю. и др. Особенности функционального состояния эндотелия и возможности его коррекции при преждевременной недостаточности яичников. *Акушерство и гинекология*. 2016; 11: 86–94. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.86-94> / Pozdnyakova AA, Sharareshkina N.V., Ivanets T.Yu. i dr. Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya endotel'ia i vozmozhnosti ego korrektsii pri prezhdevremennoi nedostatochnosti iaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 11: 86–94. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.11.86-94> [in Russian]
- Shamilova NN, Marchenko LA, Dolgushina NV et al. The role of genetic and autoimmune factors in premature ovarian failure. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30 (5): 617–22. DOI: 10.1007/s10815-013-9974-4
- Шамилова Н.Н. Клинико-прогностическое значение различных молекулярно-биологических маркеров при преждевременной недостаточности яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. / Shamilova N.N. Kliniko-prognosticheskoe znachenie razlichnykh molekulyarno-biologicheskikh markerov pri prezhdevremennoi nedostatochnosti iaichnikov. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2012. [in Russian]
- Catapano AL, Grabam I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- Piepoli FM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2016; 37 (29): 2315–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- Spencer CP, Godsland H, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol* 1977; 11: 341–55.
- Рымар О.Д., Мальшченко Ю.А., Иванова М.В. и др. Характеристика липидных параметров у женщин в менопаузе с компенсирован-

- ным гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита. Бюл. сибирской медицины 2014; 13 (2): 14–20. / Rymar O.D., Malysbenko Iu.A., Ivanova M.V. i dr. Kharakteristika lipidnykh parametrov u zhen'skikh v menopauze s kompensirovannym gipotireozom v iskhode autoimmunnogo tireoidita. Biul. sibirskoi meditsiny 2014; 13 (2): 14–20. [in Russian]
14. Фадеев В.В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых. Пробл. эндокринологии. 2004; 2: 47–53. / Fadeev V.V. Sovremennye kontseptsii diagnostiki i lecheniia gipotireozov u vzroslykh. Probl. endokrinol. 2004; 2: 47–53. [in Russian]
15. Tamer G, Mert M, Tamer I et al. Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia. Endokrynol Pol 2011; 62 (5): 421–8.
16. Майорова Ю.Н. Нарушения липидного профиля крови у больных с высокой активностью ревматоидного артрита. Вестн. новых медицинских технологий. 2014; 1. URL: <http://www.medtsu/tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4918.pdf> / Maiorova Iu.N. Narusheniia lipidnogo profil'ia krovi u bol'nykh s vysokoi aktivnost'iu revmatoidnogo artrita. Vestn. novykh meditsinskiikh tekhnologii. 2014; 1. URL: <http://www.medtsu/tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4918.pdf> [in Russian]
17. Ахлупкин М.В., Свистунов А.А., Бакулев А.Л. и др. Особенности нарушений в системе цитокинов и липидного обмена у больных псориазом. Саратовский науч.-мед. журн. 2011; 7 (2): 434–7. / Akhlupkin M.V., Svistunov A.A., Bakulev A.L. i dr. Osobennosti narushenii v sisteme tsitokinov i lipidnogo obmena u bol'nykh psoriazom. Saratovskii nauch.-med. zhurn. 2011; 7 (2): 434–7. [in Russian]
18. Novella S, Dantas AP, Segarra G, Medina P and Hermenegildo C. Vascular aging in women: is estrogen the fountain of youth? Front Physiol 2012; 3: 165. DOI: 10.3389/fphys.2012.00165
19. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3907–13.
20. Zoet GA, Meun C, Benschop L et al. Cardiovascular Riskprofile – Imaging and gender-specific disorders (CREW-IMAGO): rationale and design of a multicenter cohort study. BMC Womens Health 2017; 17: 60. DOI: 10.1186/s12905-017-0415-x

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Позднякова Анна Алексеевна – аспирант отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: anna_pozd@mail.ru

Марченко Лариса Андреевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: la.marchenko@yandex.ru

Рунихина Надежда Константиновна – д-р мед. наук, зам. дир. обособленного структурного подразделения ФГБОУ «ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Российский геронтологический научно-клинический центр. E-mail: runishi@rambler.ru

Шарашкина Наталья Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. гериатрии обособленного структурного подразделения ФГБОУ «ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Российский геронтологический научно-клинический центр. E-mail: sharashkina@inbox.ru

Иванец Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. научно-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ АП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: t_ivanetz@oparina4.ru

Anti-age-стратегии и менопаузальная гормональная терапия: от регуляции клеточного метаболизма к сохранению качества жизни

В апреле 2018 г. в Самаре состоялась ежегодная научно-практическая конференция «Дни МГТ в России – 2018». На одной площадке мероприятие объединило международных и российских лидеров в области ведения женщин позднего репродуктивного возраста, пери- и постменопаузы. Акушеры-гинекологи, эндокринологи, онкологи, хирурги и представители других медицинских специальностей поделились опытом, обсудили диагностические, профилактические и лечебные возможности, позволяющие добиться индивидуального подхода для сохранения здоровья и качества жизни женщин этих возрастных когорт.

Для цитирования: Anti-age-стратегии и менопаузальная гормональная терапия: от регуляции клеточного метаболизма к сохранению качества жизни. Гинекология. 2018; 20 (3): 42–47. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.42-47

Conference paper

Anti-age strategies and menopausal hormone therapy: from the regulation of cellular metabolism to the preservation of quality of life

For citation: Anti-age strategies and menopausal hormone therapy: from the regulation of cellular metabolism to the preservation of quality of life. Gynecology. 2018; 20 (3): 42–47. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.42-47

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, член Ассоциации гинекологов-эндокринологов, Российской ассоциации по менопаузе **Людмила Владимировна Ткаченко** затронула крайне важные вопросы, касающиеся возможностей сохранения социального долголетия женщин. Известно, что с каждым годом отношение численности людей в возрасте старше трудоспособного ко всему населению России растет. При этом продолжительность жизни женщин выше, чем мужчин, и это связано с тем, что женщины позже, чем мужчины, начинают «терять» половые гормоны. Известно, что у мужчин уровень тестостерона начинает снижаться с возраста 35 лет, в то время как у женщин снижение половых гормонов начинается примерно на 10 лет позже. И это немаловажный факт, ведь половые гормоны (в особенности эстрогены) не только способствуют сохранению эстетической привлекательности, но и обладают кардиопротективным действием. А как известно, именно сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в структуре причин смертности населения России.

Но, говоря о трудностях, с которыми сталкиваются женщины в период менопаузального перехода и в постменопаузе, очень важно помнить, что на качество жизни влияет немало факторов, не только наличие вазомоторных симптомов в виде приливов (рис. 1). Нарушения сна и эмоционального состояния, лабильное настроение, тревожность и депрессии, возникновение и прогрессирование соматических заболеваний, изменения внешности – это еще не полный спектр проблем, которые существенно снижают качество жизни женщин, профессионально, социально и творчески активных. В последнее время происходит смена парадигмы в отношении диагностических и лечебных подходов к теме, которая долгое время оставалась в тени, поскольку является довольно интимной, требует от врача деликатного, но настойчивого подхода, поскольку самостоятельно женщины редко готовы ее обсуждать. Речь идет о расстройствах, объединенных единым термином – генито-урINARYный менопаузальный синдром (ГУМС), который был предложен в 2014 г. вместо общепринятого ранее и не полноценно отражавшего суть проблемы термина «вульвовагинальная атрофия». **Введение термина ГУМС представляется клинически очень значимым, поскольку позволяет рассматривать комплексное влияние дефицита всех половых стероидных гормонов (а не только эстрогенов) на урогенитальную область.** К симптомам ГУМС относят вагинальные (сухость влагалища, гиперемия слизистой оболочки, зуд, жжение, диспа-

реуния, опущение стенок влагалища) и урологические признаки (императивные позывы к мочеиспусканию, поллакиурия, никтурия, дизурия, инфекции мочевого тракта, недержание мочи), патогенез которых обусловлен возрастным снижением половых гормонов (не только эстрогенов, но и прогестерона). В менопаузе также происходят изменения биоценоза влагалища, характеризующиеся снижением концентрации лактобактерий на один-два порядка, возрастанием титра условно-патогенных микроорганизмов до умеренных значений ($5-10^3$ КОЕ/мл), наличием неспецифических воспалительных реакций, появлением парабазальных клеток эпителия (снижение титра лактофлоры в сочетании с присутствием в вагинальном содержимом отдельных парабазальных клеток может считаться признаком нарастания атрофических процессов в слизистой оболочке влагалища вследствие прогрессирующих гормональных дефицитов).

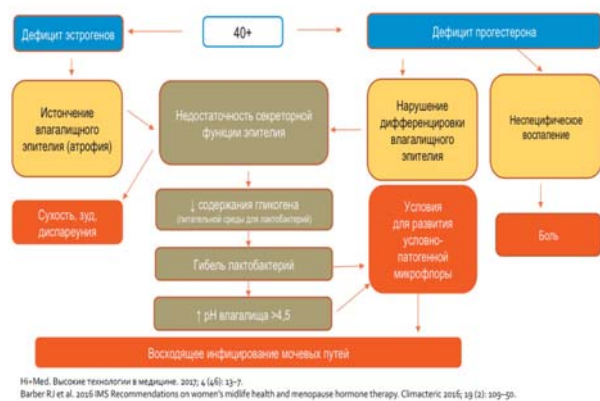
Исходя из современных представлений о патогенезе формирования ГУМС, рациональным представляется оказание локальной сочетанной эстроген-прогестероновой гормональной поддержки и сохранение лактобациллярного пула. Препаратом выбора для терапии симптомов ГУМС является препарат Триожиналь®, сочетающий в себе комбинацию эстроген-прогестерон с пробиотическим компонентом (уникальный штамм лактобактерий LCR35), который воздействует на звенья патогенеза симптомов ГУМС и эффективнее, чем монотерапия эстриолом, устраняет симптомы ГУМС, снижает риск рецидивов и восходящего инфицирования у пациенток с ГУМС (рис. 2). Препарат показан пациенткам с атрофическим вульвовагинитом, а также в пред- и послеоперационной терапии при гинекологических операциях у женщин в постменопаузе (в том числе, малоинвазивных вмешательствах, таких как гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание).

В завершение доклада профессор Л.В.Ткаченко резюмировала, что для женщин в пери- и постменопаузе крайне важно сохранять работоспособность, профессиональную востребованность и в целом качество жизни. Согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе – IMS (2016 г.): «Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) должна являться частью общей стратегии сохранения здоровья и качества жизни, быть индивидуализированной и назначаться как можно раньше. Причины для обязательного ограничения продолжительности МГТ отсутствуют. Вопрос о том, продолжать ли терапию, должен решаться по усмотрению женщины (хорошо информированной) и ее врача с учетом конкретных целей и объективной оценки текущих преимуществ и рисков».

Рис. 1. Симптомы и нарушения, связанные с возрастом и менопаузой.



Рис. 2. Термин ГУМС точнее отражает патогенез симптомов.



Продолжая тему соотношения пользы и рисков МГТ, профессор **Томи С.Миккола**, руководитель отделения урогинекологии в Университете Хельсинки, представил современные данные о влиянии МГТ на сердечно-сосудистую систему у разных категорий пациенток. Так, у здоровых женщин с недавно наступившей менопаузой соотношение пользы и риска приема препаратов этой группы весьма благоприятно. Гормональная терапия снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, при этом важно обращать внимание на гестагенный компонент МГТ: для прогестиннов, сходных с натуральным прогестероном, характерно более выраженное положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. При этом следует использовать минимальную эффективную дозу эстрогена. **Согласно официальному заявлению Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS) и Североамериканского общества по менопаузе (NAMS), пациенткам с высоким риском венозной тромбоэмболии предпочтительно подобрать трансдермальные эстрогены и нейтральные прогестагены.**

Вопросы безопасности МГТ с позиций гинеколога и онколога рассмотрела доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» **Лилиана Викторовна Покуль**. Поскольку сегодня четких ограничений на продолжительность приема МГТ не сформулировано, чрезвычайно важными становятся вопросы минимизации потенциальных рисков длительной терапии, в первую очередь в отношении молочной железы. **В этом аспекте с позиции изучения влияния разных форм и комбинаций гормональных препаратов на риски рака молочной железы (РМЖ) трансдермальная форма эстрадиола в сочетании с микронизированным прогестероном является оптимальным выбором.** В ряде проведенных ранее исследований, в частности исследовании E3N, было показано, что сочетание эстрадиола с био-

Рис. 3. Эффекты комбинации трансдермального эстрадиола с пероральным микронизированным прогестероном на пролиферацию клеток молочной железы и экспрессию белка Bcl-2 у здоровых женщин.

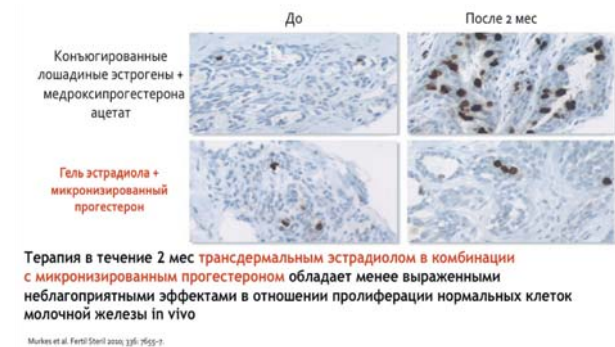


Рис. 4. Инвазивный РМЖ у женщин, недавно получавших МГТ.



идентичным микронизированным прогестероном не повышает риск развития РМЖ. В более поздних работах оценивалось влияние различных комбинаций эстрогенов и гестагенов на пролиферацию клеток молочной железы и экспрессию белка Bcl-2 у здоровых женщин. Было показано, что комбинация трансдермального эстрадиола и микронизированного прогестерона не обладает неблагоприятными эффектами в отношении пролиферации нормальных клеток молочной железы, в отличие от комбинации пероральных эстрогенов с синтетическими гестагенами (рис. 3, 4).

Терапия в течение 2 мес трансдермальным эстрадиолом в комбинации с микронизированным прогестероном обладает менее выраженными неблагоприятными эффектами в отношении пролиферации нормальных клеток молочной железы in vivo.

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», президент Российской ассоциации по менопаузе **Вера Ефимовна Балан** представила обновленные руководства и рекомендации по ведению женщин в периоде менопаузального перехода, подготовленные Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE), IMS, NAMS, Американской ассоциацией клинических эндокринологов (AAACE) и Американским колледжем эндокринологии (ACE) в 2017 г. Представлены новейшие доказательные рекомендации по применению МГТ для купирования симптомов, обусловленных менопаузой, и дана оценка эффективности препаратов при различных состояниях и в разные периоды жизни пациенток.

Рис. 5. Рекомендации AACE/ACE 2017.

Применение трансдермальных эстрогенных препаратов (по сравнению с пероральными эстрогенами) имеет меньшую вероятность развития тромботического риска и, возможно, риска развития инсульта и ишемической болезни сердца.

Если имеется необходимость применения прогестагенного компонента, то более безопасной альтернативой является микронизированный прогестерон.

Coleman RH, Goodman NF. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause – 2017 update. Endocrine Pract 2017; 23 (2): 88g–8s.

Рис. 6. Рекомендации NAMS 2017.

- Непероральные пути доставки могут иметь преимущества, так как минуя первичное прохождение через печень.
- Пероральный прогестерон имеет средневывраженный седативный эффект, улучшающий сон и не оказывающий влияние на когнитивные функции в дневное время, что, возможно, связано с воздействием на ГАМК-рецепторы.
- Наблюдательные исследования продемонстрировали, что микронизированный прогестерон имеет меньшее влияние на риск РМЖ.

NAMS 2017 Position Statement. Menopause 2012; 19 (2): 168–73.
Coleman RH, Goodman NF. Journal of the American College of Endocrinology. Endocrine Pract 2017; 23 (2): 88g–8s.

Так, по данным IMS, МГТ остается наиболее эффективным методом лечения и утверждена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) для терапии вазомоторных симптомов (эстрогены как в монорежиме, так и в комбинации с прогестагенами уменьшают еженедельную частоту приливов на 75%), ГУМС, профилактики потери костной массы и переломов. При отсутствии противопоказаний МГТ предпочтительна у пациенток с повышенным риском развития остеопороза, а также для купирования вазомоторных симптомов у женщин моложе 60 лет или в случае, если длительность менопаузы составляет менее 10 лет. Более того, метаанализ множества клинических исследований свидетельствует о значительном снижении смертности от всех причин у женщин этой группы. Согласно рекомендациям NAMS, МГТ значительно снижает вероятность возникновения сахарного диабета 2-го типа, однако для лечения СД 2-го типа FDA не зарегистрировала препараты этого типа. МГТ может уменьшить скорость накопления жировой ткани и роста массы тела, который нередко сопровождает переходный менопаузальный период. Важно, что раннее назначение МГТ способствует снижению риска развития болезни Альцгеймера.

МГТ важно подбирать индивидуально каждой пациентке с учетом оценки состояния эндометрия, молочных желез, яичников и соотношения степени риска и пользы от приема лекарственных средств. Согласно рекомендациям AACE от 2017 г., трансдермальные формы эстрогенов являются оптимальным выбором. При необходимости использования гестагенов (у женщин с интактной маткой) предпочтение следует отдавать биоидентичному микронизированному прогестерону (рис. 5, 6). Необходима ежедневная переоценка дозировки, формы введения и самого факта необходимости назначения МГТ, основанная на анализе состояния здоровья пациентки.

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации врачей ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России **Надежда Юрьевна Каткова** продолжила тему изменений в организме женщины в менопаузальный период. Известно, что на переходном этапе изменяется баланс, существующий между антиоксидантной системой и свободными радикалами – активными формами кислорода, синтезируемыми главным образом в митохондриях, энергетических фабриках клеток, и необходимыми для многих биохимических процессов. Со временем под воздействием агрессивной среды и внутренних причин собственная антиоксидантная система, представленная глутатионпероксидазой, супероксиддисмутазой, цистеином и мелатонином, может ослабевать. Оксидативный (окислительный) стресс – состояние, при котором свободных радикалов становится больше, чем может быть нейтрализовано антиоксидан-

Рис. 7. Оксидативный стресс – атака на здоровье.



Рис. 8. Синергия 4 аспектов действия – уникальное преимущество антивозрастного комплекса Фамвитель®.



тами, – запускает сложный каскад биохимических реакций, приводящих к развитию митохондриальной дисфункции. Она становится важным фактором развития патологических процессов: ухудшения кровоснабжения органов (гипоксия), нарастания окислительного стресса, дефицита гормонов, снижения чувствительности клеток к инсулину и прогрессирования инсулинорезистентности. Именно поэтому чрезвычайно важной становится задача устранения оксидативного стресса и как следствие – митохондриальной дисфункции (рис. 7).

К природным антиоксидантам относятся **β-каротин (провитамин А), аскорбиновая кислота, селен, цинк, а также полифенолы, катехины и антоцианины, содержащиеся в некоторых растениях (например, в зеленом чае, экстракте виноградных косточек).** Эти и другие компоненты представлены в составе французского запатентованного нутрицевтического комплекса **Фамвитель®**. Его компоненты оказывают антиоксидантное действие, способствуют улучшению микроциркуляции тканей, в том числе и жировой, за счет омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), витаминов группы В, меди и железа, улучшают термогенез и способствуют повышению жизненного тонуса (рис. 8).

Все компоненты разделены между капсулами двух типов – для утреннего и вечернего приема, что обеспечивает их поступление в организм в наиболее подходящее время суток с учетом биологических ритмов женского организма и с учетом синергии компонентов между собой, поэтому, в отличие от большинства других комплексов, отсутствует несовместимость между активными веществами или опасность передозировки.

Следовательно, комплекс **Фамвитель®** можно по праву назвать антивозрастным SMART-комплексом, компоненты которого способствуют замедлению процессов старения изнутри. Кроме того, результаты клинического исследова-

ния продемонстрировали эстетические эффекты комплекса: на фоне применения усиливается расщепление жиров, повышается сжигание калорий и происходит перераспределение жировой и мышечной массы, что способствует коррекции силуэта; улучшаются состояние кожи, волос и ногтей (рис. 9).

Продолжила тему о ключевых трендах anti-age-медицины доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России **Людмила Юрьевна Карахалис**. При неизбежном росте общей продолжительности жизни и увеличении доли населения среднего и пожилого возраста для поддержания достойного качества жизни (понятия, включающего физическую, психологическую, сексуальную, социальную, экономическую и духовную стороны жизни женщины) перед врачами встают непростые задачи профилактики биологического старения организма. Всего на сегодняшний день предложено более 300 теорий инициации этого процесса. Одна из них утверждает, что старение начинается с постоянного возрастания порога чувствительности гипоталамуса к уровню гормонов в крови. Старение является результатом укорочения хромосомы при каждом клеточном делении (особые концевые участки – теломеры – в определенный момент укорачиваются настолько, что клетка уже не может делиться). Кроме того, в организме происходят случайные вредоносные повреждения тканей свободными радикалами. Старение возникает из-за прогрессирующих ограничений в затратах энергии организма на поддержание и репарацию клеток. Также в процессах старения немаловажную роль играет апоптоз – процесс запрограммированной гибели клетки. По сути, все эти теории объединяет одна мысль: в основе старения макроорганизма лежит повреждение клетки с последующей ее гибелью.

