

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

№ 4
ТОМ 20 / 2018

ISSN 2079-5696


MEDIAMEDICA

С О Д Е Р Ж А Н И Е

REVIEW

Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение

Г.Е.Чернуха, Л.М.Ильина, И.А.Иванов

REVIEW

Рак вульвы: генетические аспекты патогенеза

В.В.Соболев, З.А.Невозинская, А.Г.Соболева, И.М.Корсунская

REVIEW

Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии

А.И.Шеголев, У.Н.Туманова, В.М.Ляпин

ARTICLE

Эффективность применения витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь с ранних сроков беременности с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов

Н.А.Курмачева, И.Е.Рогожина, Ю.В.Черненко, О.С.Панина

SHORT SURVEY

Обоснование использования комбинированных оральных контрацептивов для профилактики рецидивов типичных гиперплазий эндометрия

А.Л.Тихомиров

ARTICLE

Влияние инозин пранобекса на экспрессию p16, Ki-67 у больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями

Т.В.Клинышкова, О.Н.Миронова

REVIEW

Дефицит андрогенов у женщин с надпочечниковой недостаточностью.

Дегидроэпиандростерон. Обзор литературы

Н.Ф.Нуралиева, М.Ю.Юкина, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова

REVIEW

Менопаузальная гормональная терапия и риски сердечно-сосудистых заболеваний: современный взгляд

И.А.Иловайская

ARTICLE

Прегравидарная подготовка как основной метод профилактики неразвивающейся беременности

Л.В.Ткаченко, Т.И.Костенко, Т.В.Складановская, Е.А.Хомич

REVIEW

Смешанная форма недержания мочи: современный взгляд на проблему (обзор клинических рекомендаций)

Е.И.Ермакова

SHORT SURVEY

Персонализированный выбор гормональной контрацепции

Л.Ю.Карахалис

SHORT SURVEY

Особенности генитального герпеса у женщин

Е.В.Дворянкова, Л.П.Сакания, О.Р.Бабаев, В.В.Шахзадов, И.М.Корсунская

С О Д Е Р Ж А Н И Е

REVIEW

Abnormal uterine bleeding: we diagnose and choose treatment

G.E.Chernuha, L.M.Ilina, I.A.Ivanov

REVIEW

Cancer of the vulva: genetic aspects of pathogenesis

V.V.Sobolev, Z.A.Nevozinskaya, A.G.Soboleva, I.M.Korsunskaya

REVIEW

Disorder of the structure and vascularization of the villi of placenta at the preeclampsia

A.I.Shegolev, U.N.Tumanova, V.M.Lyapin

ARTICLE

Efficacy of Elevit® Vitamin-Mineral Complex Pronatal from early pregnancy for improvement of obstetric and perinatal outcomes

N.A.Kurmacheva, I.E.Rogozhina, Yu.V.Chernenkov, O.S.Panina

SHORT SURVEY

Combined oral contraceptives in the prevention of recurrence of typical endometrial hyperplasia of endometrium

A.L.Tikhomirov

ARTICLE

Effect of inosine pranobex on p16, Ki-67 expression in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia

T.V.Klinyshkova, O.N.Mironova

REVIEW

Androgen deficiency in women with adrenal insufficiency. Dehydroepiandrosterone. Review

N.F.Nuralieva, M.Yu.Yukina, E.A.Troshina, N.M.Platonova

REVIEW

Menopausal hormone treatments and risk of cardiovascular diseases: modern view

I.A.Ilovayskaya

ARTICLE

Pregavid preparation as the main method of preventing undeveloped pregnancy

L.V.Tkachenko, T.I.Kostenko, T.V.Skladanovskaya, E.A.Khomich

REVIEW

Mixed urinary incontinence: a current view at the problem (review of clinical guidelines)

E.I.Ermakova

SHORT SURVEY

Personified choice of hormonal contraception

L.Yu.Karakhalis

SHORT SURVEY

Features of genital herpes in women

E.V.Dvoriankova, L.R.Sakanii, O.R.Babaev, V.V.Shakhzadov, I.M.Korsunskaya

Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение

Г.Е.Чернуха, Л.М.Ильина, И.А.Иванов

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

✉ g_chernukha@oparina4.ru

Аномальные маточные кровотечения (АМК) являются одной из наиболее частых причин обращения к гинекологу и проведения внутриматочных вмешательств. АМК вызывают железодефицитную анемию и снижение качества жизни женщин, что обуславливает социальную и клиническую значимость этих проблем. На основе анализа данных литературы и международных рекомендаций в обзоре изложены основные принципы диагностики, негормональной и гормональной терапии АМК. Представлены преимущества непрерывного режима применения прогестагенов, в частности левоноргестрелвыделяющей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС), а также комбинированных оральных контрацептивов, содержащих эстрадиол валерат, для снижения менструальной кровопотери. Показана необходимость дифференцированного подхода к выбору терапии с учетом возраста, причины кровотечения, а также баланса пользы и риска лекарственных средств.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение, патология эндометрия, диагностика, медикаментозная терапия, левоноргестрелвыделяющая внутриматочная система, комбинированные оральные контрацептивы, гестагены, транексам.

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение. Гинекология. 2018; 20 (4): 4–8. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.4-8

Review

Abnormal uterine bleeding: we diagnose and choose treatment

G.E.Chernuha, L.M.Ilina, I.A.Ivanov

V.I.Kulakov 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

✉ g_chernukha@oparina4.ru

Abstract

Abnormal uterine bleeding (AUB) is one of the most common frequent reasons for contacting a gynecologist and conducting intrauterine interventions. AUB causes iron deficiency anemia and a decrease quality of life of women, which in turn is the reason of their social and clinical significance. Based on the analysis of literature and international data recommendations, the review outlines the basic principles of AUB diagnosis, non-hormonal and hormone therapy. Advantages of continuous regimen for the administration of progestogens, in particular the LNG-IUS, and COCs containing estradiol valerate, to reduce menstrual flow blood loss are presented in the article. The need for a differentiated approach of choosing the therapy based on age, causes of bleeding, and balance benefits and risks of medicines.

Key words: abnormal uterine bleeding, pathology endometrium, diagnosis, drug therapy, LNG-IUS, COC, gestagens, tranexam.

For citation: Chernuha G.E., Ilina L.M., Ivanov I.A. Abnormal uterine bleeding: we diagnose and choose treatment. Gynecology. 2018; 20 (4): 4–8. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.4-8

Проблема аномальных маточных кровотечений (АМК), не связанных с беременностью, не теряет своей актуальности. В течение репродуктивного периода АМК встречается хотя бы один раз в жизни более чем у 1/2 женщин, однако лишь 1/4 из них обращаются за врачебной помощью. О важности решения данной проблемы свидетельствуют многочисленные рекомендации ведущих обществ акушеров-гинекологов разных стран, направленные на стандартизацию и оптимизацию подходов к диагностике и лечению АМК [1–3]. АМК, возникающие в репродуктивном периоде, не связанные с беременностью, характеризуются увеличением продолжительности менструаций, величины кровопотери или учащением эпизодов кровотечения. Это проявляется анемией, чувством усталости, болью, снижением качества жизни вследствие не только неприятных симптомов, но и ограничения социальной активности и/или увеличения материальных затрат на покупку дополнительных санитарных средств, лекарств, а также потерю в заработной плате из-за временной нетрудоспособности. Таким образом, АМК оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье и общее благополучие женщин [4].

Терминология и классификация

Необходимость стандартизации терминологии и параметров менструального цикла, как для клинической практики, так и для разработки дизайна и интерпретации результатов научных исследований, послужила основой для разработки современной классификации АМК. Под эгидой Международной федерации по гинекологии и акушерству (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) была создана постоянно действующая группа экспертов по нарушениям менструального цикла. Она предложила отказаться от общепринятых и устаревших терминов («меноррагия», «гиперменорея», «гипоменорея», «меномет-

поррагия»), заменив их простыми описательными терминами, понятными для врачей и пациенток, такими как АМК, «обильное менструальное кровотечение» (ОМК), «обильное и длительное менструальное кровотечение», «межменструальное кровотечение» и др. [5]. Эксперты рекомендовали также не применять термин «дисфункциональное маточное кровотечение», поскольку АМК, попадающие под данное описание, имеют такие расстройства, как нарушение гемостаза, овуляции, функции эндометрия и др.

В 2011 г. экспертная группа FIGO, в состав которой вошли представители 17 стран мира, предложила достаточно простую классификационную систему PALM-COEIN, выделяющую две основные группы АМК, связанные и не связанные с органической патологией матки (табл. 1) [6]. Первая группа (PALM) включает четыре категории нарушений, определяемых при использовании визуальных методов диагностики: полип, аденомиоз, лейомиома и малигнизация/гиперплазия, вторая группа (COEIN) также включает четыре категории нарушений, обусловленных коагулопатией, овуляторной дисфункцией, эндометриальными изменениями функционального характера или ятрогенными, а также категорию, включающую пока не классифицированные нарушения.

Характеристики нарушений менструального цикла и основные методы диагностики

Для клинициста важно выделить группу женщин, имеющих истинное увеличение объема кровопотери, изменение регулярности, частоты или продолжительности менструальных кровотечений. На практике выявить эти нарушения помогает менструальный календарь, женщина должна заполнять его в течение двух и более циклов. В табл. 1 представлена характеристика параметров нормального цикла и

Таблица 1. Характеристика параметров нормального менструального цикла и АМК у женщин репродуктивного возраста [7]

Клинические показатели менструального кровотечения/цикла	Описательные термины	Нормальные показатели и их нарушения
Частота (интервал между кровотечениями), дни	Частая	<24
	Нормальная	24–38
	Редкая	>38
Регулярность (интервалы без кровотечений более 20 дней в течение 90-дневного периода), дни	Отсутствие	Нет кровотечений
	Регулярные	<20
	Нерегулярные	>20
Продолжительность кровотечения, дни	Длительное	>8
	Нормальное	4,5–8
	Короткое	<4,5
Объем менструальной кровопотери, мл	Обильное	>80
	Нормальное	5–80
	Скудное	<5

возможных нарушений, основанная на результатах эпидемиологических исследований, предложенная FIGO.

АМК классифицируют также на острые, требующие немедленного врачебного вмешательства, и хронические, повторяющиеся в течение последних 6 мес и более.