Молекулярно-митохондриальная теория, которая рассматривает оксидативный стресс как ключевое звено патофизиологии старения, объясняет целесообразность применения запатентованного комплекса Фамвитель®, действие которого направлено на нормализацию окислительного метаболизма. Отличительной особенностью комплекса является разделение активных веществ на капсулы с учетом хронобиологических ритмов женщины и совместимости компонентов (рис. 10).

Входящие в состав препарата экстракты зеленого чая и виноградных косточек – мощные антиоксиданты, используемые в фармакологии. Помимо антиоксидантных эффектов, которые были представлены в предыду-

щем докладе, катехины, которыми богат зеленый чай, обладают целым спектром благоприятных воздействий: оказывают противовоспалительное действие, укрепляют сосудистую стенку, обладают легким диуретическим эффектом, устраняя задержку жидкости, участвуют в регуляции органов эндокринной системы. Полифенолы нейтрализуют свободные радикалы, в сочетании с кофеином стимулируют выработку катехоламинов – естественных медиаторов термогенеза, что способствует повышению выработки и расхода энергии и уменьшению жировых отложений. Кофеин, помимо влияния на липолиз, в волосных фолликулах оказывает противовоспалительное действие и стимулирует рост волос.

Экстракт виноградных косточек является богатым источником флавоноидов, полифенолов, антоцианинов, ресвератрола, которые связывают сво-

бодные радикалы кислорода и препятствуют повреждению мембран клеток, стимулируют фазу роста волос, улучшают строение волокон и клеток соединительной ткани. Ресвератрол – антиоксидант, способный улучшать работу митохондрий, основных энергетических центров клетки. Результаты исследований подтверждают противомикробные, противовирусные, кардио- и гепатопротективные эффекты экстракта виноградных косточек. Кроме того, результаты экспериментальных исследований продемонстрировали его антиканцерогенные свойства.

В предыдущем докладе также освещалась роль в anti-age-стратегиях β-каротина, богатым источником которого является экстракт водоросли *Dunaliella salina*. Помимо антиоксидантных свойств, β-каротин способствует укреплению иммунитета, снижает риск инфекционных заболеваний, смягчает действие вредных

Рис. 9. Фамвитель®.



Рис. 10. Фамвитель® – умное решение: нужные компоненты в правильное время.



факторов окружающей среды, повышает адаптационные возможности организма и устойчивость к стрессам, защищает кожу от фотостарения, а сердце и сосуды – от атеросклероза, поддерживает функционирование половых желез и нейронов головного мозга. Масло бораго – источник γ-линоленовой кислоты, неэстерифицированной жирной кислоты из группы омега-6-жирных кислот, необходимых для поддержания обмена кислорода в клетках, удержания влаги в кожных покровах, сохранения их эластичности и предотвращения образования морщин. Кроме того, γ-линоленовая кислота оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие, регулирует уровень глюкозы, способствует улучшению нервной проводимости и состоянию при синдроме хронической усталости, депрессии. Также важными нейротропными в составе комплекса являются витамины группы В и биотин.

Помимо цинка и селена, комплекс содержит хром, играющий важную роль в снижении инсулинорезистентности; железо и медь, необходимые для достаточной оксигенации клеток.

Рыбий хрящ и рыбий жир – источники гликозаминогликанов и омега-3-ПНЖК. Гликозаминогликаны вместе с эластином входят в состав матрикса соединительной ткани, необходимы для синтеза коллагена, способствуют обновлению и регенерации кожи, волос и ногтей, хрящевой ткани. Самый известный из представителей гликозаминогликанов – гиалуроновая кислота, способствующая увлажнению кожи. О полезных свойствах омега-3-ПНЖК – в первую очередь в отношении сердечно-сосудистой системы – известно достаточно много. Однако спектр полезного действия докозагексаеновой и эйкозапентаеновой жирных кислот не ограничивается только влиянием на эластичность и гибкость клеточных мембран. Доказано, что на фоне приема омега-3-ПНЖК у 70% женщин отмечено значительное облегчение всех проявлений климактерического синдрома: уменьшение тревожности, эмоциональной лабильности в 2,3 раза, головокружений, головных болей – в 4 раза; улучшение памяти в 5 раз и сна – в 3 раза.

Таким образом, состав комплекса Фамвитель® позволяет рассматривать его не только в качестве «витамина красоты», но в большей степени как базовый нутрицевтический антивозрастной комплекс в

Рис. 11. Симптомы, влияющие на работоспособность и качество жизни работающих женщин.

Данные электронного опроса женщин в возрасте 45–55 лет (n=896), занимающих административные и управленческие должности в 20 организациях Великобритании

Симптом	Работа, %	Жизнь в целом, %
Нарушение концентрации внимания	50,9	34,9
Утомляемость	50,7	53,4
Ухудшение памяти	50,5	42,1
Снижение работоспособности/депрессия	41,9	39,7
Снижение самооценки	38,9	21,9
Нарушения сна	37,3	56,5
Раздражительность	35,6	37,8
Приливы	35,1	40,4
Боли в мышцах, суставах и дискомфорт	31,3	41,5
Эмоциональная лабильность	29,0	35,5
Тревога/панические атаки	25,3	21,2
Плаксивость	23,7	25,4
Учащенное мочеиспускание	23,3	32,8
Обильные маточные кровотечения	22,4	24,0
Брадикардия/аритмия	15,0	19,9
Увеличение массы тела	10,6	38,3
Ночная потливость	8,3	43,1

Griffiths A et al. Menopause and work: an electronic survey of employees' attitudes in the UK. Maturitas 2013; 81 (3): 157-9

Рис. 12. Физиологические эффекты прогестерона и его метаболитов в головном мозге.



«умных» капсулах, особенно у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузы, когда процессы нарушений клеточного метаболизма усугубляются нарушением функциональности органов, тканей и систем, обусловленным прогрессирующим снижением уровня половых гормонов, субклинические проявления которого начинают появляться уже на ранних этапах старения репродуктивной системы.

Многие женщины испытывают сразу несколько симптомов дефицита половых гормонов в течение отдельных периодов старения репродуктивной системы, и у каждой пациентки эти проявления различаются: кто-то страдает от вазомоторных реакций (приливов, тахикардии, ночной потливости); кто-то обеспокоен нарушениями менструального цикла; кто-то обращается к врачу из-за симптомов ГУМС (атрофический вульвовагинит, дизурические расстройства, urgentное недержание мочи). Болевые синдромы разной локализации и сексуальные расстройства (снижение либидо, невозможность достижения оргазма, диспареуния) реже являются причиной обращения, но часто выявляются при тщательной беседе с пациенткой.

У большинства пациенток с менопаузой связаны признаки когнитивной дисфункции, изменение настроения, усталость, раздражительность, тревога, напряжение, частые ночные пробуждения, нарушение концентрации внимания и пр. Все эти изменения объединены широким понятием – астения или астенический синдром, он же синдром хронической усталости, который официально внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра. Как показывают результаты исследований, астенический синдром оказывает более негативное влияние на качество жизни женщин, чем другие климактерические симптомы, особенно в период менопаузального перехода, когда пациентка наиболее социально активна (рис. 11). Согласно Рос-

Рис. 13. Эстрожель®/Утрожестан® – оптимальный выбор системной МГТ.

Сочетание биоидентичных молекул эстрадиола и прогестерона с комбинированным путем введения, обеспечивающее все необходимые эстроген-прогестероновые эффекты:

1. Утрожестан® обеспечивает анксиолитический и нейротропный эффекты прогестерона, что особенно важно при наличии астении.
2. Трансдермальное нанесение препарата Эстрожель® обеспечивает высокую биодоступность, что позволяет при использовании более низких доз по сравнению с пероральным путем введения добиваться эквивалентной эффективности и является более безопасным, так как отсутствует первичное прохождение через печень.
3. Комбинация разных способов введения и новая инновационная форма выпуска – Эстрожель® флакон с помпой-дозатором – позволяют более индивидуально подбирать режим системной МГТ в пери- или постменопаузе (естественной, преждевременной или хирургической).

Рис. 14. Триожиналь® – патофизиологическое решение проблемы ГУМС.



сийским клиническим рекомендациям по ведению женщин в менопаузе 2016 г. при сборе анамнеза и жалоб необходимо обращать внимание на психоэмоциональные симптомы и предлагать пациентке заполнение опросника – шкалы Грина, позволяющей выявить основные проявления астенического синдрома и оценить их тяжесть исходно при обращении и в динамике в течение проводимой терапии.

В этой связи докладчица подчеркнула, что симптомы астении, развивающиеся в период менопаузального периода, обусловлены не только дефицитом эстрогенов, но в числе прочего и дефицитом прогестерона и его метаболитов в головном мозге. Их физиологические эффекты многочисленны: это и регуляция сексуального и эмоционального возбуждения, и влияние на когнитивные функции (концентрацию мышления, мотивацию, внимательность, память, процессы обучения), настроение, сон, аппетит и пр. Таким образом, прогестерон имеет гораздо больший диапазон репродуктивных эффектов, чем наступление и пролонгация беременности и защита эндометрия от пролиферативных процессов.

Микронизированный прогестерон, содержащийся в препарате Утрожестан®, является биоидентичным аналогом эндогенного прогестерона. Его метаболиты обладают теми же эффектами, что и природный стероид (рис. 12). В частности, аллопрегнанолон обладает анксиолитическим и нейропротекторным эффектами, способствует регуляции сна и настроения, улучшению эмоционального состояния, что особенно важно при наличии астенического синдрома у женщин в пери- и постменопаузе.

Это обосновывает целесообразность его назначения в качестве гестагенного компонента МГТ в пери- и постменопаузе в сочетании с трансдермальным препаратом Эстрожель® (рис. 13).

Говоря о выборе формы эстрадиола для проведения МГТ, профессор Л.Ю.Карахалис подробно остановилась на современных рекомендациях международных и российских гинекологических и эндокринологических сообществ, согласно которым, наиболее безопасным путем применения эстрогенов в пери- и постменопаузе являются трансдермальные формы, и в этой связи отметила появление инновационной формы препарата Эстрожель® во флаконе с помпой-дозатором, который позволяет совместить безопасность трансдермального пути введения эстрадиола с точностью дозирования.

Возвращаясь к теме ГУМС, которая уже была затронута в одном из предыдущих докладов, профессор Л.Ю.Карахалис отметила, что ГУМС – второй по частоте встречаемости после вазомоторных нарушений, характерных для климактерия: признаки вагинальной атрофии наблюдают у 15% пациенток в перименопаузе и у 40–57% – в постменопаузальном периоде. Поэтому ГУМС – это симптомокомплекс, включающий физиологические и анатомические изменения, возникающие на фоне дефицита эстрогенов и других половых стероидов у женщин в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре. Прогестерон является важнейшим инструментом поддержания здоровья слизистой урогенитального тракта: способствует пролиферации и дифференцировке клеток урогенитального эпителия, активирует процесс синтеза гликогена и его накопления в цитоплазме клеток, влияет на апоптоз и слущивание эпителиоцитов. Доказаны локальные противовоспалительные и анальгезирующие эффекты прогестерона за счет его способности регулировать активность фермента циклооксигеназы, который, в свою очередь, влияет на синтез простагландинов. Это объясняет распространенность болевого синдрома различной локализации у женщин в пери- и постменопаузе, в том числе диспареунии и синдрома хронической тазовой боли, возникающей, в частности, и из-за снижения уровня прогестерона в организме. Соответственно, дефицит и эстрогенов, и прогестерона играет существенную роль в формировании ГУМС, что еще раз обосновывает патогенетическое воздействие локальной гормональной терапии 3-компонентным препаратом Триожиналь® – единственным в России комплексом, сочетающим эстриол, микронизированный прогестерон и лактобактерии, способствующие предотвращению колонизации слизистой условно-патогенными бактериями и предупреждению развития инфекционных заболеваний урогенитального тракта (рис. 14).

Завершая выступление, профессор Л.Ю.Карахалис резюмировала основной принцип anti-age-медицины, который заключается в комплексном системном подходе и включает не только системную и локальную гормональную терапию, но и комплексы метаболитических веществ, антиоксидантов и репарантов для синергического воздействия на разные звенья процесса биологического старения и сохранения качества жизни женщин в физическом, психологическом, сексуальном и социальном аспектах.

Прогестеронсодержащие контрацептивы: место в практической гинекологии (в помощь практикующему врачу)

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

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

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

[✉]katyanikitina@mail.ru

Прогестеронсодержащие контрацептивы не оказывают существенного влияния на обменные процессы и могут назначаться пациенткам с системными (сахарный диабет, ожирение) и другими заболеваниями. Дезогестрел входит в состав пероральных препаратов в дозе 75 мкг. Основным механизмом его контрацептивного действия является подавление овуляции (в 97% случаев). Частота наступления беременности составляет 0,17 на 100 женщин-лет. Прогестеронсодержащие контрацептивы не должны рассматриваться как препараты 2-го выбора при решении вопроса о планировании семьи. По рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний и Всемирной организации здравоохранения дезогестрел является приемлемым вариантом контрацепции для женщин с соматическими заболеваниями, определенной опухолевой патологией и тромботическими состояниями в анамнезе.

Ключевые слова: оральная контрацепция, прогестерон, дезогестрел, прогестиновые оральные контрацептивы, лактация.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. Прогестеронсодержащие контрацептивы: место в практической гинекологии (в помощь практикующему врачу). Гинекология. 2018; 20 (3): 48–51. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.48-51

Review

Progesterone contraceptives: a place in practical gynecology (to practitioner aid)

Y.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova[✉], S.A.Zalenskaya

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

[✉]katyanikitina@mail.ru

Abstract

Progesterone-containing contraceptives do not have a significant impact on metabolic processes and can be prescribed to patients with systemic (diabetes mellitus, obesity) and other diseases. Desogestrel is a part of oral preparations in a dose of 75 mcg. The main mechanism of its contraceptive action is suppression of ovulation (in 97% of cases). The frequency of pregnancy is 0.17 for 100 women-years. Progesterone-containing contraceptives should not be considered, as preparations of the second choice when deciding on the issue of family planning. According to the recommendations of the Center for Disease Control and Prevention organization of health, desogestrel is an acceptable contraceptive option for women with somatic diseases, defined tumor pathology and thrombotic states in the anamnesis.

Key words: oral contraception, progesterone, desogestrel, progestin oral contraceptives, lactation.

For citation: Dobrokhotova Y.E., Borovkova E.I., Zalenskaya S.A. Progesterone contraceptives: a place in practical gynecology (to practitioner aid). Gynecology. 2018; 20 (3): 48–51. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.48-51

Вопросы планирования семьи и контрацепции были и остаются чрезвычайно актуальными. Это связано с изменением социально-экономической роли женщины в обществе, необходимостью долгосрочного планирования жизни, а также потребностью в максимально долгом сохранении репродуктивных возможностей. В настоящее время в науке и практике произошло смещение приоритетов в сторону повышения не только эффективности, но и безопасности лекарственных средств [1].

Впервые вопросы целесообразности применения гормональных контрацептивов были затронуты Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1994 г. в Атланте, США, и опубликованы в бюллетене под названием «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции» [1]. В 2009 г. и 2015 г. они были пересмотрены и дополнены на основании доказательной медицины. Согласно рекомендациям ВОЗ возможность применения гормональных контрацептивов градируется на 4 класса: класс 1 – ограничений для применения препаратов нет, 2 – преимущества от использования превышают потенциальные риски, 3 – риски превышают потенциальную пользу препарата и 4 – применение контрацептивов сопряжено с неприемлемым риском для здоровья [2].

В табл. 1 приведены критерии безопасности применения прогестиновых оральных контрацептивов (ПОК), суммированные на основании рекомендаций ВОЗ и Центра по контролю за заболеваемостью (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) США [2].

Прогестеронсодержащие контрацептивы являются препаратами выбора для пациенток, которым противопока-

зано применение эстрогенов. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены таблетированные средства (дезогестрел), импланты (этоногестрел), внутриматочные спирали (левоноргестрел) и инъекционные гестагены (депо медроксипрогестерона ацетат) [2, 3].

Дезогестрел входит в состав пероральных препаратов в дозе 75 мкг (Лактинет®-Рихтер) [3]. Основным механизмом его контрацептивного действия является подавление овуляции, а суммарная эффективность выше, чем у комбинированных контрацептивов [3].

Противозачаточные таблетки, содержащие прогестины, способствуют увеличению вязкости цервикальной слизи, угнетают овуляцию и вызывают атрофию эндометрия [4]. Овуляция подавляется в 50–60% циклов на фоне левоноргестрела и этоногестрела и в 97% случаев – на фоне дезогестрела. Преимущественно контрацептивный эффект достигается за счет изменений свойств цервикальной слизи, которые происходят в течение нескольких часов после применения препарата и сохраняются в течение 20 ч [5–7]. Именно потому принципиально важным является соблюдение регулярности в приеме ПОК.

Эффективность контрацепции на фоне приема ПОК (Лактинет®-Рихтер) очень высока, частота наступления беременности у пациенток в возрастной группе от 25 до 29 лет составляет 3,1 случая на 100 женщин-лет, 1,0 случая в возрастной группе 35–39 лет и снижается до 0,3 случая у женщин старше 40 лет. На фоне применения дезогестрела частота наступления беременностей значительно ниже, что связано с более выраженным подавлением овуляции (0,17 на 100 женщин-лет) [8].

Прогестеронсодержащие контрацептивы не должны расцениваться как препараты 2-го выбора при решении вопроса о планировании семьи. **Показанием** к их назначению являются [5, 8, 9]:

- желание пациентки;
- период лактации;
- противопоказания к применению эстрогенсодержащих контрацептивов (мигрени с аурой, венозные тромботические осложнения, серповидно-клеточная анемия, цирроз печени, легочная гипертензия, курение);
- возраст пациентки старше 35 лет в сочетании с курением более 15 сигарет в сутки;
- ожирение, сахарный диабет.

Прогестеронсодержащие контрацептивы обладают значимой безопасностью за счет отсутствия в их составе этинилэстрадиола. Они не оказывают существенного влияния на обменные процессы и могут назначаться пациенткам с системными и онкологическими заболеваниями [5, 10].

Препараты не вызывают увеличения массы тела [11] и не повышают частоту развития головных болей [12]. Дезогестрел практически не влияет на показатели свертывающей системы крови [13], артериальное давление [14] и липидный спектр [15, 16]. Результаты крупных эпидемиологических исследований и систематических обзоров не выявили статистического повышения риска инсульта, инфаркта миокарда или венозной тромбоэмболии на фоне применения контрацептивов с дезогестрелом [17–22].

Минимально влияние дезогестрела и на показатели углеводного обмена, что делает его препаратом выбора для пациенток с ожирением и сахарным диабетом [15, 16, 23–25]. По результатам только одного исследования было выявлено, что у лактирующих латиноамериканских женщин с перенесенным гестационным диабетом применение ПОК ассоциировалось с большей частотой развития сахарного диабета 2-го типа (скорректированный относительный риск 2,87, 95% доверительный интервал 1,57–5,27) [26]. В связи с этим рекомендовано проводить тщательный гликемический контроль у женщин данной группы.

Противопоказанием для назначения прогестеронсодержащих контрацептивов являются [23]:

- Наличие в настоящее время венозной тромбоэмболии.
- Тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функции печени).
- Печеночная недостаточность в настоящее время или в анамнезе.
- Установленные или предполагаемые злокачественные гормонозависимые опухоли (рак молочной железы).
- Кровотечение из влагалища неясной этиологии.
- Установленная или предполагаемая беременность.

- Повышенная чувствительность к дезогестрелу или какому-либо другому компоненту препарата.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет – в связи с отсутствием сведений, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата.
- Непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Начинать прием таблетированных препаратов необходимо в 1-й день менструации (допустимо с 1 по 5-й дни). В связи с многофакторностью действия и быстротой наступления контрацептивного эффекта применение дополнительных (резервных) контрацептивов не требуется [10]. Из-за короткой продолжительности действия и периода полувыведения важно, чтобы таблетки принимались ежедневно в одно и то же время [23]. В случае если прием препарата начат

после 5-го дня менструального кровотечения, применение резервной контрацепции (презерватив) необходимо в течение 2 дней. Также в случае пропуска и отсрочки в приеме очередной таблетки необходимо как можно скорее выпить пропущенный препарат и в течение 2 дней дополнительно предохраняться презервативом [23, 24].

Рвота или тяжелая диарея в течение 3 ч после приема прогестеронсодержащих контрацептивов могут снизить их эффективность, в связи с чем рекомендовано применение резервной контрацепции 2 дня [10].

На фоне ПОК не требуется проведение динамического наблюдения [10]. Пациентка должна быть осведомлена о наиболее частых побочных эффектах данного способа контрацепции и обращаться к врачу в случае их возникновения. К ним относятся ациклические маточные кровотечения,

Таблица 1. Критерии приемлемости применения прогестеронсодержащих контрацептивов

Состояние пациентки	Класс
Возраст: • От менархе до 18 лет • 18–45 лет • После 45 лет	1 1 1
Анемия: • Талассемия • Серповидно-клеточная анемия • Железодефицитная анемия	1 1 1
Доброкачественные опухоли и ретенционные кисты яичников	1
Заболевания молочной железы: • Неуточненные • Мастопатия, фиброаденома • Семейный риск рака молочной железы • Рак молочной железы: – в настоящее время – в анамнезе	2 1 1 4 3
Кормление грудью: • <21 дня после родов • 21–30 дней после родов • 30–42 дня после родов • >42 дней после родов	2 2 1 1
Рак шейки матки	1
Эктопия и дисплазия шейки матки	1
Цирроз печени: • Компенсированный • Декомпенсированный	1 3
Тромботические осложнения: • Венозные тромбозы и эмболия в анамнезе • Острый тромбоз	2 2
Депрессивные расстройства	1
Сахарный диабет: • Гестационный сахарный диабет • Сахарный диабет без инсулинотерапии • Сахарный диабет с инсулинотерапией • Нефропатия/ретинопатия	1 2 2 2
Дисменорея	1
Рак эндометрия	1
Эндометриоз	1
Эпилепсия	1
Болезни желчного пузыря	2
Трофобластическая болезнь	1
Головные боли, мигрени	1
Артериальная гипертензия	1
ВИЧ-инфекция	1
Наследственные тромбофилии	2
Ишемическая болезнь сердца	2–3
Ожирение	1
Рак яичников	1
Воспалительные заболевания органов малого таза	1
Послеабортная контрацепция	1
Ревматоидный артрит	1
Перенесенная трансплантация органов	1
Системная красная волчанка	3
Заболевания щитовидной железы	1
Вирусный гепатит	1

олигоменорея, ретенционные кисты яичников, нагрубание молочных желез и акне [5, 11, 12]. В табл. 2 представлены частотные характеристики выявления данных эффектов.

Ациклические кровотечения и длительное кровомазание являются наиболее распространенными нежелательными эффектами на фоне применения ПОК, но частота их развития наименьшая при использовании дезогестрела [13]. На фоне дезогестрела в 50% случаев сохраняется регулярный характер менструальноподобных кровотечений, в 25–30% формируется стойкая аменорея [13]. На российском рынке дезогестрел в дозе 75 мкг представлен в составе препарата Лактинет®-Рихтер. В сравнительном исследовании эффективности общий индекс Перля при приеме препарата Лактинет®-Рихтер составил 0,4. Лактинет®-Рихтер приводит к снижению концентрации эстрадиола в плазме крови до значений, характерных для ранней фолликулярной фазы, и не оказывает влияния на минеральный, углеводный, липидный обмен и показатели гемостаза [23].

При применении препарата Лактинет®-Рихтер в течение 56 дней частота овуляции не превышает 1%, после прекращения приема овуляция восстанавливается через 7–30 дней (в среднем 17 дней). Препарат не способствует выведению из организма витаминов и минералов, в связи с чем дополнительное их применение не показано.

После приема внутрь дезогестрел быстро всасывается и превращается в биологически активный метаболит этоноргестрел, абсолютная биодоступность которого достигает 70%. Средний период полувыведения этоноргестрела около 30 ч, как при однократном, так и при многократном приеме. У кормящих матерей этоноргестрел выделяется с грудным молоком в соотношении молоко/плазма крови 0,37–0,55. Таким образом, при примерном потреблении грудного молока в количестве 150 мг/кг в сутки новорожденный может получать 0,01–0,05 мкг этоноргестрела на 1 кг массы тела в сутки. Лактинет®-Рихтер не влияет на качество (концентрации белков, лактозы или жиров) и количество грудного молока [25].

Заключение

- Прогестеронсодержащие контрацептивы являются препаратами выбора для женщин, назначение которым эстрогенсодержащих средств противопоказано или может вызвать ухудшение состояния здоровья. Доза дезогестрела в них значительно ниже доз в любой комбинации оральных контрацептивов. Таблетки находятся в блистерах из 28 активных таблеток, которые принимаются непрерывно.
- Контрацептивный эффект ПОК достигается прежде всего за счет изменения качества цервикальной слизи и атрофии эндометрия, также в некоторой степени оказывается влияние и на овуляцию. Из всех препаратов только дезогестрел подавляет овуляцию в 97% случаев, что и определяет его высокую эффективность и крайне низкие показатели индекса Перля.
- Прогестеронсодержащие препараты подвергаются быстрому метаболизму и выводятся из организма через 30 ч. В связи с этим для сохранения контрацептивного эффекта крайне важен регулярный прием препаратов. На фоне пропуска в приеме дезогестрела, с учетом его подавления овуляции, использование резервной контрацепции также рекомендовано, но риск наступления беременности крайне мал.
- Нерегулярные менструальные кровотечения – наиболее часто встречающееся нежелательное явление на фоне использования ПОК, частота их меньше в случае назначения дезогестрела.
- Согласно рекомендациям CDC и ВОЗ, дезогестрел и другие ПОК являются приемлемым вариантом контрацепции для женщин с экстрагенитальными заболеваниями и тромботическими состояниями в анамнезе.

Литература/References

1. Kaunitz AM. Revisiting progestin-only OCs. *Contemp Ob Gyn* 1997; 91.
2. World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th Edition*, World Health Organization, 2015.

Таблица 2. Распространенность нежелательных явлений на фоне применения прогестеронсодержащих контрацептивов [23]

Класс систем органов	Частота нежелательных реакций		
	Часто, $\geq 1/100$, $< 1/10$	Нечасто, $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Редко, $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$
Нарушения психики	Изменение настроения, снижение либидо, депрессивное расстройство		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль		
Нарушения со стороны органа зрения		Непереносимость контактных линз	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Рвота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Акне	Алопеция	Кожная сыпь, крапивница, узловатая эритема
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Болезненность молочных желез, нерегулярные менструальные кровотечения, аменорея	Дисменорея, киста яичника, вагинит	Выделения из молочных желез, эктопическая беременность
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Увеличение массы тела	Утомляемость	

- Benagiano G, Primiero FM. Seventy-five microgram desogestrel mini-pill, a new perspective in estrogen-free contraception. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 163.
- Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008; 34: 237.
- Speroff L, Darney P. *A Clinical Guide for Contraception*, 4th ed, Williams and Wilkins, Baltimore 2005.
- Lebech PE, Svendsen PA, Ostergaard E, Koch F. The effects of small doses of megestrol acetate on the cervical mucus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1969; 48 (Suppl. 3): 22.
- Wright SW, Fotherby K, Fairweather F. Effect of daily small doses of Norgestrel on ovarian function. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77: 65.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011; 83: 397.
- Vessey MP, Lawless M, Yeates F et al. Progestogen-only oral contraception. Findings in a large prospective study with special reference to effectiveness. *Br J Fam Plann* 1985; 10: 117.
- Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK et al. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65: 1.
- Lopez LM, Edelman A, Chen M et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD008815.
- MacGregor EA. Contraception and headache. *Headache* 2013; 53: 247.
- Belsey EM. Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception. *Contraception* 1988; 38: 181.
- Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004; 69: 89.
- Godsland IF, Crook D, Simpson R et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990; 323: 1375.
- Winkler UH. Blood coagulation and oral contraceptives. A critical review. *Contraception* 1998; 57: 203.
- Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception* 1998; 57: 315.
- Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 67.
- Gomes MP, Deltcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965.
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257.
- Bergendal A, Persson I, Odeberg J et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 600.
- Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA et al. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception* 2016; 94: 678.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1453.
- Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65: 1.
- Dunson TR, McLaurin VL, Grubb GS, Rosman AW. A multicenter clinical trial of a progestin-only oral contraceptive in lactating women. *Contraception* 1993; 47: 23.
- Kjos SL, Peters RK, Xiang A et al. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280: 533.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

E-mail: kalyanikitina@mail.ru

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

Генитоуринарный менопаузальный синдром: оптимизация терапии вагинальных симптомов

Е.Г.Еприкян[✉], С.В.Юренева, Е.И.Ермакова, А.В.Глазунова

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

[✉]eldo989@rambler.ru

Цель исследования – изучение динамики атрофических изменений на фоне использования низкодозированных режимов локальной терапии препаратом, содержащим только эстриол, и препаратом, в составе которого эстриол, прогестерон и культура лактобактерий, у пациенток с вульвовагинальной атрофией в постменопаузе на основании субъективных и объективных критериев.

Материалы и методы. Женщины с вульвовагинальной атрофией (n=44) рандомизированы в 2 группы по 22 человека в каждой: в 1-й применяли препарат, в состав которого входил эстриол в дозировке 0,5 мг, во 2-й – препарат, содержащий лиофилизированную культуру лактобактерий, эстриол – 0,2 мг, прогестерон – 2,0 мг. Методы исследования включали анкетирование пациенток, цитологическое исследование стенки влагалища с последующей оценкой индекса созревания эпителия, pH-метрию вагинального секрета, определение индекса вагинального здоровья, диагностику биоценоза влагалища с помощью метода полимеразной цепной реакции.

Результаты. Применение низкодозированного режима локальной терапии эстриолом способствовало восстановлению эпителия влагалища, что подтверждено статистически значимым повышением индексов созревания эпителия влагалища и вагинального здоровья, снижением pH, а также увеличением количества лактобактерий. Однако на фоне терапии комбинированным препаратом отмечены более эффективное восстановление лактофлоры и нормализация микрофлоры влагалища.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия, локальные эстрогены, сухость влагалища, диспареуния, постменопауза, лактобактерии.

Для цитирования: Еприкян Е.Г., Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Генитоуринарный менопаузальный синдром: оптимизация терапии вагинальных симптомов. Гинекология. 2018; 20 (3): 52–56. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.52-56

Article

Genitourinary syndrome of menopause: optimization of therapy for vaginal symptoms

E.G.Eprikyan[✉], S.V.Yureneva, E.I.Ermakova, A.V.Glazunova

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

[✉]eldo989@rambler.ru

The aim of the study was to investigate the dynamics of atrophic changes on the use of low-dose regimens of local therapy with a drug containing only estradiol and a drug containing estradiol, progesterone and a culture of lactobacilli in patients with postmenopausal vulvovaginal atrophy on the basis of subjective and objective criteria.

Materials and methods. 44 patients with vulvovaginal atrophy were randomized into 2 groups of 22 people. In the first group, a drug containing estradiol in a dose of 0.5 mg was used, in the second group, a preparation containing a lyophilized culture of lactobacilli, estradiol – 0.2 mg; progesterone – 2.0 mg was used. Methods of the study included questioning of patients, cytological examination of the vaginal wall with evaluation of the epithelial maturation index, pH-metrics of the vaginal secretion, definition of the vaginal health index (IVS), PCR diagnostics of the vaginal biocenosis.

Results. The use of a low-dose regimen of local therapy with estradiol contributed to the restoration of the vaginal epithelium, which was confirmed by a statistically significant increase in ISEV and IVS, in the number of lactobacilli and a decrease in pH. However, the use of a combination drug led to a more effective recovery of lactoflora and normalization of the vaginal microflora.

Key words: genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, local estrogens, vaginal dryness, dyspareunia, postmenopause, lactobacillus.

For citation: Eprikyan E.G., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Genitourinary syndrome of menopause: optimization of therapy for vaginal symptoms. Gynecology. 2018; 20 (3): 52–56. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.52-56

Введение

Генитоуринарный менопаузальный синдром – симптомокомплекс, ассоциированный со снижением эстрогенов и других половых стероидов, включающий в себя изменения, которые возникают в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре [1].

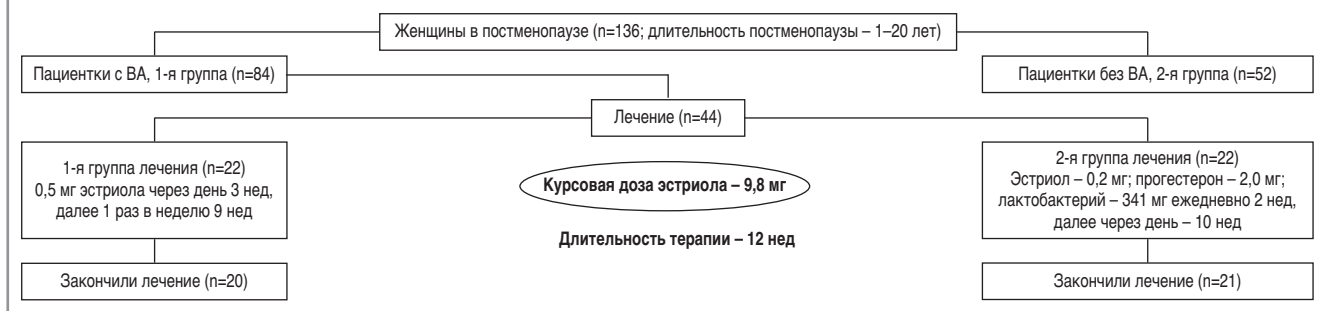
Данный термин был утвержден комиссиями NAMS (North American Menopause Society) и IMS (International Menopause Society) в 2014 г., а в 2015 г. одобрен Российской ассоциацией по менопаузе. По мнению экспертов, в отличие от ранее применяемого понятия «вульвовагинальная атрофия» (ВВА) термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» представляется с медицинской точки зрения более точным, всеобъемлющим и приемлемым для клиницистов, исследователей, преподавателей, пациенток и СМИ [1, 2].

Наиболее частыми симптомами генитоуринарного менопаузального синдрома, с которыми женщины обращаются к гинекологу, являясь вагинальные. Согласно статистическим данным у 15% пациенток в перименопаузе и 40–57% в постменопаузе отмечаются проявления вагинальной атрофии (ВА), такие как сухость влагалища – 27–55%, жжение и зуд – 18%, диспареуния – 33–41%, а также повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям органов малого таза – 6–8%, что значительно ухудшает со-

стояние здоровья, негативно влияет на общее и сексуальное качество жизни [3, 4]. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов ВА [4].

В отличие от вазомоторных симптомов, которые проходят со временем, симптомы ВВА, как правило, возникают в перименопаузе и прогрессируют в постменопаузальном периоде, приводя к функциональным и анатомическим изменениям [1]. Симптомы ВВА неспецифичны и встречаются как у пациенток с ВВА, так и без. Однако в последнее время появился ряд работ, изучающих взаимосвязь микробиоты влагалища и вагинальных симптомов [5–7]. Большинство исследований микробиоты влагалища в постменопаузе проводили с использованием культуральной диагностики и микроскопии мазков вагинального отделяемого, окрашенных по Граму, что существенно уступает по чувствительности и специфичности методу полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, который позволяет расширить выявляемых микроорганизмов и провести количественное определение доли условно-патогенной микрофлоры в вагинальном биотопе. Метод ПЦР в режиме реального времени дает возможность изучить взаимосвязь между качественным и количественным составом микроорганизмов и развитием атрофических процессов и воспалительной реакции во влагалище.

Рис. 1. Дизайн исследования: профиль набора пациентов.



С учетом патогенеза заболевания терапия эстрогенами – «золотой стандарт» лечения. Все клинические рекомендации по лечению ВВА сходятся в том, что наиболее распространенным и эффективным методом терапии является локальная гормональная терапия эстрогенами, которая обладает выраженным кольпотропным эффектом [3, 8–10]. В настоящее время в европейских странах отмечается тенденция к использованию низкодозированных локальных эстрогенов. Известно, что у большинства пациенток в период постменопаузы наблюдается дефицит лактобактерий [7, 11]. В связи с этим формирование нормальной микрофлоры – это профилактика вторичного урогенитального инфицирования женщин старшего возраста. Появление препарата, сочетающего гормоны и лактобактерии, вызывает значимый интерес специалистов и исследователей.

Целью исследования явилось изучение динамики атрофических изменений на фоне применения низкодозированных режимов локальной терапии препаратом, содержащим только эстриол, и препаратом, в составе которого эстриол, прогестерон и культура лактобактерий, у пациенток с ВВА в постменопаузе на основании субъективных и объективных критериев.

Материалы и методы

В исследование были включены 44 женщины с ВВА, подписавшие информированное согласие на участие в нем. Диагноз ВВА был верифицирован с помощью цитологического метода исследования. Цитологический соскоб стенки влагалища производили из верхней трети с помощью урогенитального зонда. В дальнейшем вагинальный мазок подвергали окрашиванию согласно технике по Папаниколау и подсчету индекса созревания эпителия влагалища (ИСЭВ), который рассчитывали на основе процентного соотношения эпителиальных клеток – поверхностных, промежуточных, базальных и парабазальных:

$$\text{ИСЭВ} = 0,5 \times \text{количество промежуточных клеток (\%)} + 1 \times \text{количество поверхностных клеток (\%)}.$$

Норма – 65% и более; менее 65% – ВА.

Критериями исключения были гормонозависимые опухоли, патология эндометрия и шейки матки, инфекции, передаваемые половым путем, применение системной и/или местной менопаузальной гормонотерапии в течение последних 6 мес, системная и местная антибактериальная терапия в течение 1 мес до начала проведения исследования, склерозирующий лихен и сахарный диабет.

Пациенткам с ВВА осуществлялись лечение и наблюдение в течение 3 мес. С помощью блочной рандомизации они были разделены на 2 группы по 22 человека в каждой. Для лечения ВВА у 1-й группы применяли препарат, в состав которого входит эстриол в дозировке 0,5 мг. Второй группе был предложен препарат, содержащий лиофилизированную культуру лактобактерий *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* – 341 мг; эстриол – 0,2 мг; прогестерон – 2,0 мг. Для пациенток обеих групп были разработаны схемы лечения с одинаковой курсовой дозой эстриола, составившей 9,8 мг:

- 1-я группа – 0,5 мг эстриола через день 3 нед, после – по 0,5 мг 1 раз в неделю 9 нед;

- 2-я группа – лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* – 341 мг; эстриол – 0,2 мг; прогестерон – 2,0 мг ежедневно 14 дней, далее через день – 10 нед.

Исходно и в конце лечения всем пациенткам осуществляли цитологическое исследование стенки влагалища, рН-метрию, ПЦР-диагностику количественного определения общей бактериальной массы (ОБМ) и структуры микробиоценоза влагалища путем количественного определения *Lactobacillus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Prevotella bivia*/Porphyromonas spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp./*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp./*Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma parvum*, *Actinomyces* spp., *Bifidobacterium*, *Anaerococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida* spp., *Candida albicans*. Дополнительно оценивали структуру лактофлоры путем определения *Lactobacillus crispatus*, *L. acidophilus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. vaginalis*.

Для оценки выраженности атрофических процессов применяли индекс вагинального здоровья (ИВЗ), имеющий балльную оценку (G.Bochman) и основанный на визуальной оценке состояния слизистой влагалища. Этот метод позволяет определить состояние вагинального здоровья с помощью оценки влажности, объема вагинальной жидкости, эластичности, целостности слизистой оболочки и рН влагалища по шкале от 1 (плохо) до 5 (хорошо).

Статистическую обработку данных проводили с помощью IBM SPSS Statistics 22 for Windows с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для оценки межгрупповых различий использовали непараметрические тесты – U-критерий Манна-Уитни и Колмогорова–Смирнова для двух независимых выборок. Для зависимых выборок применялся t-критерий Стьюдента. Различия между величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$. Дизайн представлен на рис. 1.

Результаты исследования

В исследование включили 44 женщины в постменопаузе, которые были разделены на 2 группы по 22 человека в каждой. Из 44 пациенток 3-месячный курс лечения закончила 41 (93%). Две (9%) женщины из 1-й группы и 1 (4,5%) из 2-й прекратили прием препаратов в связи с побочными явлениями. Причиной отказа от приема терапии в 1-й группе послужили жалобы на зуд во влагалище (4,5%) и обострение цистита (4,5%). Во 2-й группе пациентка также прекратила прием препарата в связи с появлением зуда во влагалище (4,5%).