Как отмечалось, такие параметры менструального цикла, как регулярность, частота и длительность, легко устанавливаются на основе данных менструального календаря, тогда как величина менструальной кровопотери (МКП) является весьма субъективным показателем. Установленным порогом для диагностики ОМК считается показатель МКП 80 мл, однако нарушения обмена железа обычно отмечаются уже на фоне ежемесячной кровопотери более 60 мл. Объемно подтвержденное повышение МКП (>80 мл на один цикл) в популяционных исследованиях встречается примерно у 9–14% менструирующих женщин, в то время как субъективное ощущение ОМК, по разным данным, отмечается у 20–52% женщин [3]. В норме примерно 90% объема ежемесячной кровопотери приходится на первые 3 дня менструации, у женщин с ОМК эта закономерность, как правило, не прослеживается, характеристики кровотечений могут значительно варьировать [7].

Увеличение объема МКП >80 мл клиницист может заподозрить при сочетании трех признаков: снижение уровня ферритина в сыворотке крови, появление сгустков крови и необходимость в частой смене санитарных средств защиты в течение дня. Известно, что ферритин играет важную роль в механизмах гомеостаза внутриклеточного железа и создания его депо, поэтому снижение уровня расценивается как индикатор дефицита железа в организме. Нормальный диапазон уровня ферритина у женщин составляет 18–160 нг/мл, при этом желательным является показатель более 50 нг/мл [8]. Снижение содержания ферритина и наличие железодефицитной анемии коррелируют с объективно подтвержденным АМК, однако отсутствие этих признаков его не исключает. Поэтому согласно мнению экспертов (рекомендации UK National Institute for Health and Care Excellence – NICE от 2007 г., пересмотренные в 2016 и 2018 г. и оставшиеся неизменными по этому пункту), учитывая трудности в оценке ежемесячной кровопотери, выбор тактики ведения определяет не результат измерения кровопотери, а самоощущение пациентки (дисстресс, нарушение работоспособности, сексуальной активности и качества жизни в целом) [3].

Обследование женщин с АМК должно включать тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр, проведение соответствующей лабораторной и визуальной диагностики. Представляется важным разграничить овуляторные и ановуляторные кровотечения. Овуляторное АМК происходит ежемесячно с нормальными интервалами, характеризуется чрезмерной продолжительностью и объемом кровопотери (нормативы менструального цикла представлены в табл. 2). Причинами такого кровотечения могут быть органические нарушения эндо- и миометрия, относящиеся к категории PALM (см. табл. 1), которые прежде всего следует исключить, а также функциональные нарушения эндометрия в виде дисбаланса простагландинов, матриксных металло-

протеиназ, увеличение локального фибринолиза. Оценку состояния свертывающей системы крови следует проводить женщинам, имеющим АМК с менархе, при наличии неблагоприятного личного или семейного анамнеза. Болезнь Виллебранда относится к наиболее распространенным формам наследственной патологии гемостаза и выявляется примерно у 13% пациенток с ОМК (чаще у подростков). В отличие от ановуляторных при овуляторных АМК, не связанных с органической патологией матки, прогестерон способствует регулярному и полному отторжению эндометрия, что минимизирует риск развития гиперплазии или рака эндометрия. К сожалению, примерно у 1/2 женщин с овуляторными АМК причина их возникновения так и остается невыясненной (неклассифицированные АМК согласно критериям FIGO). Пациентки с ановуляторными АМК, как правило, не испытывают циклического дискомфорта в молочных железах, увеличения слизистых выделений из влагалища, предменструальных болей или вздутия живота в отличие от женщин с овуляторными АМК. Результатом характерного для ановуляции непрерывного воздействия эстрогенов является нециклическое, непредсказуемое, вариабельное по объему кровотечение, вызванное неравномерным отторжением эндометрия. По некоторым данным, у 14% женщин с рецидивирующими ановуляторными АМК развивается гиперплазия или рак эндометрия [9]. Длительность менструального цикла более 35 дней позволяет диагностировать олигоменорею, в большинстве случаев ассоциированную с хронической ановуляцией. В случаях длительности менструальных циклов до 35 дней требуется диагностика наличия ановуляции [9]. Клиницисты хорошо знают, что причинами олиго-/ановуляции наиболее часто является синдром поликистозных яичников. Его распространенность варьирует от 6 до 20% в зависимости от диагностических критериев. Овуляторная дисфункция встречается у 75–85% пациенток с синдромом поликистозных яичников [10, 11]. В 10–15% случаев даже нормальные по длительности менструальные циклы могут быть ановуляторными [10].

Оценка уровня прогестерона в сыворотке крови в середине лютеиновой фазы цикла (20–24-й день) является информативным методом выявления ановуляции в независимости от ее причин [11]. Прогестерон выделяется в импульсном режиме, отражающем выброс лютеинизирующего гормона (1 импульс в 60–90 мин). В связи с колебаниями уровней прогестерона его определение следует проводить в трех последовательных циклах или двух измерениях, произведенных с интервалом в 1 ч. Максимальная концентрация прогестерона отмечается в утренние часы (наименьшее воздействие циркадного ритма), которые являются лучшим временем для анализа. О наличии хронической ановуляции свидетельствует ее отсутствие в двух из трех последовательных циклов.

Визуальные методы диагностики, прежде всего трансвагинальное ультразвуковое исследование, дают врачу важную информацию о возможных причинах АМК, позволяют заподозрить или исключить патологию эндо- и миометрия. Показаниями для проведения биопсии эндометрия или ги-

Таблица 2. Методы медикаментозной терапии АМК [2]				
Виды терапии	Дозы/режим	Механизм действия	Эффективность/преимущества	Неблагоприятные эффекты
Негормональные				
НПВП	Напроксен 500 мг (1–2 раза в день), ибупрофен 600–1200 мг в день, мефенамовая кислота 500 мг в день	Снижение уровня простагландинов в эндометрии	↓МКП на 20–40% ↓Дисменореи на 70%	Диспепсия, ухудшение течения астмы, гастрита или язвы желудка
Антифибринолитики	Транексамовая кислота 1 г 3–4 раза в день в дни менструации	Обратимая блокада плазминогена, подавление фибринолиза	↓МКП на 30–50%	Диспепсия, диарея, головные боли, судороги нижних конечностей
Гормональные				
КОК	Циклический, пролонгированный или непрерывный режим	Подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, атрофия эндометрия	Контроль цикла ↓МКП на 20–50% ↓ПМС и дисменореи Контрацепция +	Мастодиния, лабильность настроения, задержка жидкости, крайне редко ВТЭ
ЛНГ-ВМС	20 мкг/сут, одна система на 5 лет	Подавление пролиферации эндометрия	↓МКП на 70–97%, аменорея у 80% через 1 год ↓Дисменореи Контрацепция +	Нерегулярные кровотечения первые 6 мес, мастодиния, акне, головные боли, судороги нижних конечностей
Циклические пероральные прогестины	МПА 5–10 мг/сут в течение 10–14 дней, НЭТ 5 мг с 5 по 26-й день цикла	Подавление пролиферации эндометрия	↓МКП>80% в случае пролонгированного режима Контрацепция – возможность наступления беременности снижается	Мастодиния, лабильность настроения, вздутие живота, акне, головные боли, прибавка массы тела
Примечание. ПМС – предменструальный синдром, МПА – медроксипрогестерона ацетат, НЭТ – норэтистерон.				

стероскопии с кюретажем у женщин с АМК при отсутствии очевидной внутриматочной патологии являются: возраст более 40 лет, наличие факторов риска развития рака эндометрия, неэффективность медикаментозного лечения или наличие противопоказаний к его проведению [2]. Есть точка зрения о целесообразности проведения биопсии эндометрия у женщин с хронической ановуляцией в возрасте менее 35 лет, имеющих один и более из следующих факторов риска: сахарный диабет, семейный анамнез рака кишечника, бесплодие, отсутствие родов и ожирение – для исключения пролиферативных процессов в эндометрии [9].

Медикаментозное лечение

Согласно имеющимся международным рекомендациям по ведению женщин с АМК медикаментозное лечение (негормональное и гормональное) следует рассматривать в качестве терапии 1-й линии при исключении внутриматочной патологии или другой существенной патологии органов малого таза. У женщин с анемией, обусловленной ОМК, дополнительно должна проводиться терапия препаратами железа.

В систематическом обзоре результатов 26 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [12] приводятся следующие данные о снижении МКП при использовании различных медикаментозных методов лечения: транексамовая кислота (26–54%), нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (10–52%), комбинированные оральные контрацептивы – КОК (35–69%), левоноргестрелвыделяющая внутриматочная система – ЛНГ-ВМС (71–95%), пролонгированный режим пероральных прогестинов (87%). Малоэффективным считается применение прогестагенов в лютеиновую фазу цикла, снижающее кровопотерю на 20% и менее. Назначение негормональных средств, таких как НПВП и антифибринолитики (транексамовая кислота) с целью уменьшения МКП может быть достаточно эффективным методом лечения обильных предсказуемых маточных кровотечений. Клинические исследования, сравнивающие НПВП с другими медикаментозными средствами, показали, что они менее эффективны в отношении объективно подтвержденного снижения ежемесячной МКП по сравнению с транексамовой кислотой, КОК, даназолом или ЛНГ-ВМС [2]. Согласно рекомендациям NICE при наличии дисменореи предпочтительны НПВП (снижение проявлений у 70% пациенток) по сравнению с транексамовой кислотой [3]. Лечение НПВП и/или транексамовой кислотой при ОМК может проводиться до тех пор пока оно эффективно и хорошо переносится. Однако его следует прекратить и назначить другую терапию при неэффективности лечения в течение трех менструальных циклов [2]. Следует не забывать о частом возникновении гастроинтестинальных жалоб и возможных сердечно-сосудистых рисках при длительном применении НПВП, особенно в вы-

соких дозах [13]. Актуален также вопрос о риске венозных тромбозов (ВТЭ) на фоне длительного приема транексамовой кислоты. Следует заметить, что результаты целого ряда исследований не выявили взаимосвязи повышения риска тромбоэмболических осложнений на фоне приема транексамовой кислоты. Так, например, анализ базы данных врачей общей практики показал отсутствие различий в риске ВТЭ при сравнении транексамовой кислоты с другими негормональными и гормональными лекарственными средствами [14]. Однако, несмотря на нехватку доказательств, некоторые эксперты предостерегают от использования антифибринолитиков у пациенток, имеющих ВТЭ в анамнезе [15].

Важно отметить, что нерегулярное или продолжительное АМК наиболее эффективно поддается гормональному лечению, которое позволяет осуществить контроль цикла, снизить вероятность появления незапланированных и потенциально тяжелых эпизодов кровотечения и уменьшить объем кровопотери в целом.

Пероральные прогестагены

Циклический режим назначения прогестагенов в нашей стране является достаточно распространенным методом лечения ОМК. Однако в России нет пероральных прогестагенов, зарегистрированных для лечения ОМК, у некоторых из них имеется лишь показание «регуляция менструального цикла». Кохрановский систематический обзор 2008 г. и метаанализ, включающий 7 РКИ, показали, что циклический режим прогестагенов менее эффективен для лечения меноррагий даже по сравнению с НПВП и транексамовой кислотой [16]. Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что часто с легкостью назначаемые врачами в лютеиновую фазу цикла прогестагены недостаточно эффективны для снижения МКП и поэтому не должны предлагаться в качестве специфического лечения АМК [1–3].

Следует заметить, что назначение пероральных прогестагенов в более высоких дозах в пролонгированном циклическом или непрерывном режиме существенно уменьшает ежемесячную кровопотерю при ОМК. Сравнение эффективности норэтистерона ацетата (НЭТА) в дозе 15 мг/сут в течение 21 дня с влиянием ЛНГ-ВМС показало значительное снижение величины МКП на обоих видах терапии, хотя более выраженный эффект наблюдался на фоне ЛНГ-ВМС. Кроме того, пациентки, получавшие НЭТА в большой дозе, чаще испытывали побочные эффекты, 78% из них после 1 мес отказались от продолжения терапии. Высокая вероятность побочных эффектов при использовании НЭТА в большой дозе ограничивает его применение в клинической практике [17].

В нашей стране представлены два гормональных лекарственных препарата, одобренных для лечения АМК без орга-

нической патологии: ЛНГ-ВМС Мирена® и КОК с динамическим режимом дозирования эстрадиола валерат/диеногест – Э2В/ДНГ (Клайра®), их можно отнести к препаратам первого выбора. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило комбинацию Э2В/ДНГ для лечения АМК в 2012 г., а Мирену – в 2015 г. [18–21].

ЛНГ-ВМС имеет эффективность, схожую с аблацией эндометрия при лечении тяжелых ежемесячных кровотечений [2]. Результаты метаанализа указывают на то, что снижение МКП на фоне ЛНГ-ВМС к 3-му месяцу достигает 86%, к 12-му – 97%. У женщин с анемией это сопровождается значительным повышением концентрации ферритина в сыворотке крови и показателей гемоглобина [18, 19]. Частота возникновения аменореи на фоне воздействия ЛНГ-ВМС варьирует от 20 до 80% [22].

Комбинированные оральные контрацептивы

КОК можно рассматривать как терапию выбора при лечении АМК у женщин, на момент обращения не заинтересованных в беременности [1, 2]. При назначении КОК должны быть исключены все возможные противопоказания, которые отражены в Медицинских критериях приемлемости Всемирной организации здравоохранения для методов контрацепции [23].

КОК обеспечивают надежный контроль цикла, значительно уменьшают ежемесячную кровопотерю и выраженность дисменореи. Как известно, прогестагенный компонент опосредует подавление овуляции, ингибирует стероидогенез в яичниках, приводит к атрофии эндометрия, в то время как эстрогенный компонент благоприятно влияет на регенерацию эндометрия, снижает вероятность прорывного кровотечения. Немаловажно также, что прием КОК значительно снижает риски развития ряда онкологических заболеваний. Результаты 36 эпидемиологических исследований, проведенных на разных континентах (27 276 случаев рака эндометрия и 115 743 женщины без этого заболевания – контрольная группа), убедительно показали, что чем дольше женщины получали КОК, тем более значительным было снижение риска возникновения рака эндометрия. Каждый 5-летний период приема КОК ассоциировался со снижением относительного риска заболеваемости на 0,76 (95% доверительный интервал 0,73–0,78; $p < 0,0001$) [24]. Обращает на себя внимание значительная вариабельность данных литературы о снижении МКП (от 35 до 69%) на фоне КОК [12]. Это, вероятно, свидетельствует о том, что не все препараты данного класса обладают одинаковым гемостатическим эффектом. Несмотря на широкое использование КОК, содержащих этинилэстрадиол (ЭЭ), для лечения ОМК (off-label), пока недостаточно данных об эффективности разных препаратов для снижения МКП [21]. Анализ результатов 2 крупных РКИ показал высокую эффективность комбинации Э2В/ДНГ в динамическом режиме (Клайра®) для снижения МКП у женщин с ОМК по сравнению с группой плацебо (до 88% после 6 мес лечения; $p < 0,001$). Это сопровождалось значимым улучшением показателей метаболизма железа (гемоглобин, гематокрит и ферритина) и купированием таких симптомов, как слабость и утомляемость [25]. В сравнении с препаратом Клайра® фактически только ЛНГ-ВМС обеспечивает более высокую эффективность лечения ОМК у женщин репродуктивного возраста. В недавнем исследовании было показано, что прием препарата Клайра® способствует улучшению показателя качества жизни (quality-of-life index) в домоменах «общее состояние здоровья» и «жизненная активность». Это, по мнению авторов, в значительной степени связано со снижением МКП и уменьшением анемии [26]. Высокие показатели эффективности препарата в отношении снижения МКП могут определяться не только выраженным антипролиферативным эффектом диеногеста, но и динамическим режимом дозирования Э2В и ДНГ с укороченным безгормональным интервалом, обеспечивающим постепенное снижение дозы эстрогена и повышение дозы прогестагена на протяжении 26 дней приема таблеток. Высокие концентрации эстрогена с постепенным снижением дозы с 3 до 1 мг вызывают пролиферацию эндометрия уже после приема первых трех таблеток и способствуют повы-

шению чувствительности к воздействию прогестина. Постепенно повышающаяся доза ДНГ (от 0 до 2–3 мг) обеспечивает преобладание прогестагенного влияния, стабильность стромы эндометрия и благоприятное влияние на величину МКП в целом [27]. В исследовании CONTENT было показано, что менструальные кровотечения становятся более короткими и скудными после смены ЭЭ-содержащих КОК на препарат Клайра® [28]. Это является еще одним свидетельством более высокой гемостатической эффективности данного препарата.

Что касается болевого синдрома, часто сопутствующего обильным и длительным маточным кровотечениям, то имеется ряд исследований, подтверждающих эффективность препарата Клайра® в купировании менструальной мигрени [29], дисменореи [30] и тазовой боли [31]. Ранее изменения настроения, снижение когнитивной функции и концентрации внимания у женщин с ОМК и дисменореей связывали только с железодефицитной анемией. В настоящее время появляется все больше данных в пользу того, что биологической основой ОМК, дисменореи и нарушений центральной нервной системы является воспаление [32].

При обсуждении проблемы медикаментозного лечения АМК у женщин репродуктивного возраста нельзя не коснуться вопроса правильного консультирования и обоснованного выбора наиболее подходящего лекарственного препарата. Что касается назначения КОК с «натуральным» эстрогеном, безотносительно к наличию АМК, в ходе недавнего опроса немецкие гинекологи во главу угла поставили более старший возраст женщины (62%) [33].

Вместе с тем Э2В/ДНГ имеет высокую контрацептивную эффективность и отлично переносится женщинами разного возраста, включая молодых пациенток. Более того, в исследовании CONTENT 3152 участницы, принимавшие ЭЭ-содержащий КОК, были переведены на комбинацию Э2В/ДНГ или на чисто прогестиновые оральные контрацептивы по разным причинам. Примечательно, что именно в группе молодых пациенток в возрасте от 18 до 25 лет среди принимавших препарат Клайра® оказались удовлетворены и очень удовлетворены 80,2%, а среди пациенток 26–50 лет высоко оценили препарат 78,4% [28]. В этом же опросе около 1/3 (27%) немецких гинекологов также интересуются возможностью назначения КОК с «натуральным» эстрогеном при повышенном риске тромбозов [33]. Действительно, по сравнению с КОК, содержащими в своем составе ЭЭ, КОК с натуральным эстрогеном оказывает меньшее воздействие на суррогатные маркеры тромботического риска [34]. В 2016 г. были опубликованы результаты крупномасштабного проспективного контролируемого когортного исследования с активным наблюдением International Active Surveillance study «Safety of Contraceptives: Role of Estrogens» (INAS-SCORE; $n=50\,203$), которое проводилось в США и 7 европейских странах с целью оценки сердечно-сосудистых рисков на фоне Э2В/ДНГ в сравнении с другими КОК, в частности с комбинацией ЭЭ/ЛНГ, наиболее изученной в отношении ВТЭ [35]. Первичный анализ европейских данных показал, что применение комбинации Э2В/ДНГ в течение 2–5 лет (в среднем в течение 2,1 года) сопровождалось более низким риском ВТЭ по сравнению с ЭЭ/ЛНГ и другими КОК (скорректированный относительный риск 0,4 и 0,5 соответственно). Эти данные важны, поскольку персистирующие АМК сами по себе могут способствовать повышению тромботического риска. Однако более благоприятное воздействие эстрадиолсодержащих КОК в отношении риска развития тромбозов пока не доказано в РКИ и эпидемиологических исследованиях, поэтому согласно Медицинским критериям приемлемости гормональной контрацепции Всемирной организации здравоохранения КОК с натуральными эстрогенами имеют те же противопоказания, что и ЭЭ-содержащие препараты [20].

Заключение

Чрезмерная МКП оказывает негативное влияние на физическое, эмоциональное, социальное и материальное благополучие женщины. Трудности для клинициста могут быть связаны с проведением адекватной оценки величины МКП, выявлением скрытого дефицита железа, который в

европейских странах достигает 30–40% [36]. Тактика ведения АМК должна основываться на результатах адекватно проведенной диагностики причин кровотечения, с учетом оценки возраста, репродуктивных планов и состояния здоровья женщин. Назначение гемостатической терапии, в том числе гормонотерапии, позволяет снизить количество госпитализаций в гинекологические стационары и число неоправданных внутриматочных оперативных вмешательств, что улучшает качество жизни и показатели общего благополучия пациенток с ОМК. Выбор терапии должен проводиться дифференцированно с учетом баланса пользы и риска лекарственных препаратов, а также личных предпочтений пациенток.