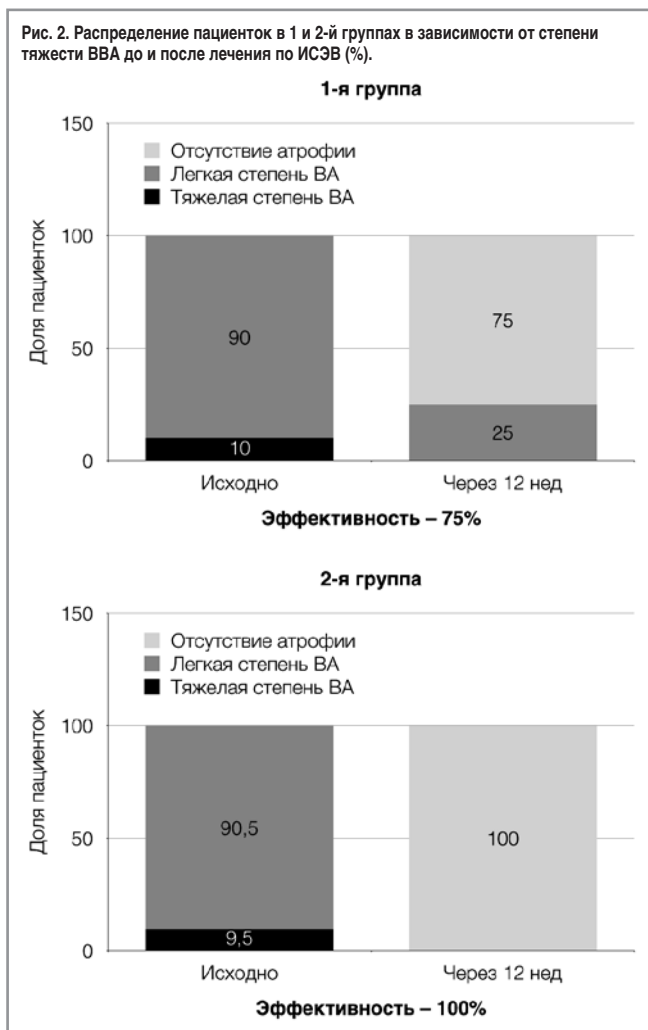
Согласно полученным данным ИСЭВ и рН влагалища при включении составили $54,6 \pm 4,4$ и $6,0 \pm 0,66$ в 1-й группе; $54,45 \pm 4,7$ и $6,2 \pm 0,8$ – во 2-й. Пациентки 2 групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, однако отличались по длительности постменопаузы, которая в 1-й группе была больше (табл. 1).

После проведенной терапии отмечены изменения как субъективных, так и объективных критериев степени тяжести атрофических процессов во влагалище.

Таблица 1. Клинико-анамнестические показатели в группах наблюдения

Показатели	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=21)	p-уровень
Возраст, лет*	54,4±5,6	55,0±4,4	0,209
Длительность постменопаузы, годы*	8,9±5,7	5,2±3,8	0,029
Индекс массы тела*	26,3±3,9	25,2±3,5	0,206
pH*	6,0±0,66	6,2±0,8	0,356
ИВЗ*	2,4±0,77	2,4±0,83	0,884
ИСЭВ*	54,6±4,4	54,45±4,7	1,000

*Данные представлены как средние ± стандартное отклонение. Здесь и далее в табл. 2: сравнения между группами проведены по критерию U-тест Манна–Уитни.



На фоне применения препаратов в обеих группах зафиксировано восстановление эпителия влагалища: уменьшение базальных, парабазальных, промежуточных и статистически значимое увеличение поверхностных клеток ($p < 0,0001$). После 3 мес терапии в группах наблюдения выявлена высокая эффективность препаратов по параметру ИСЭВ. В 1-й группе ИСЭВ в среднем составил $76,8 \pm 12,9$ ($p < 0,0001$), во 2-й – $79,4 \pm 19,6$ ($p < 0,0001$); рис. 2.

Повторный анализ pH влагалища показал статистически значимое снижение данного показателя по сравнению с исходными параметрами, в 1-й группе он составил $4,7 \pm 0,4$, а во 2-й – $4,5 \pm 0,3$ ($p < 0,0001$), что свидетельствует о нормализации кислотно-щелочного баланса.

У пациенток с ВВА до начала терапии слизистая влагалища была истончена, легко травмировалась, кровоточила при контакте и/или соскабливании, отмечались наличие петехиальных кровоизлияний, признаков воспаления, снижение эластичности вагинальной стенки и уменьшение транссудата. Исходно ИВЗ в 1-й группе в среднем составил $2,4 \pm 0,77$, а во 2-й – $2,4 \pm 0,83$. После проведенного лечения

состояние слизистой влагалища улучшилось, ИВЗ в 1-й группе через 12 нед составил $4,2 \pm 0,72$ ($p < 0,0001$), а во 2-й – $4,5 \pm 0,51$ ($p < 0,0001$).

Динамика жалоб пациенток, принимающих эстриолсодержащие препараты, представлена в табл. 2. Как видно из ее данных, в группах лечения женщины были сопоставимы по частоте встречаемости жалоб как до, так и после терапии.

При анализе вагинальных симптомов по 5-балльной шкале D.Barlow отмечено снижение их интенсивности на фоне проведенной терапии в обеих группах. В 1-й группе исходно интенсивность симптомов составила $2,05 \pm 1,3$, после лечения – $1,57 \pm 1,3$ ($p = 0,135$). Во 2-й группе исходно – $2,04 \pm 1,43$, после лечения – $0,95 \pm 1,32$ ($p = 0,013$).

Для оценки эффективности терапии и понимания особенностей воздействия эстриолсодержащих препаратов на микробиоценоз влагалища была проведена ПЦР-диагностика вагинальных мазков. Микрофлора влагалища у женщин в постменопаузе в основном была представлена факультативно-анаэробными (аэробными) микроорганизмами: семейством *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. И облигатно-анаэробными микроорганизмами: *P. bivia*/*Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp./*Clostridium*, *Mobiluncus* spp./*Corynebacterium*, *Peptostreptococcus* spp. ДНК *M. genitalium* и *Candida* spp. не были обнаружены ни в одном из образцов. По данным ПЦР-диагностики на фоне терапии увеличилась ОБМ в группах лечения по сравнению с исходными данными – 1-я группа: исходно – 5,3 (4–6,9), через 3 мес – 6,9 (5,8–7,4); $p = 0,025$; 2-я группа: исходно – 5,5 (4,7–6,7), через 3 мес – 6,8 (6,4–7); $p = 0,004$. В 1-й группе на фоне терапии уменьшилась доля условно-патогенной микрофлоры: семейство *Enterobacteriaceae* ($p = 0,013$), *P. bivia*/*Porphyromonas* spp. ($p = 0,05$), *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp. ($p = 0,042$), *Mobiluncus* spp./*Corynebacterium* spp. ($p = 0,037$). Во 2-й группе по мере элиминации анаэробов происходило заселение влагалища лактобациллами. Статистический анализ полученных данных в этой группе показал значимое уменьшение *Eubacterium* spp. ($p = 0,028$), *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp. ($p = 0,046$), *Actinomyces* spp. ($p = 0,046$), увеличение *L. gasseri* ($p = 0,001$), *L. johnsonii* ($p = 0,001$), *L. vaginalis* ($p = 0,002$).

Согласно результатам нашего исследования микробиоценоз слизистой оболочки влагалища исходно у женщин в группах лечения характеризовался резким снижением количества лактобактерий: 1-я группа – 0,0% (0,0–89,9); 2-я – 0,0% (0,0–2,8). После проведенного курса терапии произошло восстановление лактофлоры: 1-я группа – 17,9% (0,0–99,9%; $p = 0,178$); 2-я – 86% (8,0–99,2%; $p = 0,014$). На фоне увеличения доли лактобактерий наблюдалось снижение количества условно-патогенных микроорганизмов. Важно отметить, что к концу лечебного курса нами было принято решение ввести понятия условного нормоценоза и дисбиоза (нормоценоз – доля *Lactobacillus* spp. больше 80% от ОБМ и дисбиоз – меньше 80% от ОБМ). Следует отметить, что увеличивалась частота выявления нормоценоза в исследуемых группах (рис. 3): в 1-й частота встречаемости нормоценоза выросла лишь на 10%, в то время как во 2-й группе лечения комбинированным препаратом – почти на 40%, однако не было статистически значимых различий, что, вероятно, связано с небольшой выборкой групп терапии.

Таблица 2. Динамика жалоб в группах наблюдения

Параметры оценки	1-я группа			2-я группа			Значимость различий между группами	
	исходно	через 3 мес	p	исходно	через 3 мес	p	исходно	через 3 мес
Зуд во влагалище и наружных половых органах	10 (50,0%)	3 (15,0%)	0,005	10 (47,6%)	4 (19,0%)	0,030	0,880	0,789
Жжение и покалывание во влагалище и наружных половых органах	12 (60,0%)	4 (20,0%)	0,002	11 (52,4%)	4 (19,0%)	0,031	0,627	0,876
Боль во влагалище и наружных половых органах	5 (25,0%)	2 (10,0%)	0,083	7 (33,3%)	0 (0,0%)	0,005	0,563	0,132
Раздражение во влагалище и наружных половых органах	9 (45,0%)	3 (15,0%)	0,021	7 (33,3%)	3 (14,3%)	0,104	0,450	0,839
Сухость во влагалище и наружных половых органах	14 (70,0%)	3 (15,0%)	<0,0001	16 (76,2%)	4 (19,0%)	<0,0001	0,659	0,789
Выделения из половых путей	6 (30,0%)	3 (15,0%)	0,186	5 (23,8%)	1 (4,8%)	0,104	0,659	0,252
Неприятный запах выделений из половых путей	4 (20,0%)	2 (10,0%)	0,330	4 (19,0%)	1 (4,8%)	0,083	0,939	0,495

Обсуждение

Известно, что у женщин слизистая оболочка влагалища состоит из 4 основных слоев эпителиальных клеток: базального, парабазального, промежуточного гликогенсодержащего, поверхностного слоя с пикнотическими ядрами. Эстрогеновые рецепторы располагаются в основном в базальном и парабазальном слоях влагалища и практически отсутствуют в промежуточном и поверхностном [8]. Дефицит эстрогенов блокирует митотическую активность базального и парабазального слоев эпителия влагалищной стенки, а следовательно, и пролиферацию влагалищного эпителия [10], что приводит к истончению эпителия влагалища, снижению ИСЭВ. По мере сокращения пролиферативных процессов во влагалищном эпителии происходит исчезновение гликогена – питательной среды для лактобактерий, что приводит к постепенной элиминации лактофлоры, изменению характера влагалищного секрета, повышению pH и развитию патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

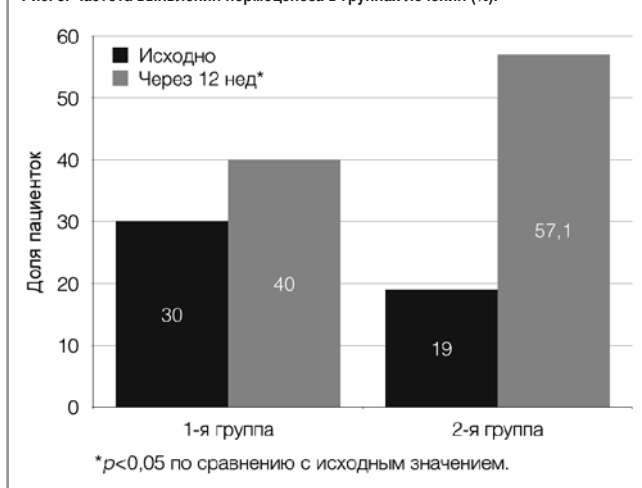
Наше более раннее исследование продемонстрировало [12], что по мере прогрессирования длительности постменопаузы происходят 6–8-кратное уменьшение ОБМ на каждые 5 лет [от 106,9 (5,6–7,6) геном-эквивалент (ГЭ)/образец в первые 5 лет до 104,8 (3,8–5,6) ГЭ/образец через 15 лет после наступления постменопаузы] и стремительное снижение доли лактобактерий [от 106,4 (0–7,4) ГЭ/образец в первые 5 лет до 100 (0–2,5) ГЭ/образец через 15 лет после наступления постменопаузы] с замещением их представителями облигатно-анаэробной микрофлоры. Снижение доли лактобактерий усугубляет течение ВА. Вульвовагинальные симптомы тяжелой степени встречаются исключительно у пациенток с дисбиозом.

С учетом патогенеза ВВА терапия локальными эстрогенами является «золотым стандартом» лечения, что позволяет избежать большинства системных побочных эффектов [3, 9, 10]. Многочисленные исследования показали, что ежедневное применение локального эстриола в дозировке 0,5 мг оказывает заметный пролиферативный эффект на эпителий влагалища. В России в качестве средств 1-й линии терапии ВВА рекомендуют препараты, содержащие 0,5 мг эстриола. В нашей работе мы применили нестандартные схемы лечения с одинаковой курсовой дозой эстриола, составившей 9,8 мг, что в 2 раза ниже рекомендуемой курсовой дозировки. Несмотря на низкодозированный режим локальной терапии в использованных схемах лечения, оба препарата продемонстрировали высокую эффективность. Также терапия эстриолсодержащими препаратами способствовала увеличению количества лактобактерий в составе микробиоценоза влагалища, но на фоне применения комбинированного препарата отмечено более выраженное повышение их количества.

Таким образом, использование низкодозированного режима локальной терапии эстриолом показало высокую эффективность, сопоставимую с результатами, полученными при применении стандартных схем лечения. Результаты данного исследования также показали улучшение субъективных симптомов ВВА.

Низкодозированная локальная гормональная терапия способствовала уменьшению/устранению вагинальных симптомов в двух группах, но значимое снижение интен-

Рис. 3. Частота выявления нормоценоза в группах лечения (%).



сивности симптомов наблюдалось только во 2-й группе, что, на наш взгляд, можно объяснить комбинированным составом препарата.

В ряде случаев проведенная терапия была недостаточной для полного устранения симптомов в группах лечения, поэтому таким пациенткам может быть рекомендована более длительная поддерживающая терапия локальными гормональными препаратами.

Заключение

Локальная гормональная терапия эстрогенами является наиболее эффективным методом лечения ВВА. Использование низкодозированных режимов локальной терапии эстриолом достаточно для восстановления эпителия влагалища, что подтверждается статистически значимым повышением ИСЭВ и ИВЗ. Важно отметить, что в группе женщин, которые получали комбинированный препарат, по окончании лечения частота встречаемости нормоценоза была значимо выше по сравнению с группой, получившей монотерапию эстриолом. Возможно, это обусловлено благоприятным эффектом, который оказывают лактобактерии, входящие в состав препарата. Локальная терапия низкими дозировками эстриола помогает снижению pH и постепенной редукции вагинальных симптомов. Быстрое восполнение микробиоценоза влагалища способствует более эффективному снижению интенсивности вагинальных симптомов, что оказывает положительное влияние на самочувствие женщин в постменопаузе.

Литература/References

- Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause* 2014; 21: 1063–8.
- Сметник В.П., Юренина С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Генитуринарный менопаузальный синдром. Клинические рекомендации (проект). *Менопауза*. 2015; 1: 18. / Smetnik V.P., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Glazunova A.V. Genitourinary menopause syndrome.

- drom. *Klinicheskie rekomendacii (proekt). Menopauza. 2015; 1: 18. [in Russian]*
3. *The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society NAMS. Menopause: J North Am Menopause Soc 2017; 24 (7).*
4. Frank SM, Ziegler C, Kokot-Kierepa M et al. *Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) survey – Canadian cohort. Menopause Int 2012.*
5. Caruso S, Cianci S. *Quality of life and sexual function of naturally postmenopausal women on an ultralow-concentration estriol vaginal gel. Menopause 2016; 23 (1).*
6. Hummelen R, Macklaim JM. *Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. PLoS One 2011; 6 (11).*
7. Jaisamrarn U, Triratanachai S, Chaikittisilpa et al. *Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric 2013; 16: 347–55.*
8. Pickar JH. *Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy. Maturitas 2013; 75: 3–6.*
9. *Position Statement Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. J Menopause 2013; 20 (9): 888–902.*
10. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV et al. *Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. Int Urogynecol J 2015; 26: 3–13.*
11. Sinha A, Ewies AA. *Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. Climacteric 2013; 16: 305–12.*
12. Глазунова А.В. *Клинико-патогенетическое обоснование ведения женщин с вагинальной атрофией в постменопаузе с учетом особенностей микробиоценоза влагалища и отдельных звеньев локального иммунитета. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. / Glazunova AV. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie vedeniya zhenshchin s vaginal'noj atrofiyey v postmenopauze s uchetom osobennostey mikrobiocenoza vlagalishcha i otdel'nykh zven'ev lokal'nogo immuniteta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2017. [in Russian]*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Еприкян Елена Галустовна – аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: eldo989@rambler.ru

Юренина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: syureneva@gmail.ru

Ермакова Елена Ивановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова», секретарь Российской ассоциации по менопаузе. E-mail: ermakova.health@mail.ru

Глазунова Ангелина Владиславовна – аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: lianochka185@yandex.ru

DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.57-60

Возможности применения теста самозабора материала при скрининге рака шейки матки (обзор литературы)

И.А.Аполихина^{✉1}, Л.К.Баширова², Е.А.Горбунова¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉apolikhina@inbox.ru

Проведен анализ данных литературы о возможности использования методов самозабора материала при осуществлении скрининга рака шейки матки. Продемонстрировано, что медленное прогрессирование заболевания, наличие нескольких стадий предраковых состояний и относительная доступность опухоли для манипуляций предоставляют широкие возможности для своевременной диагностики и профилактики опухоли. Приведены сведения о том, что ряд специалистов полагают, что самостоятельный забор материала для анализа на вирус папилломы человека может выступать в качестве альтернативного метода скрининга рака шейки матки. Использование этого подхода позволит значительно повысить численность населения, участвующего в скрининговых программах. Отмечена необходимость дальнейших исследований по совершенствованию технических аспектов и оценке клинико-экономических характеристик применения метода самозабора материала цервикального отделяемого в клинической и эпидемиологической практике.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, скрининг, самозабор цервикального отделяемого.

Для цитирования: Аполихина И.А., Баширова Л.К., Горбунова Е.А. Возможности применения теста самозабора материала при скрининге рака шейки матки (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (3): 57–60. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.57-60

Review

Possibilities of the self-sampling method application in the cervical cancer screening (review)

И.А.Аполихина^{✉1}, Л.К.Баширова², Е.А.Горбунова¹¹V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉apolikhina@inbox.ru

It was performed an analysis of literature data on the possibility of using self-sampling methods for the screening of cervical cancer. It is indicated that the slow progression of the disease, the presence of several stages of precancerous conditions and the relative accessibility of the tumor for manipulation provide opportunities for timely diagnosis and prevention of the tumor. It is reported that a number of specialists believe that an independent sampling of material for human papillomavirus analysis can be considered as an alternative method for screening cervical cancer. Using this approach will significantly increase the coverage of the population participating in screening programs. The need for further research on improving the technical aspects and assessing the clinical and economic characteristics of the application of the method of self-sampling of cervical-vaginal material to be separated in clinical and epidemiological practice was noted.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, screening, self-sampling of cervicovaginal material.

For citation: Apolikhina I.A., Bashirova L.K., Gorbunova E.A. Possibilities of the self-sampling method application in the cervical cancer screening (review). Gynecology. 2018; 20 (3): 57–60. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.57-60

Введение

Рак шейки матки (РШМ) представляет собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему, эта опухоль занимает первое место в структуре преждевременной смертности женщин развивающихся стран и второе место после рака молочной железы в мировой популяции [1]. В Российской Федерации РШМ стоит на шестом месте по заболеваемости в структуре онкопатологии [2].

Относительная доступность опухоли для визуализации и манипуляций предоставляет широкие возможности для своевременной диагностики и профилактики РШМ [2, 3]. При данной патологии скрининговые мероприятия могут являться заведомо эффективными в связи с наличием длительной бессимптомной фазы заболевания, в течение которой могут быть выявлены признаки атипии. При этом срок прогрессии заболевания от преинвазивной стадии до инвазивного рака может составить до 10 лет [4, 5]. Таким образом, ранняя диагностика способствует эффективному и полному лечению РШМ.

Известно, что выявление вируса папилломы человека (ВПЧ) на этапе отсутствия клинических проявлений инфекции ассоциировано с возрастанием риска опухоли шейки матки в 250 раз [2, 6]. На сегодняшний день в экономически развитых странах обследование на наличие ВПЧ

включено в программу профилактики РШМ в качестве первичного скрининга [3, 7, 8]. При этом существует потребность в объективном и легковоспроизводимом методе базового скрининга для первичного отбора пациентов с клинически значимой патологией.

По мнению многих авторов, на сегодняшний день значительным препятствием к реализации программ скрининга, направленных на профилактику РШМ, является нежелание женщин посещать гинеколога вследствие неприятных ощущений, возникающих при отборе материала для цитологического исследования [4, 5, 9–11]. Поэтому в последние годы были разработаны и внедрены в клиническую практику различные методы самозабора цервикального отделяемого для выполнения теста на выявление ВПЧ. Выполнен ряд работ по оценке диагностической эффективности предложенных подходов, удобства и комфорта их применения, хотя сообщения о результатах таких исследований немногочисленны.

Цель исследования – анализ литературных данных о возможности использования методов самозабора материала при проведении скрининга РШМ.

В 1928 г. G.Papanicolaou сообщил о возможности обнаружения злокачественных клеток в цитологических мазках даже в преинвазивной стадии РШМ. Впоследствии его

результаты были подтверждены другими авторами, предложенный им метод получил название ПАП-теста [12]. Начало проведения скрининга с использованием цитологического исследования было положено канадскими специалистами, эти мероприятия впервые стали массово проводиться в провинции Британская Колумбия в 1940-х годах, а с 1950-х скрининговые программы были внедрены в деятельность систем здравоохранения США, Японии, стран Европы, Бразилии и др. [2, 12]. В 1970-х годах в нашей стране был начат скрининг, что способствовало значимому уменьшению заболеваемости РШМ [13].