Литература/References

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of acute abnormal uterine bleeding in non-pregnant women. Committee Opinion №557. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 891–6.
2. SOGC Practice Bulletin No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL; Clinical Practice – Gynaecology Committee. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35 (5): 473–5.
3. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE guideline [NG88]. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. March 2018.
4. Jensen JT, Lefebvre P, Lalibert F et al. Cost burden and treatment patterns associated with management of heavy menstrual bleeding. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21 (5): 539–47.
5. Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG et al. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2008; 90 (6): 2269–80.
6. Munro MG, Critchley HOD, Brode MS, Fraser IS; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. Intern. Special Communication. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *J Gynecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
7. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med* 2011; 29 (5): 383–90.
8. Calboun AH, Gill N. Presenting a New, Non-Hormonally Mediated Cyclic Headache in Women: End-Menstrual Migraine. *Headache* 2017; 57: 17–20.
9. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician* 2012; 85 (1): 35–4.
10. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *PCOS Best Practices, Endocr Pract* 2015; 21 (11): 1291–300.
11. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 10.06.2015 г. №15–4/10/2–2814. / Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 10.06.2015 г. №15–4/10/2–2814. [in Russian]
12. Matteson KA, Rahn DD, Wheeler TL et al. Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (3): 632–43.
13. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 7086–9.
14. Sundstrom A, Seaman H, Kieler H, Alfreidsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG* 2009; 116: 91–7.
15. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in management of menorrhagia. *Drugs* 2003; 63: 1417–33.
16. Lethaby A, Irvine GA, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD001016.
17. Hickey M, Higham JM, Fraser I. Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD001895.
18. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD002126.
19. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD000154.
20. Cooper K, Lee A, Chien P et al. Outcomes following hysterectomy or endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: Retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *BJOG* 2011; 118 (10): 1171–9.
21. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD000154.
22. ACOG practice bulletin no. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 206–18.
23. Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition – Executive Summary. Publication date: 2015. WHO reference number: WHO/RHR/15.07.
24. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015; 16 (9): 1061–70.
25. Fraser IS, Parke S, Mellinger U et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 258–26.
26. Di Carlo C, Gargano V, De Rosa N et al. Effects of estradiol valerate and dienogest on quality of life and sexual function according to age. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (12): 925–8.
27. Abrendt HJ, Makalova D, Parke S et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomised comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009; 80 (5): 436–44.
28. Briggs P, Serrani M, Vogländer K, Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. *Int J Womens Health* 2016; 8: 477–87.
29. Nappi RE, Terreno E, Sances G et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception* 2013; 88 (3): 369–75.
30. Petraglia F, Parke S, Serrani M et al. Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125 (3): 270–4.
31. Macias G, Merki-Feld GS, Parke S et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate/dienogest on bormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 591–6.
32. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М. Воспаление – биологическая основа обильного менструального кровотечения, дисменореи и нарушений ЦНС. Комплексное решение проблемы. Мед. совет. Гинекологическая эндокринология. 2015; с. 20–7. / Chernuha G.E., Ilina L.M. Vospalenie – biologicheskaya osnova obil'nogo menstrual'nogo krvotечения, dismenorei i narushenij CNS. Kompleksnoe reshenie problemy. Med. sovet. Ginekologicheskaya endokrinologiya. 2015; s. 20–7. [in Russian]
33. Bubling KJ, Klovekorn L, Daniels B et al. Contraceptive counselling and self-prescription of contraceptives of German gynaecologists: Results of a nationwide survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2014; 19 (6): 448–56.
34. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive. *Clin Drug Investig* 2011; 31 (8): 573–84.
35. Dinger J, Minb TD, Heinemann K. Impact of Estrogen Type on Cardiovascular Safety of Combined Oral Contraceptives. *Contraception* 2016; 94: 328–39.
36. Graziottin A, Zanello PP. Menstruation, inflammation and comorbidities: implications for woman health. *Minerva Gynecol* 2015; 67: 21–34.
37. Agren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -estradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011; 16: 444–57.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Ильина Лилия Михайловна – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова», мед. советник по менопаузе Ассоциации гинекологов-эндокринологов

Иванов Илья Андреевич – аспирант ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова»

Рак вульвы: генетические аспекты патогенеза

В.В.Соболев^{1,2}, З.А.Невозинская³, А.Г.Соболева¹, И.М.Корсунская^{✉1}

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН. 119991, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 38а, корп. 1;

²ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова». 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а;

³ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119071, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 17

✉marykor@bk.ru

Обзор посвящен генетическим исследованиям при раке вульвы. В генетических изменениях мутация необратимо меняет нуклеотидную последовательность ДНК, или изменяется количество копий хромосом на клетку. В эпигенетике нуклеотидная последовательность остается неизменной, но активность генов регулируется путем метилирования ДНК или модификации гистонов. Большинство проанализированных исследований посвящены изучению мутаций в гене *TP53*. Многие исследования указывают на то, что соматические мутации более распространены у ВПЧ-отрицательных, чем у ВПЧ-положительных пациентов. Эпигенетические исследования в основном посвящены гиперметилированию. Наиболее часто изучаемым в эпигенетическом плане является ген *CDKN2A*. Для большинства изучаемых генов гиперметилирование происходит чаще в плоскоклеточном раке вульвы, чем в предшественниках.

Ключевые слова: рак вульвы, генетика, эпигенетика, вирус папилломы человека.

Для цитирования: Соболев В.В., Невозинская З.А., Соболева А.Г., Корсунская И.М. Рак вульвы: генетические аспекты патогенеза. Гинекология. 2018; 20 (4): 9–11. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.9-11

Review

Cancer of the vulva: genetic aspects of pathogenesis

V.V.Sobolev^{1,2}, Z.A.Nevozinskaya³, A.G.Soboleva¹, I.M.Korsunskaya^{✉1}

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 38a, corp. 1;

²I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. 105064, Russian Federation, Moscow, Maliy Kazenny per., d. 5a;

³Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology and Venereology and Cosmetology of the Department of Health of Moscow. 119071, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 17

✉marykor@bk.ru

Abstract

The review is devoted to genetic research in cancer of the vulva. In genetic changes, the mutation irreversibly changes the nucleotide sequence of DNA, or the number of copies of chromosomes changes per cell. In epigenetics, the nucleotide sequence remains unchanged, but gene activity is regulated by methylation of DNA or modification of histones. Most of the studies analyzed are devoted to the study of mutations in the *TP53* gene. Many studies indicate that somatic mutations are more common in HPV-negative than in HPV-positive patients. Epigenetic studies in the main devoted to hypermethylation. The gene *CDKN2A* is most often studied in epigenetic terms. For most of the studied genes, hypermethylation occurs more often in squamous cell carcinoma of the vulva than in the precursors.

Key words: vulvar cancer, genetics, epigenetics, human papillomavirus.

For citation: Sobolev V.V., Nevozinskaya Z.A., Soboleva A.G., Korsunskaya I.M. Cancer of the vulva: genetic aspects of pathogenesis. Gynecology. 2018; 20 (4): 9–11. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.9-11

Введение

Рак вульвы – редкое злокачественное заболевание, на которое приходится менее 5% злокачественных опухолей в гинекологии [1, 2]. Большинство из этих опухолей являются плоскоклеточным раком вульвы (ПРВ). В развитых странах годовая заболеваемость ПРВ составляет от 2 до 3 случаев на 100 тыс. женщин и увеличивается с возрастом [3–5].

Патогенез ПРВ можно разделить на зависимый от вируса папилломы человека (ВПЧ), затрагивающий чаще молодых женщин, и ВПЧ-независимый, поражающий чаще пожилых пациентов [2, 5, 6]. ВПЧ-зависимый путь составляет 20–40% ПРВ, включая в себя интраэпителиальную неоплазию вульвы (VIN) 1–3-й степени, и в качестве предшественника обычно выступает классическая интраэпителиальная неоплазия вульвы (cVIN) [5, 7]. ВПЧ-зависимый путь чаще встречается у молодых женщин и связан с курением, большим числом сексуальных партнеров и скомпрометированным иммунным статусом [3, 5]. За последние 2 года частота cVIN увеличилась и даже удвоилась в некоторых странах, однако риск прогрессирования поражения cVIN в ПРВ довольно низкий [3, 6].

ВПЧ-независимый путь, как правило, связан с мутациями в гене *TP53* и в основном встречается у пожилых женщин [3, 5, 8]. Этот путь ассоциирован со склерозирующим лишаем (LS), хроническим дерматозом, связанным с аутоиммунными заболеваниями. Примерно у 3–5% женщин склерозирующий лишай прогрессирует в ПРВ [9]. Предшественником ВПЧ-независимого ПРВ считается дифференцированная интраэпителиальная неоплазия вульвы (dVIN), также известная как VIN Simplex, с более высоким злокачественным потенциалом, чем cVIN [6]. dVIN трудно диагно-

стируется как клиницистами, так и гистологам и из-за трудноуловимого клинического и гистологического облика [10]. ВПЧ-независимый ПРВ ассоциирован с гораздо худшим прогнозом, чем ВПЧ-зависимый ПРВ [8].

Информация о генетических и эпигенетических изменениях, играющих роль в канцерогенезе рака вульвы, может дать дополнительное ценное представление о его этиологии. Знания о генетических изменениях и эпигенетическом статусе могут помочь в прогнозировании и проведении целенаправленной терапии.

Обсуждение

В настоящее время все большее число исследователей сосредотачивается на изучении генетических и эпигенетических изменений рака вульвы. Большинство исследований в этом направлении посвящено изучению мутаций в гене *TP53*. Многие исследователи указывают на тот факт, что соматические мутации наиболее распространены у ВПЧ-отрицательных пациентов. Так, изучение мутаций в ВПЧ-независимом ПРВ в основном было сосредоточено на ген-супрессоре опухоли *TP53* [3, 7, 11, 12]. Мутации в *TP53* считаются ранним событием в развитии ПРВ, так как они также обнаруживаются в dVIN, и склерозирующего лишая [3, 6, 7, 11, 13]. Помимо мутаций *TP53* в ПРВ и его предшественниках, были описаны еще мутации в генах-супрессорах опухолей *PTEN*, *CDKN2A* и др. [14, 15]. Полный список генов, мутации в которых были ассоциированы с раком вульвы, представлен в табл. 1.