Вопросы времени начала и окончания проведения скрининга, его периодичности, зависимости от результатов предыдущих исследований и методы осуществления активно дискутировались на протяжении последних десятилетий. На данный момент эффективность организованного скрининга убедительно доказана, в рамках этого процесса предусматриваются активное приглашение женщин на обследование и периодичность их проведения. В то же время в ряде стран осуществляется преимущественно неорганизованный (оппортунистический) скрининг, т.е. обследование выполняется при обращении женщины к специалисту в основном по иным причинам [2, 10, 11].

Сравнение разных программ скрининга показывает, что, например, американские рекомендации регламентируют высокую активность по сравнению с другими рекомендациями: меньший возраст начала обследования (21 год) наряду с более высокой частотой обследования, в ряде случаев ежегодно. В то же время в Англии скрининг проводят у женщин 25–49 лет каждые 3 года, а в возрастном интервале 50–64 года – каждые 5 лет [11].

При ограниченных ресурсах Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует делать скрининг минимум 1 раз у всех женщин в возрасте 35–40 лет, при наличии возможности – 1 раз в 10 либо 5 лет в возрасте 35–55 лет. До 25 лет проведение скрининга не рекомендовано, поскольку у молодых женщин ВПЧ-инфекция имеет, как правило, транзиторный характер. Также не рекомендуется проведение скрининга женщинам в возрасте старше 65 лет при 2-кратных отрицательных результатах подряд [14].

Несмотря на наличие рекомендаций ВОЗ и национальных стандартов диагностики предраковых изменений и РШМ, а также последующей врачебной тактики, остаются проблемы, связанные с особенностями применения диагностических технологий, в частности отсутствие прогностических критериев в отношении дисплазий. Четко не определена тактика ведения женщин с выявленной инфекцией ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) при отсутствии атипических цитологических изменений [3, 12].

В рамках совершенствования скрининга актуальной остается оценка роли различных методов диагностики выявляемых неопластических изменений шейки матки: цитологического, гистологического, обнаружения ВПЧ-инфекции. При этом в качестве важнейших критериев рассматриваются диагностическая чувствительность, специфичность, техническая сложность, степень инвазивности и стоимость этих методов.

Скрининг РШМ чаще всего подразумевает диагностику ВПЧ-ВКР с помощью ДНК- или РНК-анализа либо поиск цитологических и/или молекулярных маркеров злокачественного процесса в цервикальных клетках (мазок Папаниколау, или ПАП-тест) [7, 11, 12]. Цитологическое исследование считается «золотым стандартом» в ходе первичного обследования и скрининга РШМ. При этом нередко отмечается расхождение результатов цитологического и гистологического исследований, чувствительность и специфичность цитологического исследования с окраской по Папаниколау далеки от идеальных величин: чувствительность теста составляет от 30 до 80%, специфичность – от 86 до 100% [15]. Ложноположительные результаты при РШМ наблюдаются в 10–15% случаев. Низкой остается межлабораторная воспроизводимость результатов.

Одним из основных путей решения этой проблемы являются стандартизация отбора материала для исследования и обеспечение его полноценности, что соответство-

вало бы современным критериям. Считается, что материал, получаемый из зоны трансформации, должен содержать клетки плоского, призматического и метапластического эпителия. Для этого предложено использовать специальные щетки (Cytobrush, Cervex-brush), тогда как применение адаптированных инструментов (шпатели, ложка Фолькмана, желобоватый зонд) снижает информативность исследования в 2–3 раза [5]. Также актуальны разработка и внедрение в практику единой системы регистрации и интерпретации выявляемых при анализе изменений.

В цитологическом скрининге более важной считается широта охвата населения, а не частота его проведения. Связано это и с тем, что переход дисплазии в преинвазивный рак и переход преинвазивного рака в инвазивный являются процессами достаточно длительными (5–10 лет). С целью унифицированной интерпретации данных необходимо использование современной терминологии преинвазивных изменений (цервикальные интраэпителиальные неоплазии) и системы описания цитологических изменений. Визуальный осмотр с пробами с раствором Люголя или уксусной кислотой дешевый, дает немедленный результат. Однако при высокой чувствительности этот метод обладает низкой специфичностью [7, 8].

Вопрос выбора – определение предпочтений или варианта комбинации имеющихся в настоящее время основных скрининговых методов: стандартного цитологического исследования, жидкостной цитологии либо оценка наличия ДНК ВПЧ. На данный момент оптимальным подходом для выявления злокачественных и предраковых состояний шейки матки считается сочетанное применение онкоцитологического мазка и ВПЧ-ВКР-ДНК-тестирования [9]. В случае положительных результатов тестирования пациентке рекомендуется выполнение кольпоскопии для выявления границ патологических участков и последующих действий (биопсия, конизация, эксцизия).

Большой интерес на сегодняшний день представляют высокочувствительные тесты на основе метода полимеразной цепной реакции, способные обнаруживать ВПЧ-ДНК, на 40% более чувствительные в рамках скрининга, чем цитологический мазок [7, 11]. Однако, несмотря на более высокую чувствительность, диагностика с помощью полимеразной цепной реакции не позволяет отличить клинически значимую ВПЧ-инфекцию от клинически незначимой. Примерно у 80% пациенток, инфицированных ВПЧ, в течение 1 года после инфицирования может происходить спонтанная эрадикация, поэтому достаточно часто показан к лечению у таких пациенток нет, и терапия назначается необоснованно.

Цитологический скрининг также обладает определенными ограничениями (высокая индивидуальная и общая вариабельность, ограниченная чувствительность, высокая стоимость и ограниченный охват скрининга) [8].

В настоящее время оптимальным подходом для выявления злокачественных и предраковых состояний шейки матки считается сочетанное применение онкоцитологического мазка и ВПЧ-ВКР-ДНК-тестирования [9]. В случае положительных результатов последнего пациентке рекомендуется выполнение кольпоскопии, которая позволяет обнаружить изменения метаболизма гликогена злокачественных клеток цервикального эпителия и клеток с признаками предраковых изменений.

Вследствие ограничений каждого из перечисленных методов 100% эффективности скрининга добиться никогда не удавалось, высокой является частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Лечение пациенток с клинически незначимой ВПЧ-инфекцией увеличивает затраты здравоохранения и заболеваемость вследствие развития побочных эффектов лечения. Таким образом, существует потребность в объективном и легковоспроизводимом молекулярном методе базового скрининга для первичного отбора пациенток с клинически значимой патологией.

В настоящее время оптимальная альтернатива – двойное p16INK4a/Ki-67-окрашивание [16–18], однако этот метод имеет высокую стоимость. Кроме того, было показано, что p16 может не обладать достаточной дискриминирующей

способностью, поскольку нормальные клетки также экспрессируют p16, хотя и менее интенсивно [19].

В качестве основных направлений совершенствования скрининговых программ РШМ в настоящее время рассматриваются увеличение числа обследуемых и совершенствование методов типирования на ВПЧ-ВКР [3, 8]. При этом частыми причинами, по которым женщины в разных странах избегают участия в скрининге, являются боязнь болевых ощущений при гинекологическом исследовании и опасение положительного результата [20–22]. Результаты ряда исследований, проведенных в последние годы в разных странах, показали, что женщины, не проходившие ранее скрининг на РШМ, предпочитают самостоятельное взятие образцов [23, 24].

В 2014 г. M.Arbyn и соавт. было продемонстрировано, что самостоятельное ВПЧ-ВКР-ДНК-тестирование позволяет включить в программу обследования пациенток, которые обычно не участвуют в программах регулярного цитологического скрининга [4]. Самостоятельное тестирование помогает с высокой эффективностью увеличить процент пациенток целевой группы, участвующих в скрининге [21–24].

В ряде исследований с участием женщин различных этнических групп было показано, что самостоятельный сбор образцов с помощью кистей, тампонов, с получением мазков или смывов является эффективным методом взятия материала для последующего ДНК-генотипирования, цитологического или иммуногистохимического исследования [20, 25, 26]. Полученный самостоятельно образец чаще всего помещается в жидкий буфер [20, 27], однако существуют и варианты сухого хранения, например, в герметичном контейнере [28] или путем нанесения образца на бумагу, содержащую химические реагенты, лизирующие клетки при контакте, что предотвращает возможность инфицирования при контакте с образцом, делает безопасной и упрощает его транспортировку [29, 30]. Затем образец отправляется в лабораторию для дальнейшего анализа.

Таким образом, самостоятельное тестирование цервикального отделяемого дает возможность компенсировать практические (напряженный график работы пациентки, необходимость посещения медицинского учреждения), эмоциональные (страх боли и смущение) и когнитивные (недостаточная осведомленность об истинном уровне риска, кажущееся отсутствие симптомов заболевания) факторы, препятствующие участию пациенток в программах скрининга РШМ [31, 32]. Оптимальным является применение одного и того же самостоятельно полученного образца для обнаружения нескольких биомаркеров, что требует минимальных усилий от женщины.

Установлена высокая комплаентность данному методу. Например, в скандинавских странах число женщин, которые отдали предпочтение самозбору материала на ВПЧ-тест, в 3 раза превышает соответствующее число пришедших для осмотра специалистом. При опросе обследуемые сообщили, что основной причиной выбора явились неприятные ощущения, связанные с гинекологическим осмотром [22, 33].

В исследовании Т.Е.Белокриницкой и соавт. (2017 г.) было продемонстрировано, что применение устройства Qvintip увеличивает возможность обнаружения ВПЧ-ВКР в генитальном тракте в 1,6 раза по сравнению с отбором материала врачом (38% против 27,5%). ВПЧ-тест был положительным в 3,8 раза чаще при самозборе влагалищных выделений с применением Qvintip, чем при отборе образца врачом с использованием урогенитального зонда (36,3 и 9,5% соответственно). Большинство женщин, включенных в исследование, указали на простоту использования устройства, безболезненность и приватность метода Qvintip [34].

M.Jentschke и соавт. (2013 г.) было показано, что при исследовании цервикального отделяемого на наличие ДНК ВПЧ-ВКР с использованием самостоятельно полученных образцов частота совпадений с контрольным мазком была сравнительно высокой, значения составили 89 и 93% в зависимости от конкретного теста [35].

Заключение

Таким образом, медленное прогрессирование РШМ, наличие нескольких стадий предраковых состояний при этом заболевании и относительная доступность опухоли для манипуляций предоставляют широкие возможности для своевременной диагностики и профилактики опухоли.

В настоящее время большинство специалистов полагают, что самостоятельный забор материала для анализа на ВПЧ-ВКР может выступать в качестве альтернативного метода скрининга РШМ, что позволит значительно повысить охват населения, участвующего в скрининговых программах [2, 6, 24, 31]. При этом они сходятся во мнении о необходимости проведения дальнейших исследований по совершенствованию технических аспектов и оценке клинико-экономических характеристик использования данного метода в клинической и эпидемиологической практике. Предполагается, что реализация на практике таких подходов при условии достаточно высокой точности будет способствовать решению важнейших на сегодняшний день проблемам недостаточного охвата и низкой специфичности скрининга РШМ.

Литература/References

1. Горобцова В.В., Ковалев А.А. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения. Главный врач Юга России. 2016; 1 (48): 63–6. / Gorobcova VV, Kovalev AA. Rak shejki matki: aktual'nost' problemy, principy lecheniya. Glavnyj vrach Yuga Rossii. 2016; 1 (48): 63–6. [in Russian]
2. Левшин В.Ф., Завельская А.Я. Факторы риска и профилактика рака шейки матки. Вopr. онкологии. 2017; 63 (3): 506–16. / Levschin VF, Zavel'skaya AY. Faktory riska i profilaktika raka shejki matki. Vopr. onkologii. 2017; 63 (3): 506–16. [in Russian]
3. Crossley B, Crossley J. A review of the use of human papilloma virus (HPV) in cervical screening. Br J Biomed Sci 2017; 74 (3): 105–9. DOI: 10.1080/09674845.2017.1332555
4. Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening: Second edition – Summary document. Ann Oncol 2010; 21: 448–58. DOI: 10.1093/annonc/mdp471
5. 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
6. De Thurab L, Bonde J, Lam JU, Rebolj M. Concordant testing results between various human papillomavirus assays in primary cervical cancer screening: systematic review. Clin Microbiol Infect 2018; 24 (1): 29–36. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.020
7. Tjalma WA. The ideal cervical cancer screening recommendation for Belgium, an industrialized country in Europe. Eur J Gynaecol Oncol 2014; 35 (3): 211–8. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.05.020
8. Saslow D, Solomon D, Lawson H et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012; 137 (4): 516–42. DOI: 10.1309/AJCPGTGD94EVRJCG
9. Zhou H, Mody RR, Luna E et al. Clinical performance of the Food and Drug Administration-Approved high-risk HPV test for the detection of high-grade cervicovaginal lesions. Cancer Cytopathol 2016; 124 (5): 317–23. DOI: 10.1002/cncy.21687
10. Kyrgiou M, Kalliala I, Mitra A et al. Immediate referral to colposcopy versus cytological surveillance for low-grade cervical cytological abnormalities in the absence of HPV test: A systematic review and a meta-analysis of the literature. Int J Cancer 2017; 140 (1): 216–23. DOI: 10.1002/ijc.30419
11. Ronco G, Dillner J, Elfstrom K et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet 2014; 383 (9916): 524–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7
12. Cummings MC, Marquart L, Pelecanos A et al. Which are more correctly diagnosed: conventional Papanicolaou smears or Thinprep samples? A comparative study of 9 years of external quality-assurance testing. Cancer Cytopathol 2015; 123 (2): 108–16. DOI: 10.1002/cncy.21498
13. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. Практич. онкология. 2010; 11 (32): 66. / Novik VI. Skriniring raka shejki matki. Praktich. onkologiya. 2010; 11 (32): 66. [in Russian]
14. Cibas ES, Ducatman BS. Cervical and vaginal cytology. Cytology: Diagnostic principles and clinical correlations. Saunders Elsevier 2009.

15. Cuschieri KS, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detections as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (10): 2536. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0306
16. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D et al. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a/Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus positive women. *Cancer Cytopathol* 2017; 125 (3): 212–20. DOI: 10.1002/cncy.21800
17. Uijterwaal MH, Polman NJ, Witte BI et al. Triaging HPV-positive women with normal cytology by p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: baseline and longitudinal data. *Int J Cancer* 2015; 136 (10): 2361–8. DOI: 10.1002/ijc.29290
18. Wright TC, Bebreus CM, Ranger-Moore J et al. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* 2017; 144 (1): 51–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.10.031
19. Boulet GA, Horvath CA, Depuydt CE, Bogers JJ. Biomarkers in cervical screening: quantitative reverse transcriptase PCR analysis of P16INK4a expression. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19 (1): 35–41. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e32832323d4
20. Cheng JY, Feng MJ, Wu CC et al. Development of a sampling collection device with diagnostic procedures. *Anal Chem* 2016; 88 (15): 7591–6. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b01269
21. Tamalet C, Le Retraite L, Leandri F et al. Vaginal self-sampling is an adequate means of screening HR-HPV types in women not participating in regular cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19 (1): 44–50. DOI: 10.1111/1469-0691.12063
22. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P et al. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2015; 51 (16): 2375–85. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.006
23. Ortiz AP, Alejandro N, Pérez CM et al. Acceptability of Cervical and Anal HPV Self-sampling in a Sample of Hispanic Women in Puerto Rico. *PR Health Sci J* 2012; 31 (4): 205–12.
24. Darlin L, Borgfeldt C, Forslund O et al. Comparison of use of vaginal HPV self-sampling and offering flexible appointments as strategies to reach long-term non-attending women in organized cervical screening. *J Clin Virol* 2013; 58 (1): 155–60. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.06.029
25. Karjalainen L, Anttila A, Nieminen P et al. Self-sampling in cervical cancer screening: comparison of a brush-based and a lavage-based cervicovaginal self-sampling device. *BMC Cancer* 2016; 16: 221. DOI: 10.1186/s12885-016-2246-9
26. Johnson DC, Bhatta MP, Smith JS et al. Assessment of high-risk human papillomavirus infections using clinician- and self-collected cervical sampling methods in rural women from far western Nepal. *PLoS One* 2014; 9 (6): e101255. DOI: 10.1371/journal.pone.0101255
27. Dijkstra MG, Heideman DA, van Kemenade FJ et al. Brush-based self-sampling in combination with GP5+/6+-PCR-based hrHPV testing: high concordance with physician-taken cervical scrapes for HPV genotyping and detection of high-grade CIN. *J Clin Virol* 2012; 54 (2): 147–51. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.02.022
28. Van Baars R, Bosgraaf RP, ter Harmsel BW et al. Dry storage and transport of a cervicovaginal self-sample by use of the Evalyn Brush, providing reliable human papillomavirus detection combined with comfort for women. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (12): 3937–43. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.02.022
29. Gustavsson I, Samner K, Lindell M et al. Type-specific detection of high-risk human papillomavirus (HPV) in self-sampled cervicovaginal cells applied to FTA elute cartridge. *J Clin Virol* 2011; 51 (4): 255–8. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.05.006
30. Qin Y, Zhang H, Marlowe N et al. Evaluation of human papillomavirus detection by Abbott m2000 system on samples collected by FTA Elute Card in a Chinese HIV-1 positive population. *J Clin Virol* 2016; 85: 80–5. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.11.002
31. Arrossi S, Ramos S, Straw C et al. HPV testing: a mixed-method approach to understand why women prefer self-collection in a middle-income country. *BMC Public Health* 2016; 16: 832–5. DOI: 10.1186/s12889-016-3474-2
32. Marlow LA, Waller J, Wardle J. Barriers to cervical cancer screening among ethnic minority women: a qualitative study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2015; 41 (4): 248–54.
33. Zebbe I, Jackson R, Wood B et al. Community-randomised controlled trial embedded in the Anisbinaabek Cervical Cancer Screening Study: human papillomavirus self-sampling versus Papanicolaou cytology. *BMJ Open* 2016; 6 (10): e011754. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011754
34. Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В. и др. Результативность и приемлемость обследования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе вагинального отделяемого. *Акуш. и гинекол.* 2017; 2: 97–105. / Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Turanova O.V. i dr. Rezul'tativnost' i priemlelost' obsledovaniya na virus papillomy cheloveka pri samostoyatel'nom i vrachebnom zabore vaginal'nogo otdelyaemogo. *Akush. i ginekol.* 2017; 2: 97–105. [in Russian]
35. Jentschke M, Soergel P, Hillemanns P. Evaluation of a multiplex real time PCR assay for the detection of human papillomavirus infections on self-collected cervicovaginal lavage samples. *J Virol Methods* 2013; 193 (1): 131–4. DOI: 10.1016/j.jviromet.2013.05.009

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аполихина Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием эстетической гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: apolikhina@inbox.ru
Баширова Лала Камиловна – соискатель ученой степени канд. мед. наук при каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: leyla9296@hotmail.com
Горбунова Елена Алексеевна – врач акушер-гинеколог, физиотерапевт, специалист по лазерной медицине отд-ния эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: fiestagor@gmail.com

DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.61-65

Влияние лигнанов на качество жизни женщин перименопаузального возраста

К.Г.Серебренникова✉, Н.А.Арутюнян

ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» РАН. 117593, Россия, Москва, Литовский б-р, д. 1а

✉klaraserebrennikova@mail.ru

Проблемы, связанные с состоянием здоровья женщины во вторую половину ее жизни, являются одним из приоритетных направлений современной медицины. **Цель исследования** – определить эффективность и безопасность препарата в сравнении с плацебо у пациенток перименопаузального возраста.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное исследование у 40 пациенток в возрасте от 38 до 55 лет без хронических соматических и гинекологических заболеваний. В 1-ю группу вошли 20 женщин, которым проводилась терапия исследуемым препаратом (7-гидроксиматаирезинол-формула лигнана), во 2-ю – 20 женщин на плацебо-контроле (аналогичная доза плацебо).

Заключение. Результаты исследования показали, что 7-гидроксиматаирезинол оказывает воздействие на периферическую вазодилатацию, не вызывает побочных реакций (сонливость, слабость, снижение работоспособности, не приводит к задержке жидкости), улучшает общее состояние, вызывает снижение фолликулостимулирующего гормона, оказывает положительное воздействие на ткани молочной железы, повышает сексуальную активность, влияет на снижение массы тела, улучшает показатели углеводного и липидного обмена, а также внутриклеточной ферментативной активности печени.

Ключевые слова: перименопауза, фитоэстрогены, приливы, лигнаны.

Для цитирования: Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А. Влияние лигнанов на качество жизни женщин перименопаузального возраста. Гинекология. 2018; 20 (3): 61–65. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.61-65

Article

The influence of lignans on the quality of life of women of perimenopausal age

K.G.Serebrennikova✉, N.A.Arutyunyan

Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. 117593, Russian Federation, Moscow, Litovskii b-r, d. 1a

✉klaraserebrennikova@mail.ru

Abstract

Problems associated with the state of health of women in the second half of her life are one of the priorities of modern medicine. The aim of the study was to determine the efficacy and safety of the drug in comparison with placebo in patients of perimenopausal age.

Materials and methods. A randomized study was conducted in 40 patients aged 38 to 55 years without chronic somatic and gynecological diseases. The I group included 20 women who underwent therapy with the test drug (7-hydroxymatairesinol-lignan formula), in the second group – 20 women, placebo-controlled (similar dose of placebo).

Conclusion. The results of the study showed that 7-hydroxymatairesinol has an effect on peripheral vasodilation, does not cause side effects (drowsiness, weakness, decreased efficiency, does not lead to fluid retention), improves general condition, causes a decrease in follicle-stimulating hormone, has a positive effect on breast tissue, increases sexual activity, affects weight loss, improves carbohydrate and lipid metabolism, as well as intracellular enzymatic activity of the liver.

Key words: perimenopause, phytoestrogens, tides, lignans.

For citation: Serebrennikova K.G., Arutyunyan N.A. The influence of lignans on the quality of life of women of perimenopausal age. Gynecology. 2018; 20 (3): 61–65. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.61-65

Актуальность проблемы перименопаузального возраста у женщин не теряет своего значения как с позиции улучшения качества жизни, так и с позиции влияния на профилактику заболеваний. Это особенно важно в настоящее время с учетом изменения социальной, экологической ситуации и ростом как заболеваний репродуктивной системы, так и экстрагенитальных заболеваний [1, 2].

Перименопауза и поздний репродуктивный возраст у женщин в 45–50 лет характеризуются постепенным прекращением менструального цикла на фоне снижения яичниковой секреции эстрогенов и прогестерона. В этот период происходит угасание репродуктивной функции женского организма и вместе со снижением уровней половых стероидов повышается частота признаков и симптомов, которые традиционно считаются клинико-биохимическими маркерами ускоренного старения: избыточной массы тела и ожирения, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, артериальной гипертензии, остеопении и остеопороза, а также сниженного качества жизни [1–6].

По данным многих исследований, ранние симптомы климактерия – вазомоторные симптомы, которые включают в себя приливы жара и повышенную потливость, что интенсивно проявляется в ночное время суток, связаны с патологической афферентацией центральной нервной системы в структуре, регулирующей деятельность гипоталамо-гипофизарной системы. Причиной этого считают снижение синтеза ингибина в гранулезных клетках фолликулов, который является основным регулятором синтеза фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в гипофизе. Повышение уровня ФСГ отмечают задолго до перименопаузы при неизменившихся уровнях лютеинизирующего

гормона (ЛГ) и гормона эстрадиола в крови [7]. В результате изменений в этой системе происходит снижение функции яичников, что приводит к нарушению овуляции, причины ановуляции также несомненно связаны и с возрастными изменениями в поздний репродуктивный период.

У большинства пациенток впервые симптомы появляются при нарушениях менструального цикла по типу олигоменореи в 45–47 лет. На приливы и повышенную потливость разной степени выраженности предъявляют жалобы около 70% женщин в перименопаузе. У 80% пациенток приливы жара продолжаются более 1 года, у 25–50% – более 5 лет, около 10% женщин сообщают о наличии приливов по истечении 12 лет после менопаузы. По данным недавно завершеного 13-летнего проспективного когортного исследования, медиана продолжительности умеренно тяжелых и тяжелых приливов составила 10,2 года [8, 9]. Ночные приливы вызывают нарушение сна, что приводит к раздражительности, плаксивости и снижению работоспособности [10, 11].

В перименопаузе постепенно прогрессирует снижение иммунной защиты, повышается неинфекционная заболеваемость, возрастает метеолабильность, развивается остеопороз, прогрессируют дегенеративные изменения в сердечно-сосудистой системе, возникают метаболические нарушения, возрастает масса тела за счет гиперплазии адипоцитов. Установлено, что процесс апоптоза фолликулов значительно ускоряется после 37 лет.

Разработка безопасных методов профилактики и лечения климактерического синдрома, являющегося интегральной медико-социально-экономической проблемой, становится все более актуальной в связи с прогрессивным увеличением продолжительности жизни и возрастающей

потребностью обеспечить необходимый уровень ее качества у женщин. Патогенетически обоснованными и максимально эффективными считают гормональные препараты (эстрогены, комбинированные эстроген-прогестагенные препараты, тиболол) [12–15].

Вместе с тем имеются относительные и абсолютные противопоказания для проведения менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Абсолютным противопоказанием для проведения МГТ являются, например, вагинальное кровотечение неясной природы, рак молочной железы, рак эндометрия, заболевания, проявляющиеся тромбоэмболическим синдромом, поздняя кожная порфирия, беременность и ряд других гинекологических и экстрагенитальных заболеваний [16].

Однако, учитывая, что использование МГТ ограничено из-за имеющихся противопоказаний к ее назначению, в XX в. были проведены исследования, позволившие научно обосновать применение альтернативных методов лечения климактерического синдрома. Одним из таких методов является фитотерапия на основе растительного сырья, богатого фитоэстрогенами [17, 18].

Фитоэстрогены – растительные соединения, которые по своим свойствам и действию схожи с эстрогенами, обладающими избирательным действием при недостатке собственных гормонов, и устраняют негативные эффекты эстрогенов при избытке. Механизм действия фитоэстрогенов связан с физико-химическими свойствами, которые позволяют им связываться с эстрогеновыми рецепторами, стимулируя в клетке специфический каскад реакций; их способностью влиять на активность ферментов ароматазной системы, стимулировать образование в печени глобулинов, связывающих половые стероиды, и таким образом модулировать биологическую активность эндогенных эстрогенов. Фитоэстрогены, обладая более слабыми по сравнению с эстрогенами свойствами, могут стать достойной альтернативой традиционной МГТ [19].

В настоящее время фитоэстрогены классифицируются следующим образом: изофлавоноиды, лигнаны, куместаны и препараты, действующие через гипоталамо-гипофизарную систему.

Особый интерес представляют лигнаны. Лигнаны – фитоэстрогены, схожие по своим свойствам с эстрогеном, энтеролактоном млекопитающих, содержащим фенольное кольцо. Лигнариус представляет очищенный активный лигнан 7-гидроксиматаирезинол, который получают из сучков ели обыкновенной (*Picea abies*). Сучки норвежской ели были признаны уникальным богатым источником лигнанов. Содержание гидроксиматаирезинола достигает 84% от общего количества лигнанов [20].

Лигнаны оказывают противовоспалительное, противоопухолевое и антиоксидантное действие, укрепляют структуру клеток, замедляют процессы старения, поддерживают здоровый вес путем снижения аппетита, регулируют плазменный холестерин за счет увеличения липопротеинов высокой плотности и снижения липопротеинов низкой плотности [21–24].

Цель – определить эффективность и безопасность фитопрепарата в сравнении с плацебо у пациенток перименопаузального возраста.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное исследование у 40 пациенток в возрасте от 38 до 55 лет без хронических соматических и гинекологических заболеваний. В 1-ю группу вошли 20 женщин, которым проводилась терапия исследуемым препаратом (7-гидроксиматаирезинол-формула лигнана), во 2-ю группу – 20 женщин на плацебо-контроле (аналогичная доза плацебо). После завершения периода скрининга и окончательной оценки соответствия всем критериям отбора пациентки были рандомизированы для получения терапии в одну из 2 групп (в соотношении 1:1).

Пациентки 1-й группы (n=20) получали фитоэстроген, 7-гидроксиматаирезинол, по 2 капсулы ежедневно утром в течение 4 нед (28 дней). Каждая капсула препарата содержала лигнан (7-гидроксиматаирезинол) 30 мг, вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (но-

ситель), капсула (желатин, вода, краситель титана диоксид).

Пациентки 2-й группы (n=20) получали плацебо (30 мг микрокристаллической целлюлозы) в режиме, имитирующем режим приема фитопрепарата: по 2 капсулы ежедневно утром в течение 4 нед (28 дней).

Всем пациенткам до начала терапии проводились изучение анамнестических данных, таких как рост, масса тела и индекс массы тела (ИМТ), лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, анализ уровня половых и гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, пролактин), общий анализ мочи, микроскопическое исследование мазков из уретры, цервикального канала и влагалища на степень чистоты, онкоцитологическое исследование эпителия шейки матки и цервикального канала, измерение роста и массы тела, артериального давления, пульса, частоты дыхательных движений и температуры тела, электрокардиография, трансвагинальная эхография органов малого таза, маммография.

Тяжесть выраженности климактерического синдрома оценивалась в баллах по климактерической шкале Грина. Климактерическая шкала Грина позволяет дать общую оценку симптомам менопаузы. Вопросы из данной шкалы используются для оценки и изменения разных симптомов до и после лечения менопаузы. Степень выраженности того или иного симптома определялась по 4-балльной шкале: 0 баллов – нет симптома, 1 – слабое проявление симптома, 2 – умеренное проявление симптома, 3 – выраженное проявление симптома. Оценка по шкале проводилась до начала приема препарата и далее – через 1 и 2 мес после начала исследования.

Также оценивался индекс женской сексуальной функции (The Female Sexual Function Index, FSFI). Вопросник FSFI оценивает половую функцию и связанные с ней проблемы на протяжении последних 4 нед. В соответствии с вопросником FSFI в половой функции выделяют следующие домены: сексуальное желание, возбуждение, выделение смазки, оргазм, удовлетворение и боли во время полового сношения. Каждый вопрос оценивался от 0 до 5 баллов. Половое желание оценивали 2 вопросами – по показателям частоты и уровня желания. Возбуждение оценивали 4 вопросами – по частоте, уровню, стойкости и удовлетворенности. Оргазм оценивали 2 вопросами – по частоте, трудности достижения и удовлетворенности. Выделение смазки оценивали 4 вопросами – по частоте, наличию проблем, частоте поддержания и проблемам с поддержанием. Удовлетворение оценивали 3 вопросами – по степени близости с партнером, сексуальной связи и общей сексуальной жизни. Боль оценивали 3 вопросами – по частоте боли во время и после вагинальной пенетрации. Для каждого из 6 аспектов рассчитывали отдельный балл и сложением 6 частных баллов получали итоговый балл, который мог принимать значения от 2 до 36.

По окончании полного курса терапии (4 нед) планировался период последующего наблюдения продолжительностью 4 нед (28 дней), оценивался кумулятивный эффект и в дальнейшем проводили обследование, которое было аналогично обследованию ранее.

Все пациентки были включены в исследование после получения от них информированного согласия на участие.

Статистическая обработка производилась с использованием программы Statistica 6.0. Статистическую значимость различий определяли с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни. Сравнение параметрических вариантов после предварительной проверки правильности распределения выборок проводили на основе t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Пациентки в менопаузе предъявляли широкий спектр жалоб, связанных с вазомоторными нарушениями: приливы разной частоты и интенсивности, гипергидроз, нейровегетативные симптомы – эпизоды тахикардии и повышения артериального давления, головные боли и нарушения сна, онемение стоп или ног, психоэмоциональные

Таблица 1. Выраженность климактерического синдрома у пациенток в перименопаузе по данным климактерической шкалы Грина (баллы)

Показатель	1-я группа (n=20)			2-я группа (n=20)		
	до начала лечения	через 1 мес после лечения	через 2 мес после лечения	до начала лечения	через 1 мес после лечения	через 2 мес после лечения
Симптомы физического состояния	7,11±3,16	5,4±2,85*	5,36±1,3*	7,9±2,9	7,2±1,77	7,4±2,5
Психоэмоциональные симптомы	14,8±7,4	10,08±3,3*	12,5±2,8*	14,23±5,48	12,6±3,04*	12,79±3,9*
Вазомоторные симптомы	3,01±2,16	1,95±1,8*	2,02±0,7*	4,04±1,94	3,31±1,56*	3,67±1,5*
Суммарный показатель симптомов	24,9±6,32	17,43±3,7*	19,8±2,6*	26,17±5,07	23,1±2,43*	23,86±1,7*

*Здесь и далее в табл. 2: имеются достоверные различия показателей до начала лечения и через 1 и 2 мес после лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2. Уровень гормонов у пациенток с перименопаузой

Показатель	1-я группа (n=20)			2-я группа (n=20)		
	до начала лечения	через 1 мес после лечения	через 2 мес после лечения	до начала лечения	через 1 мес после лечения	через 2 мес после лечения
ЛГ, мЕд/мл	38,17±1,7	37,02±2,1	36,9±1,22	37,9±2,2	37,8±2,07	37,8±2,1
ФСГ, мЕд/мл	56,59±1,18	53,7±1,21*	50,1±1,08*	55,06±2,3	55,04±1,31	55,1±1,4
Эстрадиол, пмоль/л	105,2 ±2,3	105,6±1,9	105,97±1,0	105,3±2,5	105,8±1,6	105,7±2,8
Пролактин, мЕд/мл	326,79±0,6	326,1±1,08	325,76±0,3	331,2±3,01	332,4±2,6	332,1±1,7

симптомы в виде нервозности, лабильного настроения, плаксивости и раздражительности. Жалобы пациенток группировались и оценивались путем подсчета баллов по климактерической шкале Грина (табл. 1).

Как видно из табл. 1, несмотря на большое количество жалоб на приливы и ночную потливость, предъявляемых пациентками 2-й группы (4,04±1,94), средний суммарный показатель климактерических расстройств незначительно отличался между пациентками 1 и 2-й групп, что составило 24,9±6,32 и 26,17±5,07 балла соответственно.

Исследование составляющих качества жизни выявило положительную корреляционную связь между уровнем напряженности и нервозности, раздражительности, паническими приступами, депрессии и выраженностью климактерического синдрома у пациенток обеих групп. При этом наибольшее влияние на изменение качества жизни пациенток обеих групп оказывали психоэмоциональное состояние и нейровегетативные симптомы.

По данным табл. 1 видно, что наиболее эффективным средством для купирования климактерических расстройств, как и ожидалось, оказалась терапия у пациенток 1-й группы (терапия 7-гидроксиматаирезинолом), максимальное улучшение получено через 1 мес от начала приема препарата, что позволило снизить суммарный показатель менопаузальных симптомов на 70% – за счет улучшения показателей симптомов физического состояния, психоэмоционального, вазомоторных симптомов, тем самым привести к улучшению самочувствия и качества жизни пациенток. Пациентки отметили хорошую переносимость препарата.

Пациентки 2-й группы, получавшие плацебо, выразили неудовлетворенность эффективностью лечения в отношении купирования симптомов психоэмоционального и физического состояния, лишь в 28% случаев отмечено положительное влияние данного препарата по климактерической шкале Грина.

Сравнительная оценка статистически значимых изменений по результатам вопросника FSFI показала, что увеличение показателя «желание» отмечалось у 58,8% пациенток 1-й группы. У пациенток 2-й группы повышения показателя «желание» не наблюдалось. Сравнительная оценка показателя «возбуждение» показала статистически значимое изменение только в 1-й группе у 37,3%. Домен «оргазм» статистически достоверно изменился в ходе терапии только у пациенток 1-й группы – 41,7%. По показателю «выделение смазки» был статистически недостоверный прирост показателей во всех группах. Статистически достоверные результаты по домену «удовлетворение» выявлены в 1 и 2-й группах у 58,6 и 20,2% соответственно.

Пациентки 1 и 2-й групп были сопоставимы по возрасту, антропометрическим и клинико-лабораторным показате-

лям. Средний возраст женщин, получавших фитотерапию, составил 46,3±1,2 года, получавших плацебо – 45,9±1,7 года ($p < 0,01$). Пациентки статистически достоверно не отличались по таким показателям, как рост, масса тела и ИМТ, который составил в 1-й группе 29,0±0,97 и 28,14±1,2 – во 2-й ($p < 0,001$). Отмечено, что у 35% пациенток в 1-й группе было выявлено достоверно значимое снижение ИМТ через 2 мес (учитывая кумулятивный эффект) после лечения на 2,7 от исходного уровня.

Отмечено, что не было достоверных различий между группами по показателям систолического и диастолического артериального давления: в 1-й группе оно составило 115±1,7/80±2,9 мм рт. ст., во 2-й – 116±1,02/82±0,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Было выявлено, что проводимая терапия повлияла на показатели систолического и диастолического артериального давления, вместе с тем данные показатели были статистически недостоверны ($p < 0,01$).

В ходе исследования определялись уровни ЛГ, ФСГ, эстрадиола и пролактина в сыворотке крови (табл. 2). По данным табл. 2, уровни ЛГ, эстрадиола и пролактина у пациенток 1 и 2-й группы до и после лечения практически не отличались. Отмечалось достоверное снижение показателя ФСГ у пациенток 1-й группы ($p < 0,05$), при этом уровень эстрадиола в сыворотке крови практически не изменился ($p < 0,001$).

Изучение параметров гемостазиограммы (фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, D-димер, протромбиновый индекс) показало отсутствие статистически значимого положительного и отрицательного влияния 7-гидроксиматаирезинола на систему гемостаза как через 1 мес, так и через 2 мес наблюдения.

Было изучено влияние препарата на углеводный и липидный обмен, а также на внутриклеточную ферментативную активность печени в сыворотке крови (табл. 3). Сравнительный анализ уровня глюкозы в плазме крови у пациенток 1-й группы выявил достоверно значимое снижение гликемии натощак: исходно 6,1±1,22 ммоль/л, через 2 мес 5,2±0,74 ммоль/л, – а также снижение инсулина с 13,8±1,59 до 9,4±0,14 мкЕд/л. Как видно из табл. 3, применение 7-гидроксиматаирезинола привело к улучшению липидного спектра крови в виде снижения уровня холестерина до 6,9±0,12 ммоль/л и триглицеридов – до 2,97±0,28 ммоль/л. Отмечено достоверно значимое снижение показателя внутриклеточной ферментативной активности печени (аланинаминотрансфераза) у пациенток 1-й группы с 34,4±1,86 до 26,4±0,52 Ед/л. Во 2-й группе (плацебо) изменения показателей углеводного и липидного спектра крови носили достоверно незначимый характер.

При цитологическом исследовании мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала атипичных

Таблица 3. Показатели исследуемых биохимических параметров в сыворотке крови

Показатель	1-я группа (n=20)			2-я группа (n=20)		
	до начала лечения	через 1 мес после лечения	через 2 мес после лечения	до начала лечения	через 1 мес после лечения	через 2 мес после лечения
Глюкоза, ммоль/л	6,1±1,22	5,8±1,01*	5,2±0,74**	5,98±1,9	5,8±1,27	5,8±1,2
Инсулин, мкЕд/л	13,8±1,59	10,6±1,32*	9,4±0,14**	12,7±2,2	11,9±2,05	12,3±1,9
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	34,4±1,86	31,03±1,09*	26,4±0,52**	36,5±1,07	35,08±0,91	35,2±1,04
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	25,7±2,31	23,4±2,24	21,02±1,1	26,61±2,4	25,9±2,5	26,03±1,7
Триглицериды, ммоль/л	3,96±0,44	3,5±0,3*	2,97±0,28**	3,59±0,81	3,61±0,37	3,4±0,72
Холестерин, ммоль/л	8,04±0,4	7,7±0,24*	6,9±0,12**	7,51±1,59	7,4±1,61	7,45±1,15
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,58±0,32	1,41±0,26	1,4±0,19	1,62±0,37	1,57±0,33	1,49±0,29
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	4,13±0,81	4,15±0,55	3,9±0,28	4,45±0,72	4,01±1,62	4,22±0,9

Имеются достоверные различия показателей: *до начала лечения и через 1 мес после лечения ($p<0,01$); **до начала лечения и через 2 мес после лечения ($p<0,05$).

клеток не выявлено ни в одном случае, у 5 (12,5%) пациенток были отмечены атрофические изменения клеток экто- и эндоцервикса как до, так и после проведенного лечения.

При проведении трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза у пациенток 1 и 2-й группы патологических изменений выявлено не было. Нами проведен статистический анализ результатов УЗИ органов малого таза до и после приема препарата, который показал, что достоверных изменений не выявлено ($p<0,01$). При этом не было отмечено случаев формирования патологии эндометрия и образований яичников, маточных кровотечений.

При маммографическом исследовании нормальная рентгенологическая картина была выявлена у 35% ($n=7$) в 1-й группе и у 40% ($n=8$) – во 2-й, фиброзно-жировая инволюция – у 30% ($n=6$) и 24% ($n=5$), диффузная форма фиброзно-кистозной болезни – у 35% ($n=7$) и 40% ($n=8$) соответственно. Не было диагностировано ни одного случая злокачественного заболевания. В структуре патологии молочной железы, выявляемой при УЗИ, произошли некоторые изменения, а именно частота выявления фиброзно-жировой инволюции в 1-й группе снизилась за счет увеличения частоты нормальной ультразвуковой картины ($p<0,05$). Через 2 мес у пациенток 1-й группы отмечалось отсутствие субъективных жалоб у 35,2% пациенток. В 24,1% случаев у пациенток 1-й группы старше 45 лет выявлен хороший клинический эффект, подтвержденный данными УЗИ. Эти изменения затронули только пациенток 1-й группы. Следовательно, 7-гидроксиматаирезинол оказывает положительное воздействие на ткани молочной железы.