Соматические мутации чаще всего изучались и детектировались в *TP53* с частотой до 70% у склерозирующего лишая, 60% – у VIN и 81% – у рака вульвы [51]. Мутации в

Таблица 1. Гены, ассоциированные с ПРВ		
Ген	Свойство	Автор
<i>TP53</i> (tumor protein p53)	Кодирует белок p53, который выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей	[7, 11, 12, 14–41]
<i>CDKN2A</i> (cyclin dependent kinase inhibitor 2A)	Кодирует белки p16 и p14ARF, являющиеся супрессорами опухолевого роста	[15, 28, 31, 38, 42–44]
<i>PTEN</i> (phosphatase and tensin homolog)	Продуктом гена PTEN является фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, которая является одним из немногих негативных регуляторов PI3K/AKT/mTOR-сигнального пути, что делает ее антионкобелком	[14, 38, 45, 46]
<i>HRAS</i> (HRas proto-oncogene, GTPase)	Кодирует белок, претерпевающий непрерывный цикл де- и ре-пальмитоилирования, который регулирует его быстрый обмен между плазматической мембраной и аппаратом Гольджи	[38]
<i>KRAS</i> (KRAS proto-oncogene, GTPase)	Протоонкоген. Белок KRAS представляет собой ГТФазу и действует как «молекулярный переключатель», после включения он активирует белки, необходимые для распространения факторов роста	[35, 37, 38, 47, 48]
<i>PPP2R1A</i> (protein phosphatase 2 scaffold subunit Aalpha)	Ген кодирует постоянную регуляторную субъединицу, которая участвует в отрицательном контроле роста и деления клеток	[38, 49]
<i>PIK3CA</i> (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha)	Онкоген. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой каталитическую субъединицу, которая использует АТФ для фосфорилирования PtdIns, PtdIns4P и PtdIns-(4,5)-P2	[38, 49, 50]
<i>CHK2</i> (checkpoint kinase 2)	Белок, кодируемый этим геном, является регулятором контрольной точки клеточного цикла и предполагаемым опухолевым супрессором. Он ингибирует CDC25C-фосфатазу, предотвращая проникновение в митоз, и стабилизирует белок-супрессор опухоли p53, что приводит к остановке клеточного цикла в G1. Кроме того, этот белок взаимодействует с фосфорилированием BRCA1 и позволяет BRCA1 восстанавливать выживаемость после повреждения ДНК	[30]
Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат.		

Таблица 2. Гены, гиперметилированные в ПРВ		
Ген	Свойство	Автор
<i>CDKN2A</i> (cyclin dependent kinase inhibitor 2A)	Кодирует белки p16 и p14ARF, являющиеся супрессорами опухолевого роста	[15, 31, 58, 60–62]
<i>CADM1</i> (cell adhesion molecule 1)	Кодирует мембранный белок, участвующий в связывании клетки с внеклеточным матриксом и другими клетками	[60, 63]
<i>MGMT</i> (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase)	Белок, кодируемый этим геном, является белком восстановления ДНК, который участвует в клеточной защите от мутагенеза и токсичности от алкилирующих агентов	[58, 60]
<i> Twist1</i> (twist family bHLH transcription factor 1)	Этот ген кодирует транскрипционный фактор bHLH, который играет важную роль в эмбриональном развитии	[60]
<i>DAPK</i> (death associated protein kinase)	Является положительным медиатором индуцированной интерфероном γ запрограммированной гибели клеток	[62]
<i>TFPI2</i> (tissue factor pathway inhibitor 2)	Белок может ингибировать различные сериновые протеазы, включая фактор VIIa/тканевый фактор, фактор Ха, плазмин, трипсин, химотрипин и плазменный калликрейн	[60]
<i>RASSF1A</i> (Ras association domain family member 1)	Ген кодирует белок, подобный эффекторным белкам RAS. Белок ингибирует накопление циклина D1 и таким образом индуцирует остановку клеточного цикла	[58]
<i>RASSF2A</i> (Ras association domain family member 2)	Ген кодирует белок, который содержит Ras-ассоциированный домен	[58]
<i>TERT</i> (telomerase reverse transcriptase)	Экспрессия теломеразы играет роль в клеточном старении, поскольку она обычно репрессируется в постнатальных соматических клетках, что приводит к постепенному сокращению теломер	[60]
<i>TSP-1</i> (thrombospondin 1)	Белок, кодируемый этим геном, является субъединицей дисульфидсвязанного гомотримерного белка	[58]
<i>SFN</i> (Stratifin)	Ген кодирует белок контрольной точки клеточного цикла, который связывается с факторами трансляции и инициации и выполняет функции регулятора митотической трансляции	[31]

CDKN2A не были обнаружены в склерозирующем липае или VIN, но имели место в ПРВ [38, 49]. Большинство исследований по генетическим и эпигенетическим изменениям указывают на то, что мутации ВПЧ и TP53 играют почти раздельные, но ключевые роли в канцерогенезе ПРВ. Есть данные, указывающие на то, что вероятность соматических мутаций у пациентов с ВПЧ значительно ниже, чем у пациентов без ВПЧ [7, 12, 15].

Другими видами генетических изменений являются аллельные дисбалансы или изменения количества копий в ПРВ и его предшественниках, в которых изменяется количество копий хромосом на клетку [52–55]. Аллельные дисбалансы чаще всего наблюдаются на хромосомах 3, 8, 11, 13 и 17. При изучении общего индекса ДНК обнаружили высокие проценты анеуплоидии и тетраплоидии [53, 56]. При этом самый высокий процент анеуплоидии и тетраплоидии наблюдается в ВПЧ-независимом ПРВ [52].

Помимо генетических мутаций, эпигенетические изменения также могут играть роль в развитии рака вульвы. Эпигенетические изменения определяются как наследственные изменения экспрессии генов без изменений в последовательности ДНК. Наиболее известным эпигенетическим изменением является гиперметилирование островов CpG в промоторных областях генов [57–59].

Объем исследований эпигенетических изменений в ПРВ и его предшественниках относительно мал, но исследования в этом направлении показали свою эффективность при развитии целенаправленной терапии других типов рака. Все работы в этом направлении посвящены гиперметилированию, а другие эпигенетические изменения в ПРВ, такие как ремоделирование хроматина или модификации гистонов, не изучались.

Наиболее изученным в эпигенетическом плане является ген *CDKN2A* [15, 31, 58, 60–62]. Найденные частоты гиперметилирования сильно различаются между LS, VIN и ПРВ. Было описано гиперметилирование промоторов *RASSF2A*, *MGMT* и *TSP1* при раке вульвы [58]. Тенденция заключается в том, что в ПРВ наблюдается большее количество гиперметилирования. Список всех генов, проверенных на гиперметилирование, представлен в табл. 2.

Совокупное число генетических изменений увеличивается с увеличением степени дисплазии и стадии рака. Частота обнаруженных мутаций сильно варьирует в разных исследованиях. Эти различия отчасти можно объяснить составом исследуемых когорт. Изучаемые когорты пациентов могут варьировать в зависимости от возраста и этнического состава или стадии опухоли, которая, как известно, связана с генетическими изменениями. Кроме того, разли-

чия в используемых методах анализа могут сыграть свою роль.

В заключение следует отметить, что генетические и эпигенетические изменения обнаруживаются тем чаще, чем выше стадии предшественника и опухоли, и более распространены у ВПЧ-отрицательных пациентов, чем у ВПЧ-положительных. Однако количество исследований генетических и эпигенетических изменений в раке вульвы относительно невелико по сравнению с другими видами рака, и поэтому наши знания в этом вопросе остаются сильно ограниченными. Большинство генетических исследований сосредоточены на мутациях гена *TP53*, которые являются наиболее частым генетическим изменением в большинстве раковых заболеваний человека. Развитие современных технологий в генетическом анализе, таких как секвенирование следующего поколения (NGS), может дать нам более глубокое представление о мутационном, эпигенетическом ландшафте и этиологии рака вульвы.