Заключение

Таким образом, в результате исследования показана способность 7-гидроксиматаирезинола оказывать воздействие на периферическую вазодилатацию, которая является причиной вегетативных реакций у женщин с климактерическим синдромом. Препарат не вызывает таких побочных реакций, как сонливость, слабость, снижение работоспособности, не приводит к задержке жидкости и прибавке массы тела.

Интересным является факт, что на фоне приема 7-гидроксиматаирезинола у пациенток отмечено улучшение общего состояния, а именно существенное облегчение при нарушении сна, памяти, внимания, настроения, повышение жизненной активности и работоспособности. На 2–4-й неделе отмечены повышение сексуальной активности и либидо, а также усиление оргазма.

Прием 7-гидроксиматаирезинола вызывает снижение показателя ФСГ, при этом не влияет на уровень эстрадиола сыворотки крови, что свидетельствует об отсутствии эстрогенового воздействия компонентов препарата. По данным маммографии и УЗИ молочной железы выявлено, что прием 7-гидроксиматаирезинола оказывает положительное воздействие на ткани молочной железы. При применении 7-гидроксиматаирезинола в дозировке 60 мг (2 таблетки) ежедневно в течение 1 мес у пациенток с метаболическим синдромом в периоде перименопаузы отме-

чен хороший кумулятивный эффект, что влияет на снижение массы тела, а также значительно улучшает показатели углеводного, липидного обмена и внутриклеточной ферментативной активности печени.

Необходимо отметить, что на протяжении всего периода исследования 7-гидроксиматаирезинола не зарегистрировано ни одного нежелательного эффекта, связанного с приемом препарата.

Таким образом, в ходе исследования отмечены хорошая переносимость 7-гидроксиматаирезинола и отсутствие побочных эффектов. По мнению пациенток, принимавших 7-гидроксиматаирезинол, у них существует необходимость его дальнейшего использования.

Литература/References

1. Юренина С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин. *Акушерство и гинекология*. 2014; 3: 21–7. / Yureneva S.V., Ilina L.M., Smetnik V.P. Starenie reproduktivnoy sistemy zhenщин: ot teorii k klinicheskoy praktike. Chast I. Endokrinnye i klinicheskie harakteristiki stadij reproduktivnogo stareniya zhenщин. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 3: 21–7. [in Russian]
2. Polotsky H.N., Polotsky A.J. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med* 2010; 28 (5): 426–34.
3. Khan U.I., Wang D., Karvonen-Gutierrez C.A. et al. Progression from metabolically benign to at-risk obesity in perimenopausal women: a longitudinal analysis of study of women across the nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (7): 2516–25.
4. Rees M. EMAS position statements and clinical guides. *Maturitas*. 2014; 77 (4): 303–4.
5. Wu X., Cai H., Kallianpur A. et al. Age at menarche and natural menopause and number of reproductive years in association with mortality: results from a median follow-up of 11.2 years among 31,955 naturally menopausal chinese women. *PLoS One* 2014; 9 (8): e103673.
6. Yousefzadeh G., Mabdavi-Jafari F., Shokoobi M. et al. Modulation of coronary artery disease risk factors by menopausal status: A population based study among Iranian women (KERCADRStudy). *ARYA Atheroscler* 2013; 9 (6): 332–6.
7. Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии. *РМЖ*. 2017; 25 (2): 105–8. / Prilepskaya V.N. Klimaktericheskij sindrom: innovacii v menopauzalnoj terapii. *RMZh*. 2017; 25 (2): 105–8. [in Russian]
8. Heine R., Schmidt G., Knoch R. et al. Postmenopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (1): 1–65.
9. Thorbjarnardottir T., Olafsdottir E.J., Valdimarsdottir U.A. et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A cohort study of 16 928 women 48 years and older. *Acta Oncol* 2014.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманов О.А. и др. Патопизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) в период менопаузы у женщин и механизмы воздействия β-аланина. Новая клинко-фармакологическая концепция. *Гинекология*. 2010; 12 (2): 3. / Gromova O.A., Torsbin I.Yu., Limanov O.A. i dr. Patofiziologiya vegetativno-sosudistykh paroksizmov (prilivy) v period menopauzy u zhenщин i mehanizmy vozdeystviya β-alanina. *Novaya kliniko-farmakologicheskaya koncepciya*. *Gynecology*. 2010; 12 (2): 3. [in Russian]

11. Andricoula V, Prelevic G. Menopausal hot flashes revisited. *Climacteric* 2009; 12: 3–15.
12. Геворкян МА, Фаталиева КЗ. Роль гормонотерапии в профилактике менопаузального метаболического синдрома. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2009; 6: 4–9. / Gevorkyan MA, Fatalieva KZ. Rol gormonoterapii v profilaktike menopauzalnogo metabolicheskogo sindroma. *Akusberstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2009; 6: 4–9. [in Russian]
13. Ледина АВ, Куликов АЮ. Комплексное лечение и профилактика эстрогензависимых урогенитальных расстройств: клинические аспекты и фармакоэкономический анализ. *Фармакоэкономика*. 2009; 1: 13–8. / Ledina AV, Kulikov AY. Kompleksnoe lechenie i profilaktika estrogenzavisimyh urogenitalnyh rasstrojstv: klinicheskie aspekty i farmakoeconomicheskij analiz. *Farmakoeconomika*. 2009; 1: 13–8. [in Russian]
14. Лихачев АВ, Галынская ЕГ, Шевлягина ЛС, Полянская ИБ. Терапия эстроген-дефицитных состояний в климактерическом периоде. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2008; 1: 4–6. / Lichachev AV, Galyanskaya EG, Shevlyagina LS, Polyanskaya IB. Terapiya estrogen-deficitnyh sostoyanij v klimaktericheskom periode. *Akusberstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2008; 1: 4–6. [in Russian]
15. Спиридонова НВ, Басина ЕИ, Крылова ОВ. Сравнительная эффективность различных схем терапии климактерических расстройств. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012; 3: 49–55. / Spiridonova NV, Basina EI, Krylova OV. Cравnitelnaya effektivnost razlichnyh sbem terapii klimaktericheskib rasstrojstv. *Akusberstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2012; 3: 49–55. [in Russian]
16. Фон Вольф М, Штутте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Пер. с нем. Под общ. ред. Е.Н.Андреевой. М.: МЕДпресс-информ, 2017. / Fon Volff M, Shtute P. *Ginekologicheskaya endokrinologiya i reproduktivnaya medicina*. Per. s nem. Pod obs. red. E.N.Andreevoj. M.: MEDpress-inform, 2017. [in Russian]
17. Atkinson C, Francienfeld C, Lampe J. Gut Bacterial Metabolism of the Soy Isoflavone Daidzein: Exploring the Relevance to Human Health. *Exp Biol Med* 2005; 230: 155–70.
18. Manach C, Scalbert A, Morand C et al. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutrition* 2004; 79: 727–47.
19. Коренная ВВ. Применение фитотерапии и низкодозированной заместительной гормональной терапии в лечении климактерического синдрома. *АГ-инфо*. 2009; 4: 44–8. / Korennaya VV. Primenenie fitoterapii i nizkodozirovannoj zamestitelnoj gormonalnoj terapii v lechenii klimaktericheskogo sindroma. *AG-info*. 2009; 4: 44–8. [in Russian]
20. Aldercreutz H. Lignans and human health. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44: 483.
21. Gerstenmeyer E, Reimer S, Bergboer E et al. Effect of thermal heating on some lignans in flax seeds, sesame seeds and rye. *Food Chem* 2013; 138 (2–3): 1847–55.
22. Udani JK, Brown DJ, Tan MO, Hardy M. Pharmacokinetics and bioavailability of plant lignan 7-hydroxymatairesinol and effects on serum enterolactone and clinical symptoms in postmenopausal women: a single-blinded, parallel, dose-comparison study. *J Am Coll Nutr* 2013; 32 (6): 428–35.
23. Smeds AI, Eklund PC, Willfor SM. Chemical characterization of high-molar-mass fractions in a Norway spruce knotwood ethanol extract. *Phytochemistry* 2016; 130: 207–17.
24. Yang D, Xiao CX, Su ZH et al. 7(S)-hydroxymatairesinol protects against tumor necrosis factor- α -mediated inflammation response in endothelial cells by blocking the MAPK/NF- κ B and activating Nrf2/HO-1. *Phytomedicine* 2017; 32: 15–23.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Серебренникова Клара Георгиевна – д-р мед. наук, проф., науч. рук. по акушерству и гинекологии ФГБУЗ ЦКБ. E-mail: klaraserebrennikova@mail.ru
Арутюнян Нарина Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУЗ ЦКБ. E-mail: 79687286886@yandex.ru

Современные методы воздействия, направленные на повышение рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными попытками экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы)

М.И.Половнева[✉], И.Е.Корнеева, О.В.Бурменская

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

[✉]maria_mir18@mail.ru

Цель исследования – провести обзор современной литературы, посвященной методам, направленным на повышение рецептивных свойств эндометрия у женщин с повторными неудачными имплантациями.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в международной системе поиска PubMed за последние 7–10 лет.

Результаты. В обзор литературы включены работы, посвященные изучению роли скретчинга (локального незначительного повреждения эндометрия), внутриматочного введения гранулоцитарного фактора роста, плазмы, обогащенной тромбоцитами, мононуклеаров периферической крови в качестве методов лечения пациенток с повторными безуспешными попытками экстракорпорального оплодотворения, а также методических подходов определения рецептивного статуса эндометрия.

Заключение. Поиск дополнительных методов лечения и обследования пациенток с бесплодием с целью повышения результативности циклов экстракорпорального оплодотворения продолжается. Возможно, разработка и внедрение в клиническую практику новых систем по определению персональных предикторов рецептивности эндометрия позволят создать положительный эффект в терапии пациенток с повторными неудачными имплантациями.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, повторные неудачные имплантации, экстракорпоральное оплодотворение, скретчинг, плазма, обогащенная тромбоцитами, мононуклеары периферической крови, колониестимулирующий фактор роста, окно имплантации.

Для цитирования: Половнева М.И., Корнеева И.Е., Бурменская О.В. Современные методы воздействия, направленные на повышение рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными попытками экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (3): 66–70. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.66-70

Review

Modern methods of influence at endometrial receptivity in patients with recurrent implantation failure (review)

M.I.Polovneva[✉], I.E.Korneeva, O.V.Bourmenskaya

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

[✉]maria_mir18@mail.ru

Objective. To carry out an analysis of the data available in scientific literature on modern methods of influence at endometrial receptivity in patients with recurrent implantation failure.

Materials and methods. The review includes the data of foreign and Russia papers published on PubMed during the last 7–10 years.

Results. There are studies described the role of endometrial scratching, infusion granulocyte colony stimulating factor, autologous peripheral blood mononuclear cells, autologous platelet-rich plasma, the endometrial receptivity array in treatment for patients with repeated implantation failure.

Conclusion. Several adjuvant therapies and diagnostic tests have been used along with IVF to increase the pregnancy rates for women with repeated implantation failure. Perhaps a new test-system to find personal predictors of endometrial receptivity can turn up a positive effect at patients with RIF.

Key words: endometrial receptivity, IVF, ART, repeated unsuccessful implantations, scratching, infusion granulocyte colony stimulating factor, autologous peripheral blood mononuclear cells, autologous platelet-rich plasma, implantation window.

For citation: Polovneva M.I., Korneeva I.E., Bourmenskaya O.V. Modern methods of influence at endometrial receptivity in patients with recurrent implantation failure. Gynecology. 2018; 20 (3): 66–70. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.66-70

Повторные неудачные имплантации (от англ. recurrent implantation failure – RIF) являются одной из самых сложных проблем в практике клинициста. К RIF относят не менее 3 неудачных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с переносом одного или двух морфологически нормальных эмбрионов в каждом цикле [1]. По данным опроса IVF-Worldwide, в котором приняли участие 217 клиник ЭКО, 10–30% пациенток имели несколько неудачных попыток ЭКО в анамнезе [2]. Около 50% бесплодных пар отказываются от проведения дальнейшего лечения уже после 2 безуспешных попыток ЭКО. Наиболее распространенными причинами отказа от продолжения терапии являются финансовые возможности, стресс и плохой прогноз лечения [3].

По данным отчета ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) за 2012 г., частота клинической беременности на цикл переноса эмбрионов (ПЭ) в свежих циклах ЭКО составляет 33,8%, в циклах ЭКО/интрацитоплазматиче-

ская инъекция сперматозоида – 32,3% [4]. В ряде случаев отрицательные результаты программы ЭКО обусловлены эмбриональными аномалиями [5]. Однако даже ПЭ без генетических аномалий после проведения предимплантационного генетического скрининга не всегда заканчивается наступлением беременности. В этих случаях главной причиной выступает нарушение процессов взаимодействия между бластоцистой и децидуальным эндометрием [6]. У женщин с RIF для повышения рецептивности эндометрия принято использовать дополнительные методы лечения перед проведением ПЭ. В данном обзоре рассмотрены наиболее распространенные методы «воздействия» на эндометрий у пациенток с RIF.

Скретчинг эндометрия

В качестве метода повышения имплантационных свойств эндометрия было предложено его локальное повреждение перед проведением программы ЭКО, также на-

зывается скретчингом (от англ. scratch – царапина), выполняемое при гистероскопии либо с помощью кюретки для пайпель-биопсии [7]. Существует несколько гипотез, объясняющих положительный эффект скретчинга на частоту наступления беременности. Наиболее распространенной является теория воспаления, согласно которой локальная травма эндометрия приводит к развитию местной воспалительной реакции, что, в свою очередь, может способствовать установлению взаимодействия между blastocyst и эндометрием, обеспечивающего процесс имплантации. Воспалительный ответ индуцирует выработку провоспалительных цитокинов и последующую рекрутровку макрофагов и других иммунных клеток, которые участвуют в процессе имплантации [8]. Однако четкое понимание механизма действия скретчинга остается неизвестным.

A.Gibree и соавт. (2015 г.) провели рандомизированное исследование, в котором участвовали 387 женщин с безуспешными попытками ЭКО. Все они были разделены на 2 группы: в группе А (n=193) скретчинг сделан дважды на 21-й день менструального цикла и через 2–3 дня после первой пайпель-биопсии, перед программой ЭКО. В группе В (n=194) скретчинг эндометрия не проводили. Несмотря на увеличение числа беременностей в группе А, авторы не выявили статистически значимой разницы в частоте живорождений между группами (47,2% против 38,1%; $p=0,08$). Однако регрессионный анализ показал, что локальная травма эндометрия у женщин с 2 и более неудачными попытками ЭКО имела выраженный положительный эффект на частоту наступления беременности и живорожденности. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что скретчинг положительно влияет на рецептивные свойства эндометрия у женщин с 2 и более безуспешными попытками ЭКО в отличие от пациенток с меньшим количеством неудач [9].

Изучая влияние скретчинга на успешные исходы циклов ЭКО у пациенток с неудачными имплантациями, N.Singh и соавт. (2015 г.) сравнивали 2 группы женщин: в 1-й (n=30) производили пайпель-биопсию эндометрия в цикле перед ПЭ на 14–21-й день менструального цикла; участницам 2-й группы (n=30) скретчинг не производили. В результате исследования частота имплантации в 1-й группе составила 19,4%, 2-й – 8,1% ($p=0,028$). В то же время частота ранних потерь беременностей была выше в 1-й группе по сравнению со 2-й (10,0% против 3,3%), в то время как частота родов во 2-й группе была выше, чем в 1-й (3,3% против 10%). Не было выявлено статистической разницы по частоте продолжающихся беременностей (16,7% против 0,0%; $p=0,052$), потерь беременностей (6,7% против 3,3%; $p=0,99$). Авторы делают заключение, что скретчинг эндометрия благоприятно влияет на частоту имплантации у пациенток с повторными неудачными попытками ЭКО [10].

В 2015 г. C.Nastri и соавт. провели систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению влияния скретчинга перед ПЭ у пациенток в программе ЭКО на частоту наступления беременности. В обзор были включены 14 исследований с участием 1063 женщин, которым проводили скретчинг. В 13 исследованиях скретчинг осуществлялся между 7-м днем менструального цикла, предшествующего ПЭ, и 7-м днем лечебного цикла непосредственно перед ПЭ. В одном исследовании скретчинг эндометрия осуществляли в день трансвагинальной пункции и забора ооцитов. Проанализировав результаты исследований, авторы пришли к заключению, что в группе скретчинга частота беременностей и родов была выше, чем в контрольной (относительный риск – ОР 1,42, 95% доверительный интервал – ДИ 1,08–1,85; $p=0,01$). Однако влияние скретчинга на частоту самопроизвольных выкидышей прослежено не было. Авторы сделали вывод, что скретчинг положительно влияет на частоту наступления беременности у женщин с 2 и более безуспешными попытками ЭКО в анамнезе, в то же время они отмечают необходимость дальнейших исследований для получения более достоверных данных [11].

К.В.Краснопольская и соавт. (2017 г.) исследовали влияние скретчинга на эффективность программы ЭКО с донорскими ооцитами, проведенного непосредственно в цикле

перед ПЭ, у пациенток с тонким эндометрием (n=166). Все женщины были разделены на 5 групп в соответствии с толщиной эндометрия после 7-дневного применения препаратов эстрогена: А (n=92) – группа контроля, пациентки с нормальной толщиной эндометрия, В1 (n=30) – с умеренно тонким эндометрием, В1 (n=8) – с экстремально тонким эндометрием (М-эхо до 4 мм). В этих группах скретчинг не осуществлялся. Группа В2 (n=22) – пациентки с умеренно тонким эндометрием (толщина на 8-й день – до 5–6 мм), группа В2 (n=14) – женщины с экстремально тонким эндометрием (М-эхо до 4 мм). В этих группах скретчинг проводился на 8-й день цикла в ходе офисной гистероскопии. В результате исследования установлена тенденция увеличения частоты наступления беременности при выполнении скретчинга у пациенток с экстремально тонким эндометрием в группах В1 и В2 (12,5 и 21,4% соответственно). Однако не было установлено статистически значимой разницы по частоте наступления беременности в группах В1 и В2 (46,6 и 45,5%; $p<0,99$). Авторы делают вывод, что проведение скретчинга оказало положительный эффект только у пациенток с экстремально тонким эндометрием [12].

D.Levin и соавт. (2017 г.) провели ретроспективное исследование для оценки влияния скретчинга эндометрия на результаты ПЭ в программах ЭКО. В анализ были включены 238 пациенток, проходящих лечение с января 2006 по 2012 г. В 1-й группе был произведен скретчинг эндометрия в цикле, предшествующем ПЭ в фазу пролиферации или секреции. Группу контроля составили пациентки, сопоставимые по возрасту, числу неудачных попыток ЭКО в анамнезе, количеству и качеству перенесенных эмбрионов. Результаты исследования не показали статистически значимой разницы по частоте имплантаций, клинических и продолжающихся беременностей между группами (28%, из которых клинических беременностей – 34 и 18,4% против 30, 40,3 и 29% в изучаемой группе и группе контроля соответственно). Авторы делают вывод, что механическое повреждение эндометрия не улучшает исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий [13].

Таким образом, в настоящее время существуют весьма противоречивые мнения об эффективности скретчинга эндометрия. В одних исследованиях приводятся данные, свидетельствующие о повышении частоты наступления имплантации и беременности [14, 15]. В то же время ряд исследований не показал значительного увеличения положительных исходов лечения программы ЭКО [16, 17].

По данным интернет-опроса, проведенного с августа по октябрь 2015 г. среди 189 клиник Австралии, Новой Зеландии и Англии, 83% опрошенных рекомендуют делать скретчинг эндометрия перед осуществлением программы ЭКО; 92% из них считают, что к пайпель-биопсии следует прибегать только пациенткам с RIF, а 6% проводят процедуру даже перед 1 попыткой ЭКО. Большинство респондентов предпочитают осуществлять скретчинг во II фазу менструального цикла. Несмотря на то что большинство врачей используют данную методику в своей практике, необходимы дальнейшие исследования для получения достоверных результатов о положительном влиянии скретчинга в лечении пациенток с бесплодием [18].

На сегодняшний день проводится несколько крупных рандомизированных исследований, направленных на определение роли скретчинга в терапии бесплодия [19, 20]. Цель этих работ – выявление необходимости рутинного применения скретчинга в лечении бесплодия.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста

N.Gleicher и соавт. в 2011 г. впервые предложили применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (G-CSF) для улучшения рецептивности и толщины эндометрия. Предположительный механизм действия обусловлен участием колониестимулирующих факторов в ремоделировании сосудов эндометрия, локальной иммунной модуляции и клеточных путях адгезии. Однако механизм действия остается недостаточно изученным [21].

F.Davari-Tanha (2016 г.) и соавт. с декабря 2011 по январь 2014 г. провели двойное слепое плацебо-контролируемое

исследование, включающее 100 пациенток с RIF. Женщинам из 1-й группы ($n=40$) G-CSF 300 мкг/1 мл вводили в полость матки в день забора ооцитов в свежем цикле ЭКО или в день назначения прогестерона в криоциклах. Пациенткам из 2-й группы ($n=40$) вводили физиологический раствор, 20 участниц составили группу плацебо. Средний возраст участниц исследования – $35,3 \pm 4,2$ года. В результате у 17 из них был положительный тест на беременность: у 10 (25%) в группе с G-CSF; 5 (12,5%) – в группе с физиологическим раствором и 2 (10%) – в группе плацебо. Частота самопроизвольных выкидышей составила 3 (17,6%), 2 из них в 1-й группе и 1 – во 2-й. Частота имплантации – 12,3, 6,1 и 4,7% соответственно. Клиническая беременность установлена у 8 (25%) женщин в группе с G-CSF, 5 (12,5%) – в группе с введенным физиологическим раствором и 2 (10%) – в группе плацебо. Авторы пришли к заключению, что применение G-CSF у пациенток с RIF повышает частоту имплантации, однако не влияет на частоту клинических беременностей и аборт [22].

Авторы метаанализа 2017 г. оценивали влияние G-CSF на частоту наступления клинических и биохимических беременностей у пациенток с RIF и/или тонким эндометрием. В исследование были включены 6 работ с общим объемом выборки 607 пациенток, сравнивавших влияние внутриматочного введения G-CSF с плацебо. По результатам проведенного анализа использование G-CSF сопровождалось повышением частоты наступления клинической беременности по сравнению с плацебо (ОР 1,563, 95% ДИ 1,122–2,176; $p=0,234$). У пациенток с тонким эндометрием также выявлено увеличение частоты имплантации (ОР 1,887, 95% ДИ 1,256–0,833; $p=0,272$) и биохимической беременности (ОР 2,385, 95% ДИ 1,414–4,023; $p=0,756$) в группе с инфузией G-CSF. На основании проведенного анализа авторы делают вывод об эффективности внутриматочного введения G-CSF у женщин с RIF [23].

M.Kunicki и соавт. (2017 г.) изучали влияние G-CSF у пациенток с тонким эндометрием в цикле переноса размороженных эмбрионов. В исследование были включены 62 женщины, из которых 29 проводили инфузию G-CSF, а 33 пациентки, отказавшиеся от инфузии, выступили в роли контрольной группы. У всех участниц на момент начала исследования была сопоставимая толщина эндометрия: 6,50 мм (5,50–6,80) в группе G-CSF и 6,40 мм (5,50–7,0) – в контрольной. После проведения инфузии в группе с G-CSF толщина эндометрия увеличилась до 7,90 мм (6,58–8,70; $p=0,01$), а в контрольной – до 6,90 мм (6,0–7,75; $p=0,005$). Однако не было выявлено статистически значимой разницы по частоте наступления клинической беременности и уровню рождаемости между группами. Клиническая беременность наступила в 5 (17,24%) случаях из 29 в группе, получавшей G-CSF, и 5 (15,15%) из 33 – в контрольной ($p>0,05$). Уровень рождаемости составил 2 (6,89%) из 29 в группе G-CSF и 2 (6,06%) из 33 – в контрольной ($p>0,05$). Авторы делают вывод, что применение G-CSF благоприятно влияет на толщину эндометрия, однако не улучшает результаты исходов в циклах переноса размороженных эмбрионов [24].

Таким образом, использование G-CSF в настоящее время имеет весьма неоднозначные результаты, поэтому исследования о целесообразности его применения у пациенток с RIF продолжаются.

Мононуклеарные клетки периферической крови

В проведенных исследованиях было установлено, что в месте имплантации эмбрион окружен материнской кровью, содержащей мононуклеарные клетки периферической крови (МПКК). Количество иммунных клеток матери резко увеличивается во время процесса децитуализации. МПКК взаимодействуют непосредственно с трофобластом, а затем возвращаются в системный кровоток матери. Было высказано предположение, что мононуклеарные клетки наряду с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) способствуют взаимодействию между эмбрионом и эндометрием. Поэтому внутриматочное введение мононуклеарных клеток из аутологических клеток крови было предло-

жено для повышения рецептивности эндометрия у пациенток с RIF [25].

По мнению O.Okitsu и соавт. (2011 г.), использование МПКК повышает эффективность ПЭ у пациенток с RIF, однако не увеличивает частоту наступления беременности в общей популяции женщин с бесплодием [26].

В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном N.Yu и соавт. в 2016 г., изучали влияние внутриматочного введения МПКК на частоту наступления беременности, имплантации и выкидышей у пациенток с RIF. Всего было проанализировано 240 циклов ПЭ. МПКК были получены из периферической крови пациенток после культивирования с ХГЧ в течение 24 ч. Спустя 24 ч производили внутриматочную инфузию МПКК пациенткам 1-й группы ($n=93$) за 1 день до ПЭ. Контрольную группу составили 105 женщин, которым инфузию не производили. Частота клинических беременностей и имплантации в 1-й группе составила 46,24 и 23,66% и была значительно выше, чем в группе контроля, – 20,95 и 11,43% соответственно ($p<0,05$). Авторы делают вывод о том, что введение МПКК, активированных ХГЧ, увеличивает частоту имплантации у пациенток с 3 и более неудачными попытками ЭКО [27].

Аналогичные данные о позитивном влиянии на частоту имплантации и наступление беременности от применения МПКК у пациенток с RIF продемонстрированы и в исследованиях A.Madkour и соавт. и S.Li и соавт. [28, 29]. В то же время трудности в изоляции и культивировании МПКК ограничивают использование метода в ряде клиник.

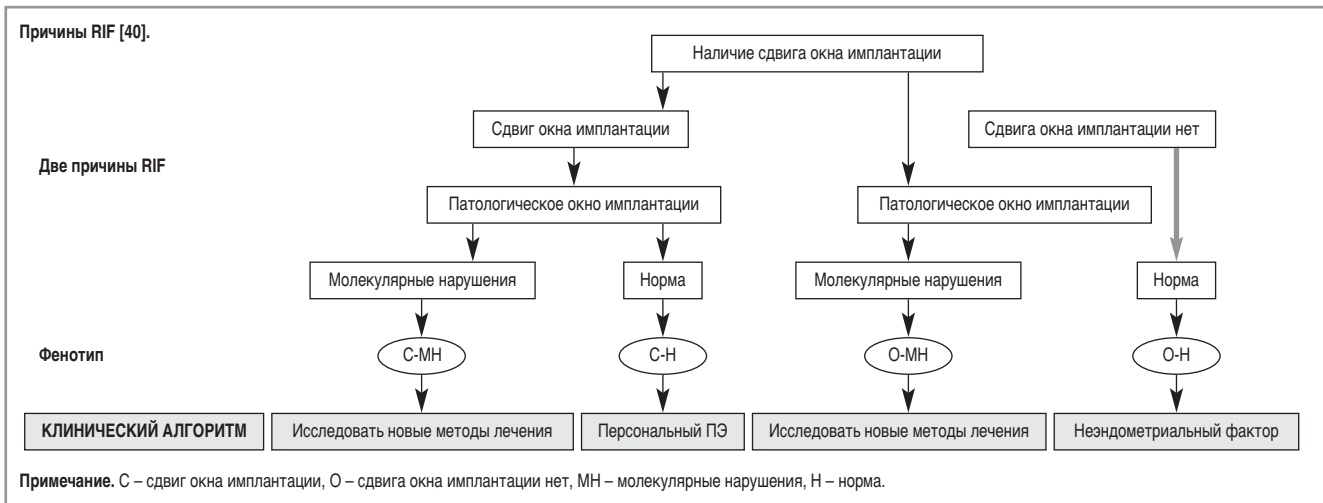
Плазма, обогащенная тромбоцитами

Плазму, обогащенную тромбоцитами, которая содержит не менее 1 млн тромбоцитов на 1 мл плазмы, получают из периферической вены пациентов. При внутриматочном введении плазмы происходит высвобождение биологически активных веществ, цитокинов, факторов роста, включая фактор роста фибробластов, фактор роста тромбоцитов, фактор роста эндотелия сосудов, трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста 1, 2, фактор роста соединительной ткани и интерлейкин-8. Первые исследования в этом направлении были опубликованы в 2015 г. Y.Chang и соавт. [30].

L.Nazari и соавт. в 2016 г. провели пилотное исследование, в котором вводили плазму, обогащенную тромбоцитами, 20 пациенткам с RIF в цикле переноса размороженных эмбрионов. В качестве контроля были приняты предыдущие неудачные циклы переноса у этих пациенток. В результате исследования у 18 женщин наступила беременность. Из них: в 1 случае беременность завершилась самопроизвольным выкидышем, 1 – пузырным заносом и 16 – клиническими беременностями. По мнению авторов, применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, является перспективным методом в качестве лечения пациенток с RIF [31].

S.Tandulwadkar и соавт. (2017 г.) исследовали эффективность применения плазмы, обогащенной тромбоцитами, у 68 женщин с субоптимальным эндометрием в цикле переноса размороженных эмбрионов. Авторы провели оценку изменения толщины эндометрия, параметров кровотока с помощью ультразвукового исследования и доплерометрии, а также проанализировали частоту наступления беременности и ее течение до II триместра. Толщина эндометрия увеличилась с 5 до 7,2 мм после внутриматочного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, также было отмечено положительное влияние этой процедуры на внутриматочный кровоток. У 60,93% женщин тест ХГЧ был положительным. Частота клинических беременностей составила 45,32%. На момент окончания исследования 13 пациенток находились во II триместре беременности и 13 – в I. Авторы пришли к заключению, что применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, является оправданным методом лечения у бесплодных пациенток с субоптимальным эндометрием [32].

Позитивное влияние плазмы, обогащенной тромбоцитами, на исходы программы ЭКО у пациенток с тонким эндометрием показано в работах S.Zadehmodarres и соавт., A.Molina и соавт. [33, 34].



В настоящее время исследования в этом направлении продолжают. Изучение механизма влияния плазмы на эффективность терапии бесплодных пациенток с RIF позволит в более полной мере оценить целесообразность этого подхода.

Персональное окно имплантации

Окно имплантации – это короткий промежуток времени, соответствующий 7–8-му дню после пика лютеинизирующего гормона, в течение которого возможны адгезия и инвазия бластоцисты в эндометрий. В 2011 г. группой исследователей была разработана транскрипционная сигнатура ERA, позволяющая на основании алгоритма интегральной оценки уровня экспрессии матричной РНК 238 генов определять восприимчивость эндометрия к имплантации эмбриона (персональное окно имплантации) [35]. В естественном цикле перед ПЭ на 7-й день после овуляции либо на 5-й день приема прогестерона в циклах с циклической гормональной терапией проводят пайпель-биопсию эндометрия. После получения результатов о рецептивном статусе эндометрия, соответствующем стадии окна имплантации, приступают к подготовке процедуры ПЭ, выполняют его в аналогичный день цикла с установленной рецептивностью эндометрия. В случае выявления нерецептивного статуса эндометрия процедуру повторяют, меняя день забора материала, иногда повторяя исследование в нескольких циклах до получения положительного результата. Таким образом, авторами предложен персональный подход к выбору дня ПЭ.

M.Ruiz-Alonso и соавт. в 2014 г. сообщили об успешном применении системы ERA у 17 пациенток в возрасте около 40 лет с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. При получении эмбрионов использованы донорские ооциты. Всем участникам было проведено исследование биоптатов эндометрия с помощью тест-системы ERA на 5-й день приема прогестерона на фоне циклической гормональной терапии. Нерецептивный эндометрий был выявлен у 17 женщин, после чего им был произведен ПЭ в соответствии со стандартным протоколом на день (P+5). У 7 (19%) пациенток наступила беременность, завершившаяся потерей на ранних сроках. После повторного определения персонального окна имплантации в соответствии с рецептивным статусом эндометрия в разные дни приема прогестерона (P+5 – P+7) было произведено от 1 до 2 ПЭ. Частота наступления беременности составила 12 (60%) из 20 пациенток, у 9 (75%) из 12 была установлена клиническая беременность. Авторы делают вывод о целесообразности использования персонализированного подхода к лечению пациенток с RIF [36].

T.Nashimoto и соавт. в 2017 г. с целью оценки диагностической ценности теста ERA проведено ретроспективное исследование: 50 пациенткам была произведена оценка рецептивности эндометрия в соответствии с протоколом. Нерецептивный эндометрий выявлен у 24% женщин с RIF. Осуществлено 44 ПЭ в соответствии с рецептивностью

эндометрия. Частота наступления беременности составила 58,5% на пациентку, 35,3% – на первый ПЭ у женщин с рецептивным эндометрием и 50% – на пациентку и первый ПЭ у женщин с изначально нерецептивным эндометрием при коррекции дня ПЭ. После проведенного исследования авторы пришли к заключению, что применение ERA у пациенток с RIF в сочетании с переносом эуплоидных эмбрионов повышает вероятность наступления беременности [37].

В настоящее время существует ряд исследований, демонстрирующий позитивный вклад системы ERA в оценку персонального окна имплантации у пациенток с RIF [38, 39].

В одном из последних сравнительных исследований P.Sebastian-Leon и соавт. (2018 г.) была предложена новая таксономия причин RIF (см. рисунок). Проанализировав 16 работ, посвященных изучению экспрессионных генных сигнатур эндометрия периода окна имплантации, авторы отметили, что возможной причиной неудач являются не только сдвиг окна имплантации, но и наличие молекулярных нарушений в структуре эндометрия [40].

Согласно представленному алгоритму авторы предлагают выбирать соответствующую тактику ведения пациенток с RIF. Так, в случае выявления сдвига окна имплантации и молекулярных нарушений в эндометрии или только молекулярных нарушений без сдвига необходимо предложить пациентке новое лечение в программе ЭКО. При наличии только признаков сдвига окна необходимо проведение персонального ПЭ. Если же у пациентки не установлены молекулярные нарушения и сдвига окна имплантации нет, следует считать, что у таких женщин причина неудачи не в рецептивности эндометрия. Этим пациенткам необходимо проведение дополнительных методов обследования. Возможно, как раз в данном случае будет целесообразно использование донорских ооцитов, спермы, проведение предимплантационного генетического скрининга эмбрионов. В случае патологических молекулярных нарушений в структуре эндометрия как со сдвигом, так и без сдвига персонального окна имплантации могут оказаться полезными представленные в данном обзоре методы терапии пациенток с повторными безуспешными попытками ЭКО (скретчинг эндометрия, внутриматочное введение G-CSF, плазмы, обогащенной тромбоцитами, мононуклеаров периферической крови).

В настоящее время клиницисты разных стран пытаются преодолеть проблему повторных неудачных программ ЭКО, применяя разные схемы в обследовании и лечении пациенток. Однако убедительных данных об использовании того или иного метода дополнительной подготовки эндометрия в настоящее время не получено. Возможно, разработка и внедрение в широкую клиническую практику тест-систем, оценивающих персональное окно имплантации с позиции сдвига последнего и молекулярных нарушений, позволят оптимизировать решение этой проблемы.

Литература/References

- Simon A, Laufer N. Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertil Steril* 2012; 97: 1039–43.
- IVF-Worldwide.com
- Moura-Ramos M, Gameiro S, Canavarro MC, Soares I. Assessing infertility stress: re-examining the factor structure of the Fertility Problem Inventory. *Hum Reprod* 2012; 27: 496–505.
- Calbaz-Jorge C, de Geyter C, Kupka MS et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2016; 31 (Issue 8): 1638–52.
- Das M, Holzer HEG. Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors. *Fertil Steril* 2012; 97: 1021–7.
- Mabajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J Hum Reprod Sci* 2015; 8 (3): 121–9.
- Barash A, Dekel N, Fieldust S et al. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79 (6): 1317–22.
- Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB et al. Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action. *Reproduction* 2014; 149 (1): 75–85.
- Gibreel A, El-Adawi N, Elgindy E et al. Endometrial scratching for women with previous IVF failure undergoing IVF treatment. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31 (4): 313–6.
- Singh N, Toshiyan V, Kumar S et al. Does endometrial injury enhances implantation in recurrent in-vitro fertilization failures? A prospective randomized control study from tertiary care center. *J Hum Reprod Sci* 2015; 8 (4): 218–23.
- Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3: CD009517.
- Краснополская КВ, Назаренко ТА, Федоров АА и др. Клинические исходы программ ЭКО с ооцитами донора при использовании технологии эндометриального скретчинга у пациенток с умеренным экстремальным отставанием развития эндометрия. *Мед. алфавит*. 2017; 1 (3): 46–50. / Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA, Fedorov AA i dr. Klinicheskie iskhody program EKO s oocitami donora pri ispol'zovanii tekhnologii endometrial'nogo skretchinga u pacientok s umerennym ekstremal'nym otstavaniem razvitiya endometriya. *Med. alfavit*. 2017; 1 (3): 46–50. [in Russian]
- Levin D, Hasson J, Cohen A et al. The effect of endometrial injury on implantation and clinical pregnancy rates. *Gynecol Endocrinol* 2017; 33 (10): 779–82. DOI: 10.1080/09513590.2017.1318369
- Mabran A, Ibrahim M, Babaa H. The effect of endometrial injury on first cycle IVF/ICSI outcome: A randomized controlled trial. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016; 14 (3): 193–8.
- Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012; 25 (6): 561–71.
- Yeung TW, Chai J, Li RH et al. The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2014; 29 (11): 2474–81.
- Liu W, Tal R, Chao H et al. Effect of local endometrial injury in proliferative vs. luteal phase on IVF outcomes in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2017; 15 (1): 75.
- Lensen S, Martins W, Nastri C et al. Pipelle for Pregnancy (PIP): study protocols for three randomised controlled trials. *Trials* 2016; 17 (1): 216.
- Van Hoogenbuijze NE, Torrance HL, Mol F et al. Endometrial scratching in women with implantation failure after a first IVF/ICSI cycle: does it lead to a higher live birth rate? The SCRATCH study: a randomized controlled trial (NTR 5342). *BMC Womens Health* 2017; 17 (1): 47.
- Lensen S, Sadler L, Farquhar C. Endometrial scratching for subfertility: everyone's doing it. *Hum Reprod* 2016; 31 (6): 1241–4.
- Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril* 2011; 95: 2123.e13–2123.e17.
- Davari-Tanha F, Shabrokb Tehraninejad E, Gbazi M, Shabraki Z. The role of G-CSF in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016; 14 (12): 737–42.
- Li J, Mo S, Chen Y. The effect of G-CSF on infertile women undergoing IVF treatment: A meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med* 2017; 63 (4): 239–47.
- Kunicki M, Lukaszuk K, Liss J et al. Granulocyte colony stimulating factor treatment of resistant thin endometrium in women with frozen-thawed blastocyst transfer. *Syst Biol Reprod Med* 2017; 63 (1): 49–57.
- 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.
- 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 (1–2): 82–7.
- Yu N, Zhang B, Xu M et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) activated by HCG improves the implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure: a prospective randomized study. *Am J Reprod Immunol* 2016; 76 (3): 212–6.
- Madkour A, Bouamoud N, Louanjli N et al. Intrauterine insemination of cultured peripheral blood mononuclear cells prior to embryo transfer improves clinical outcome for patients with repeated implantation failures. *Zygote* 2016; 24 (1): 58–69.
- Li S, Wang J, Cheng Y et al. Intrauterine administration of bCG-activated autologous human peripheral blood mononuclear cells (PBMC) promotes live birth rates in frozen/thawed embryo transfer cycles of patients with repeated implantation failure. *J Reprod Immunol* 2017; 119: 15–22.
- Chang Y, Li J, Chen Y et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (1): 1286–90. eCollection 2015.
- Nazari L, Salehpour S, Hoseini S et al. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016; 14 (10): 625–8.
- Tandulwadkar SR, Naralkar MV, Surana AD et al. Autologous Intrauterine Platelet-Rich Plasma Instillation for Suboptimal Endometrium in Frozen Embryo Transfer Cycles: a Pilot Study. *J Hum Reprod Sci* 2017; 10 (3): 208–12.
- Zadehmodarres S, Salehpour S, Sabarkbiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod* 2017; 21 (1): 54–6.
- Molina A, Sánchez J, Sánchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist Reprod* 2018; 22 (1): 42–8.
- Diaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martinez-Conejero JA et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril* 2011; 95: 50–60.
- Ruiz-Alonso M, Galindo N, Pellicer A, Simón C. What a difference two days make: "personalized" embryo transfer (pET) paradigm: a case report and pilot study. *Hum Reprod* 2014; 29 (6): 1244–7.
- Hashimoto T, Koizumi M, Dosbida M et al. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: A retrospective, two centers study. *Reprod Med Biol* 2017; 16: 290–6.
- Tan J, Kan A, Hukari J et al. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet* 2018.
- Simon C, Vladimirov IK, Castillon Cortes G et al. Prospective, randomized study of the endometrial receptivity analysis (ERA) test in the infertility work-up to guide personalized embryo transfer versus fresh transfer or deferred embryo transfer. *Elsevier* 2016; 106. Issue 3 (Suppl.): e46–e47.
- Sebastian-Leon P, Garrido N, Remobi J et al. Asynchronous and pathological windows of implantation: two causes of recurrent implantation failure. *Hum Reprod* 2018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Половнева Мария Игоревна – аспирант отд-ния сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: maria_mir18@mail.ru

Корнеева Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: i_korneeva@oparina4.ru

Бурменская Ольга Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: o_bourmenskaya@oparina4.ru