Литература/References

- Stewart BW, Wild C; International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. World cancer report 2014. Lyon; Geneva. International Agency for Research on Cancer; Distributed by WHO Press, 2014. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=979458>.
- Gadducci A, Tana R, Barsotti C et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83 (1): 71–83.
- Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. *Histopathology* 2013; 62 (1): 161–75.
- Schuurman MS, van den Einden LC, Massuger LF et al. *Eur J Cancer* 2013; 49 (18): 3872–80.
- Van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA et al. *Eur J Cancer* 2009; 45 (5): 851–6.
- Glenn McCluggage W. *Pathology* 2013; 45 (3): 214–28.
- Pinto AP, Miron A, Yassin Y et al. *Mod Pathol* 2010; 23 (3): 404–12.
- Van der Avoort IA, Shirango H, Hoevenaars BM et al. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25 (1): 22–9.
- Rolfe KJ, Eva LJ, MacLean AB et al. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (2): 113–8.
- Kokke F, Singh N, Faruqi A et al. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (7): 1297–305.
- Rolfe KJ, MacLean AB, Crow JC et al. *British J Cancer* 2003; 89 (12): 2249–53.
- Cboschzick M, Hantaredja W, Tennstedt P et al. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30 (5): 497–504.
- Raspollini MR, Asirelli G, Moncini D, Taddei GL. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (6): 592.e1–592.e5.
- Holway AH, Rieger-Christ KM, Miner WR et al. *Clin Cancer Res* 2000; 6 (8): 3228–35.
- Soufir N, Queille S, Liboutet M et al. *Br J Dermatol* 2007; 156 (3): 448–53.
- Pilotti S, Donghi R, D'Amato L et al. *Diagn Mol Pathol* 1993; 2 (4): 248–56.
- Kurvinen K, Tervahauta A, Syrjänen S et al. *Anticancer Res* 1994; 14 (1A): 177–81.
- Lee YY, Wilczynski SP, Chumakov A et al. *Oncogene* 1994; 9 (6): 1655–9.
- Pilotti S, D'Amato L, Della Torre G et al. *Diagn Mol Pathol* 1995; 4 (4): 239–48.
- Milde-Langosch K, Albrecht K, Joram S et al. *Int J Cancer* 1995; 63 (5): 639–45.
- Kim Y-T, Thomas NF, Kessis TD et al. *Human Pathology* 1996; 27 (4): 389–95.
- Slutz G, Schmidt W, Tempfer C et al. *Gynecol Oncol* 1997; 64 (1): 93–8.
- Ngan HY, Cheung AN, Liu S et al. *Eur J Cancer* 1999; 35 (3): 481–4.
- Flowers LC, Wistuba II, Scurry J et al. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6 (4): 213–21.
- Marin MC, Jost CA, Brooks LA et al. *Nat Genet* 2000; 25 (1): 47–54.
- Brooks LA, Tidy JA, Gusterson B et al. *Cancer Res* 2000; 60 (24): 6875–7.
- Wada H, Enomoto T, Yoshino K et al. *Am J Clin Pathol* 2000; 114 (3): 371–9.
- O'Nions J, Brooks LA, Sullivan A et al. *Br J Cancer* 2001; 85 (10): 1551–6.
- Vanin K, Scurry J, Thorpe H et al. *J Invest Dermatol* 2002; 119 (5): 1027–33.
- Reddy A, Yuille M, Sullivan A et al. *Br J Cancer* 2002; 86 (5): 756–60.
- Gasco M, Sullivan A, Repellino C et al. *Oncogene* 2002; 21 (12): 1876–81.
- Chulvis do Val IC, Almeida Filbo GL, Valiante PM et al. *J Reprod Med* 2004; 49 (11): 868–74.
- Almeida G, do Val I, Gondim C et al. *J Reprod Med* 2004; 49 (10): 796–9.
- Asakabe M, Hayashi M, Katayama Y et al. *Pathol Int* 2007; 57 (6): 322–7.
- Tapp RA, Feng J, Wesley JJ et al. *J Invest Dermatol* 2007; 127 (11): 2563–76.
- Aulmann S, Schleibbaum J, Penzel R et al. *J Clin Pathol* 2008; 61 (9): 1034–7.
- Gambichler T, Terras S, Kreuter A, Skrygan M. *Br J Dermatol* 2014; 170 (3): 687–93.
- Trietsch MD, Spaans VM, ter Haar NT et al. *Gynecol Oncol* 2014; 135 (1): 149–55.
- Hay CM, Lachance JA, Lucas FL et al. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20 (3): 252–6.
- Quick A, Sorbe B, Helenius G et al. *Med Oncol* 2017; 34 (3). <http://link.springer.com/10.1007/s12032-017-0893-6>
- Kasbofer K, Regauer S. *Gynecol Oncol* 2017; 146 (2): 314–8.
- Carrone A, Riganelli L, Savone D et al. *Tumori* 2017; 103 (6): 511–5.
- Sznurkowski JJ, Zaurocki A, Biernat W. *Oncotarget* 2017; 8 (28). <http://www.oncotarget.com/fulltext/17581>
- Cao H, Wang S, Zhang Z, Lou J. *PLoS ONE* 2016; 11 (3): e0152459.
- Growdon WB, Boisvert SL, Akbayanfar S et al. *Gynecol Oncol* 2008; 111 (2): 289–97.
- Lavorato-Rocha AM, Anjos LG, Cunha IW et al. *Methods* 2015; 77–8: 20–4.
- Prigge E-S, Urban K, Stiegler S et al. *Hum Pathol* 2014; 45 (11): 2347–54.
- Palisoul ML, Mullen MM, Feldman R, Thaker PH. *Gynecol Oncol* 2017; 146 (2): 305–13.
- Spaans VM, Trietsch MD, Crobach S et al. *PLoS ONE* 2014; 9 (3): e93451.
- Watkins JC, Howitt BE, Horowitz NS et al. *Mod Pathol* 2017; 30 (3): 448–58.
- Trietsch MD, Nooij LS, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MIE. *Gynecol Oncol* 2015; 136 (1): 143–57.
- Bryndorf T, Kirchhoff M, Larsen et al. *Cytogenet Genome Res* 2004; 106 (1): 43–8.
- Micci F, Panagopoulos I, Haugom L et al. *Genes Chromosomes Cancer* 2013; 52 (6): 551–63.
- Lavorato-Rocha AM, de Melo Maia B, Rodrigues IS et al. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (1): 31–9.
- Yangling O, Shulang Z, Rongli C et al. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28 (6): 442–6.
- Scheistrøen M, Tropé C, Pettersen EO, Nesland JM. *Cancer* 1999; 85 (5): 1133–8.
- Worsbam MJ, Chen KM, Meduri V et al. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132 (6): 668.
- Guerrero D, Guarch R, Ojer A et al. *Int J Cancer* 2011; 128 (12): 2853–64.
- Kelemen LE, Köbel M, Chan A et al. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 815894.
- Oonk MH, Eijssink JJ, Volders HH et al. *Gynecol Oncol* 2012; 125 (2): 352–7.
- Lerma E, Esteller M, Herman JG, Prat J. *Hum Pathol* 2002; 33 (11): 1120–5.
- Aidé S, Lattario FR, Almeida G et al. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14 (4): 282–6.
- Guerrero-Setas D, Pérez-Janices N, Ojer A et al. *Histopathology* 2013; 63 (5): 659–69.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соболев Владимир Васильевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ; ст. науч. сотр. лаб. молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И.Мечникова»

Невозинская Зоя Анатольевна – канд. мед. наук, ГБУЗ МНПЦДК

Соболева Анна Геннадьевна – мл. науч. сотр. лаб. физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ

Корсунская Ирина Марковна – д-р. мед. наук, проф., зав. лаб. физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: marykor@bk.ru

Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии

А.И.Щеголев[✉], У.Н.Туманова, В.М.Ляпин

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

[✉]ashegolev@oparina4.ru

Преэклампсия считается одним из наиболее грозных заболеваний беременности, вызывающих серьезные осложнения у матери и плода. Развитие преэклампсии обусловлено нарушением процессов плацентации. Проведен анализ данных литературы, посвященных микроскопическим изменениям структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии. Показано, что при преэклампсии отмечаются нарушения строения и васкуляризации ворсин плаценты, что, несомненно, указывает на их роль в развитии и прогрессировании данного осложнения беременности. В наблюдениях ранней преэклампсии регистрируются более низкие значения протяженности, площади поверхности и объема ворсин, а также степени их васкуляризации. Имеющаяся в литературе неоднозначность морфометрических и стереометрических показателей ворсин обусловлена, скорее всего, исследованием плацент на разных сроках гестации и различной степенью тяжести преэклампсии. Важным звеном патогенеза преэклампсии и фактором нарушения развития ворсин является изменение уровней проангиогенных и про-ангиогенных факторов, главным образом сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецепторов. Для полноценного анализа причин и особенностей развития преэклампсии необходимо проведение комплексного макроскопического и микроскопического исследования плаценты.

Ключевые слова: преэклампсия, плацента, ворсины, васкуляризация, ангиогенные факторы.

Для цитирования: Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Нарушения структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии. Гинекология. 2018; 20 (4): 12–18. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.12-18

Review

Disorder of the structure and vascularization of the villi of placenta at the preeclampsia

A.I.Shchegolev[✉], U.N.Tumanova, V.M.Lyapin

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

[✉]ashegolev@oparina4.ru

Abstract

Preeclampsia is considered one of the most serious diseases of pregnancy and cause serious complications in the mother and fetus. The emergence and development of preeclampsia is due to the violation of placental processes. The literature data on microscopic changes in the structure and vascularization of placental villi in preeclampsia are analyzed. Violations of the structure and vascularization of villi placenta in preeclampsia are noted. This, undoubtedly, indicates their role in the development and progression of this complication of pregnancy. Lower values of the extent, surface area and volume of villi, as well as their degree of vascularization, are registered in observations of early preeclampsia. The ambiguity of the data of morphometric and stereo metric indices of villi, which are available in the literature, is most likely due to the investigation of placentas at various stages of gestation and with varying degrees of severity of preeclampsia. An important link in the pathogenesis of preeclampsia and a factor in violations of the villi development is a change in the levels of pro-angiogenic and anti-angiogenic factors, mainly the vascular endothelial growth factor and its receptors. For a complete analysis of the causes and characteristics of preeclampsia is necessary to conduct a comprehensive macroscopic and microscopic examination of the placenta.

Key words: preeclampsia, placenta, villi, vascularization, angiogenic factors.

For citation: Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M. Disorder of the structure and vascularization of the villi of placenta at the preeclampsia. Gynecology. 2018; 20 (4): 12–18. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.12-18

Преэклампсия считается осложнением беременности, характеризующимся глубоким расстройством функций органов и проявляющимся повышением артериального давления, протеинурией [1].

Частота развития преэклампсии отличается в разных странах и зависит в первую очередь от используемых критериев ее диагностики [2]. В большинстве развитых стран частота ее выявления колеблется в пределах 3–5% от общего числа беременных [3, 4]. В развивающихся странах ее частота достигает почти 17% [5].

Имеются указания на зависимость ее развития от региона и времени года. В северных областях преэклампсия чаще выявляется в зимний период, у женщин Зимбабве заболеваемость возрастала в сезон дождей. В Финляндии у беременных, проживающих в северных регионах, риск развития преэклампсии в 2 раза выше по сравнению с жительницами южных районов [6]. Отмечается рост заболеваемости преэклампсией, что связывают с увеличением числа беременных, страдающих хронической артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ожирением, а также возрастанием доли курящих женщин. Ежегодно в мире регистрируется более 100 тыс. случаев материнской смерти от преэклампсии, по данным Всемирной организации здравоохранения [7].

Основным звеном патогенеза преэклампсии, по мнению большинства исследователей, является нарушение плацентации с недостаточным преобразованием спиральных артерий матки, приводящее к снижению кровоснабжения и ишемии плаценты [8, 9]. Подобные изменения законо-

мерно отражаются на формировании ворсинкового дерева плаценты. В свою очередь, степень развития и соотношения компенсаторно-приспособительных и патологических процессов определяет выраженность заболевания и развитие дальнейших осложнений у женщины и плода, что определяет необходимость выяснения изменений ворсинкового дерева в наблюдениях преэклампсии.

Цель работы – анализ данных литературы о микроскопических изменениях структуры и васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии.

Приступая к характеристике структурных нарушений плаценты, следует указать, что для нормальной плацентации характерно внедрение цитотрофобласта в стенку матки. В результате такой инвазии клетки цитотрофобласта отмечаются как среди гладкомышечных клеток, так и среди эндотелиоцитов спиральных артерий матки, что запускает процессы ремоделирования ветвей маточных артерий в специфические маточно-плацентарные сосуды, характеризующиеся большой емкостью и низкой резистентностью. Цитотрофобласты при этом приобретают фенотип эндотелиальных клеток, включая поверхностные молекулы адгезии эндотелиоцитов [10], а сосуды приобретают способность обеспечивать оптимальное поступление кислорода и питательных веществ от матери к плаценте и развивающемуся плоду [11].

В основе развития преэклампсии лежит ингибирование второй волны трофобластической инвазии, в результате чего отмечается неполная инвазия цитотрофобласта в ткань матки, когда клетки цитотрофобласта располагаются

Таблица 1. Морфометрические характеристики ворсин плаценты при преэклампсии (М±m)

Показатель	Преэклампсия	Контроль	Автор
Удельная площадь сечения ворсин на препарате, % от площади поля зрения	55,51±4,15	55,97±2,43	[14]
Удельная площадь синцитиотрофобласта ворсин, % от общей площади ворсин	13,22±3,34*	21,88±2,57	
Удельная площадь ядер синцитиотрофобласта ворсин, % от общей площади ворсин	7,89±2,56	11,06±1,90	
Удельная площадь цитоплазмы синцитиотрофобласта ворсин, % от общей площади ворсин	5,33±1,34*	10,83±1,00	
Объем периферических ворсин, см ³	179±17	219±19	[15]
Поверхность ворсин, м ²	9,38±0,18	11,1±0,67	
Длина ворсин, км	45,3±3,58	60,6±6,75	
Площадь сечения ворсин, мкм ²	4190±774	3870±436	
Периметр сечения ворсин, мкм	214±20	194±15	
Объем стволовых ворсин, см ³	30±4	37±5	[16]
Объем промежуточных ворсин, см ³	44±7	44±5	
Объем терминальных ворсин, см ³	143±17*	166±12	
Площадь поверхности стволовых ворсин, м ²	0,4±0,0	0,5±0,1	
Площадь поверхности промежуточных ворсин, м ²	1,4±0,2	1,6±0,1	
Площадь поверхности терминальных ворсин, м ²	3,7±0,4	4,4±0,3	
Общая протяженность промежуточных ворсин, км	6,0±0,9	6,1±0,7	
Общая протяженность терминальных ворсин, км	32,8±3,9	34,5±3,5	
Диаметр промежуточных ворсин, мкм	126,5±3,5	116,7±3,7	
Диаметр терминальных ворсин, мкм	57,4±1,5	59,6±1,4	
Удельная доля ворсин М±SD, %	58,5±8,7	50,7±11,2	[17]
Удельная доля межворсинкового пространства – медиана (min–max), %,	34,2 (24,9–45,6)	43,8 (31,1–57,4)	
Удельная площадь сечения ворсин, %	65 [§]	52	[18]
Удельная площадь просвета сосудов в стволовых ворсинах, %	8 [§]	17	
Удельная площадь стенки сосудов в стволовых ворсинах, %	92 [§]	78	
Объем стволовых ворсин, см ³	14±16	27±32	[19]
Объем промежуточных ворсин, см ³	6±7*	15±16	
Объем терминальных ворсин, см ³	117±52*	179±45	
Площадь поверхности стволовых ворсин, м ²	0,2±0,2*	0,2±0,2	
Площадь поверхности промежуточных ворсин, м ²	0,2±0,3	0,3±0,3	
Площадь поверхности терминальных ворсин, м ²	9±4	12±2	
Общая протяженность стволовых ворсин, км	0,8±0,7	0,9±1,0	
Общая протяженность промежуточных ворсин, км	1,0±2,0	1,2±1,3	
Общая протяженность терминальных ворсин, км	44±21*	55±15	
Объем межворсинкового пространства М±SD, см ³	272±95	267±75	
Количество ворсин М±SD	188,5±16,9 [§]	128,8±9,2	[20]
Площадь ворсин М±SD	4018,7±25,7 [§]	3028±34,7	
Периметр ворсин М±SD	267,5±12,1 [§]	187,1±7,9	
Диаметр ворсин М±SD	127,625±7,5 [§]	107,6±3,1	
Объем ворсин, мм ³	4,4±0,2*	8,0±0,4	[21]

Примечание. Здесь и в табл. 2. SD – стандартное отклонение, * $p < 0,05$ по сравнению с контролем, [§] $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

только в поверхностных слоях децидуальной оболочки и не изменяют свой фенотип [12]. Вследствие этого спиральные артерии не подвергаются ремоделированию, а остаются узкими и высокорезистентными [10, 13]. Несомненно, что развивающиеся нарушения маточно-плацентарного и внутриплацентарного кровотока закономерно приводят к нарушениям развития и функционирования плаценты.

Наиболее отчетливые и достоверные данные о структурных изменениях плаценты получены в результате морфометрических и стереометрических исследований ее компонентов (табл. 1) [14–21]. Так, согласно данным S.Daayna и соавт. [14], удельная площадь сечения ворсин на гистологических препаратах плаценты преэклампсии (55,51±4,15) практически не отличалась от показателей контрольной группы (55,97±2,43). При этом средние значения удельной площади ядер и цитоплазмы цитотрофобласта от общей

площади ворсины в наблюдениях преэклампсии на 28,7 и 50,8% были меньше соответствующих показателей контрольной группы.

В 2004 г. T.Mayhew и соавт. [15] было показано, что развитие преэклампсии сопровождается снижением объема периферических ворсин на 18,3%. В дальнейшем M.Egbor и соавт. [16] установили, что в наибольшей степени по сравнению с контрольными значениями был уменьшен объем стволовых ворсин (на 18,9%), в меньшей степени – терминальных ворсин (на 14,4%), а значения объема промежуточных ворсин не отличались от показателей контрольной группы. Согласно же исследованию A.Odibo и соавт. (2011 г.), в наибольшей степени был снижен объем промежуточных ворсин (на 60,0%), несколько меньше – стволовых ворсин (на 48,2%) и еще меньше – терминальных ворсин (на 34,6%).

Таблица 2. Морфометрические характеристики васкуляризации ворсин плаценты при преэклампсии (M±m)

Показатель	Преэклампсия	Контроль	Автор
Площадь сечения капилляров ворсин, мкм ²	278±34	283±20	[15]
Периметр сечения капилляров ворсин, мкм	47,5±3,95	46,5±2,51	
Объем капилляров периферических ворсин, см ³	46,9±3,53	65,5±8,71	
Поверхность капилляров ворсин, м ²	8,22±0,81	10,8±1,40	
Длина капилляров ворсин, км	172±87	233±33	
Объем капилляров в промежуточных ворсинах, см ³	8,8±1,1	9,0±1,2	[16]
Объем капилляров в терминальных ворсинах, см ³	38±5	36±5	
Общая протяженность капилляров промежуточных ворсин, км	35,0±4,8	30,9±4,2	
Общая протяженность капилляров терминальных ворсин, км	110,7±15,4	113,3±13,2	
Диаметр капилляров промежуточных ворсин, мкм	16,1±0,7	16,3±0,7	
Диаметр капилляров терминальных ворсин, мкм	14,83±0,5	14,1±0,5	[19]
Объем сосудов стволовых ворсин, см ³	1,1±0,2*	0,4±0,6	
Объем сосудов промежуточных ворсин, см ³	0,5±0,6	0,9±1,2	
Объем капилляров терминальных ворсин, см ³	11±7	15±7	
Общая протяженность сосудов стволовых ворсин, км	3±3	6±17	
Общая протяженность сосудов промежуточных ворсин, км	7±12	6±9	[20]
Общая протяженность капилляров терминальных ворсин, км	249±152*	307±126	
Количество капилляров в ворсинах, M±SD	665,8±28,1 [#]	509,2±16,6	
Площадь капилляров ворсин M±SD	155,8±13,6 [#]	132,6±15,1	
Периметр капилляров ворсин M±SD	34,9±3,7 [#]	35,1±3,8	
Диаметр капилляров ворсин M±SD	16,8±1,9 [#]	16,2±1,7	
Индекс капилляризации M±SD, %	15,7±0,8 [#]	13,1±2,1	

Помимо изменений объемов ворсинкового дерева в литературе имеются данные и о значениях общей протяженности, площади поверхности и диаметрах различных видов ворсин при преэклампсии (см. табл. 1). По данным T.Maughew и соавт. [15], общая протяженность ворсин плаценты при преэклампсии составляет 45,3 км, что на 25,2% меньше значений нормальных плацент. Обращает на себя внимание, что в большей степени выражено снижение протяженности терминальных ворсин: от 4,9 [16] до 20,0% [19].

Наиболее важным показателем морфофункционального состояния ворсин является, на наш взгляд, площадь их поверхности. Наблюдения плацент при преэклампсии характеризуются более низкими значениями данного показателя (в терминальных ворсинах на 15,9–25,5% и в промежуточных ворсинах на 12,5–33,3% [19]), что свидетельствует об уменьшении поверхности обмена между ворсинами и материнской кровью периворсинкового пространства.

С другой стороны, выраженность обменных процессов между кровью плода и матери отражает состояние сосудов ворсин плаценты (табл. 2). По данным T.Maughew и соавт. [15], развитие преэклампсии характеризуется снижением протяженности, объема и площади поверхности капилляров периферических ворсин на 26,2, 28,4 и 23,9% соответственно по сравнению с показателями контрольной группы. Более низкие значения объемов сосудистого русла фигурируют и в исследовании A.Odibo и соавт. [19]: на 44,4% меньше в промежуточных ворсинах и на 26,7% – в терминальных ворсинах. При этом объем сосудов в стволовых ворсинах плацент при преэклампсии превышал нормальные значения в 2,75 раза ($p<0,05$). По данным же M.Egbog и соавт. [16], в наблюдениях преэклампсии протяженность капилляров промежуточных ворсин превышала на 13,3% значения контрольной группы, а протяженность капилляров терминальных ворсин была ниже контрольного уровня на 2,3%. Объем же капилляров промежуточных ворсин, наоборот, был на 2,24% ниже, а объем капилляров терминальных ворсин – на 5,6% выше контрольных показателей.

Более того, в исследовании R.Mukherjee [20] было установлено значимое увеличение числа (на 30,8%) и площади сечения капилляров (на 17,4%) в ворсинах плаценты при

преэклампсии по сравнению с показателями контрольной группы. При этом рассчитанный авторами индекс васкуляризации ворсин на 19,8% превышал контрольный уровень ($p<0,001$).

Следовательно, имеющиеся данные литературы свидетельствуют в большей степени о нарушениях развития и роста ворсин плаценты при преэклампсии. При нормальном развитии плаценты созревание ворсин характеризуется увеличением объема их капилляров при относительном уменьшении общего объема ворсин и диаметра капилляров [22]. В наблюдениях же преэклампсии отмечается уменьшение объема и площади поверхности всех компонентов ворсинкового дерева: терминальных, промежуточных и стволовых ворсин. Одновременно с этим также снижаются значения общей протяженности и общего объема капиллярного русла периферических ворсин.

Подобные изменения обусловлены неполным преобразованием спиральных артерий, вызывающим недостаточное поступление материнской крови к плаценте и, соответственно, снижение перфузии межворсинкового пространства. Однако нарушения кровотока отмечаются не только по спиральным артериям, но и в сосудах стволовых ворсин. Как мы уже указывали, J.Ducray и соавт. [18] выявили уменьшение просвета и увеличение толщины мышечной стенки артерий стволовых ворсин в наблюдениях преэклампсии по сравнению с нормотензивными беременными.

То есть для преэклампсии характерно развитие маточно-плацентарной гипоксии из-за недостаточного поступления кислородсодержащей крови в межворсинковое пространство. К этому следует также добавить и нарушения процессов обмена и перфузии кислорода в сосуды плода вследствие уменьшения поверхности обмена как самих терминальных и промежуточных ворсин, так и их капилляров. Поэтому для наблюдений преэклампсии характерно наличие как одного вида гипоксии, так и их комбинации, что отражается на разнообразии морфологических изменений плаценты, включая выраженность синцитио-капиллярных мембран, синцитиальных узлов, хорионических кист [23–26]. Подобные изменения ткани плаценты рассматриваются в качестве компенсаторно-приспособительных процессов, развивающихся в условиях гипоксии [27], и,

несомненно, приводящих к изменениям размеров ворсин плаценты.

Помимо гипоксического фактора важным звеном патогенеза преэклампсии считается нарушение процессов ангиогенеза, в том числе обусловленных изменениями экспрессии проангиогенных и противангиогенных факторов [28]. Действительно, кислород является ведущей молекулой, обеспечивающей оксигенацию плаценты и регулирующей продукцию ангиогенного фактора роста, процессы фетоплацентарного ангиогенеза и дифференциацию ворсинок [29].

Среди проангиогенных факторов следует упомянуть сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), обладающий митогенным эффектом по отношению к эндотелиальным клеткам. Именно благодаря связыванию VEGF с его рецептором 2-го типа (VEGFR-2), происходит активация процессов ангиогенеза в физиологических условиях путем усиления пролиферации и роста эндотелиальных клеток [30]. В первой половине физиологически развивающейся беременности, т.е. в условиях относительной гипоксии плаценты, повышенная экспрессия VEGF способствует процессам ангиогенеза, в том числе разветвленного ангиогенеза. Во 2-й половине беременности, характеризующейся повышением напряжения кислорода в циркулирующей крови, отмечается снижение уровня VEGF и, наоборот, повышение секреции плацентарного фактора роста (PlGF) [31]. В результате преобладают процессы неразветвленного ангиогенеза и происходит формирование терминальных ворсин [32].

В сыворотке же крови беременных, страдающих преэклампсией, были установлены более низкие концентрации VEGF и PlGF по сравнению с нормотензивными женщинами на тех же сроках беременности [33]. В исследовании R.Tirpathi и соавт. [34] выявлено снижение уровня как растворимого VEGFR-2 в плазме крови, так и мембранного VEGFR-2 в структурах ворсин плаценты у беременных с преэклампсией. Нами при иммуногистохимическом исследовании ткани плацент, полученных от женщин с преэклампсией, установлено повышение экспрессии VEGF и VEGFR-1 при одновременном снижении экспрессии VEGFR-2 [35].

Кроме того, у беременных с клиническими проявлениями преэклампсии и за неделю до их появления отмечались более высокие концентрации растворимых форм эндотелина (sEng) и рецептора-1 VEGF (sVEGFR-1 или sFlt-1). Согласно данным S.Maynard и соавт. [36], в ткани плацент, полученных от беременных с преэклампсией, определяется увеличение содержания матричных РНК sFlt-1. Последний же фактор (sVEGFR-1) является выраженным антагонистом VEGF и PlGF, благодаря блокированию их взаимодействия с эндогенными рецепторами, что останавливает процессы ангиогенеза и приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [37, 38]. Примечательно, что моделирование в эксперименте у беременных крыс гиперэкспрессии sFlt-1 имитировало клинические проявления преэклампсии [36].

Характеризуя значение ангиогенных факторов в патогенезе преэклампсии, следует указать на их роль и в развитии компенсаторно-приспособительных процессов в плаценте. По нашему мнению, неоднозначность имеющихся литературных данных, в том числе представленных в табл. 1 и 2, о морфологических изменениях ворсин плаценты при преэклампсии может быть связана с различной степенью выраженности компенсаторных процессов. В этой связи наблюдения преэклампсии в отсутствие задержки роста плода, возможно, указывают на наличие процессов компенсации, а сочетание преэклампсии с признаками задержки роста плода отражает срыв компенсаторных процессов.

Суммируя сведения об изменениях структуры ворсин плаценты при преэклампсии, в том числе представленные в табл. 1 и 2, следует указать, что степень отклонения изученных параметров от значений контрольной группы отличается в различных исследованиях. Основной причиной подобных различий, видимо, является разнородность изученных плацент, обусловленная разными сроками гестации и видом преэклампсии.

Таблица 3. Морфометрические характеристики ворсин плаценты и их капилляров при ранней и поздней преэклампсии (M±m) [43]

Показатель	Ранняя преэклампсия	Контроль	Поздняя преэклампсия	Контроль
Объем межворсинкового пространства, см ³	96,2±8*	144,5±12	96,2±8*	144,5±12
Объем стволовых ворсин, см ³	20±3	32±5	38±7	41±6
Объем промежуточных ворсин, см ³	34±8	47±6	53±9	42±7
Объем терминальных ворсин, см ³	81±11*	152±24	193±17	175±14
Площадь поверхности стволовых ворсин, м ²	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0	0,5±0,1
Площадь поверхности промежуточных ворсин, м ²	1,0±0,2	1,5±0,2	1,8±0,2	1,6±0,2
Площадь поверхности терминальных ворсин, м ²	2±0,3*	4±0,4	5±0,4	5±0,4
Протяженность промежуточных ворсин, км	3,5±0,9	5,2±1,1	7,8±1,3	6,7±0,8
Протяженность терминальных ворсин, км	19,4±3,7	30,3±4,1	42,4±4,1	37,0±5,0
Диаметр промежуточных ворсин, мкм	127±5	121±7	120±3	122±4
Диаметр терминальных ворсин, мкм	57±2	59±3	57±5	60±6
Объем капилляров промежуточных ворсин, см ³	9±2	16±5	9±1	6±2
Объем капилляров терминальных ворсин, см ³	17±4	30±4	36±3	26±7
Площадь поверхности капилляров промежуточных ворсин, м ²	0,5±0,0	1,3±0,1	1,6±0,2	1,6±0,3
Площадь поверхности капилляров терминальных ворсин, м ²	1,8±0,4	2,7±0,5	5,6±0,6	4,9±0,6
Диаметр капилляров промежуточных ворсин, мкм	17±1	16±1	16±1	16±1
Диаметр капилляров терминальных ворсин, мкм	14±1	14±1	15±1	14±1

* $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим контролем.

Действительно, в результате ранее проведенного анализа гистологических и иммуногистохимических препаратов плаценты нами установлено, что морфометрические показатели ворсин и их капилляров зависят от степени тяжести преэклампсии [39]. Так, средние размеры терминальных ворсин меньше нормальных показателей на 19,1 и 15,1% при умеренной и тяжелой преэклампсии соответственно. А средние значения площади поперечного сечения и периметра капилляров терминальных ворсин обратно пропорциональны тяжести преэклампсии. Так, площадь и периметр одного капилляра ворсины при умеренной преэклампсии меньше соответствующих нормальных показателей на 21,5 и 15,2% соответственно, а при тяжелой форме – на 30,1 и 22,5% соответственно ($p < 0,05$). Рассчитанные же показатели степени васкуляризации ворсин меньше значений контрольной группы на 15,2% при умеренной и 16,8% при тяжелой форме преэклампсии [39].

Кроме того, важное клиническое значение имеет подразделение преэклампсии на раннюю и позднюю форму. Считается, что ранняя преэклампсия, развивающаяся до 34-й недели гестации, является заболеванием плода, сочетающимся с плацентарной недостаточностью, снижением массы плаценты и плода, а также с различными осложнениями со стороны беременной и плода [40–42]. Поздняя преэклампсия, развивающаяся с 34-й недели гестации, относится к заболеваниям матери с вторичным поражением микрососудов и относительно благоприятными исходами для плода и беременной [41, 43].

В этой связи особый интерес представляют исследования, направленные на выяснение структурных особенностей плаценты при ранней и поздней преэклампсии. В частности, заслуживают внимание данные M.Egbo и соавт. [44] о стереометрических характеристиках ворсинкового дерева (табл. 3). Авторы установили, что ранняя преэклампсия по сравнению с поздней формой характеризуется меньшими значениями протяженности, объема и площади поверхности ворсинкового дерева. В то же время при ранней преэклампсии по сравнению с группой раннего контроля отмечается уменьшение объема стволовых, промежуточных и терминальных ворсин на 36,5, 27,7 и 46,7% соответственно. При поздней форме преэклампсии по сравнению с соответствующим контролем снижен только объем стволовых ворсин (на 7,3%), а объем промежуточных и терминальных ворсин, наоборот, повышен на 26,2 и 10,3% соответственно. Средние значения площади поверхности стволовых ворсин при ранней преэклампсии не отличались от своих конт-

рольных показателей, а при поздней форме были ниже их на 20%. Площадь же поверхности промежуточных и терминальных ворсин была больше или не отличалась в наблюдениях поздней преэклампсии (на 12,5 и 0% соответственно) и меньше в наблюдениях ранней преэклампсии (на 33,3 и 50,0% соответственно).

Наряду с этим средние значения объема капилляров промежуточных и терминальных ворсин в группе ранней преэклампсии были меньше показателей раннего контроля на 43,8 и 43,3% соответственно, а при поздней преэклампсии, наоборот, были больше на 50,0 и 38,5% соответственно. Площадь поверхности капилляров в промежуточных и терминальных ворсинах была снижена в наблюдениях ранней формы преэклампсии и не отличалась или была повышена при поздней преэклампсии (табл. 3) [44].

Проведенные нами морфометрические исследования гистологических препаратов подтвердили зависимость изменений структур плаценты от формы преэклампсии [45]. В частности, наблюдения ранней преэклампсии по сравнению с поздней формой характеризовались более низкими значениями площади поперечного сечения терминальных ворсин и их капилляров, а также показателями степени васкуляризации ворсин.

Следует также добавить, что в результате проведенного иммуногистохимического исследования в плацентах женщин, страдавших ранней преэклампсией, установлены более низкие значения экспрессии VEGF и VEGFR-2 [46]. Наиболее выраженное снижение VEGF наблюдалось в мезенхимальных клетках, а VEGFR-2 – в синцитиотрофобласте терминальных ворсин. В наблюдениях поздней преэклампсии показатели экспрессии VEGF в эндотелиальных клетках капилляров терминальных ворсин не отличались от значений контрольной группы, а в синцитиотрофобласте и мезенхимальных клетках терминальных ворсин даже несколько их превышали.

По данным ряда клинических исследований [47, 48], у беременных с ранней преэклампсией определяются более высокие уровни циркулирующего PlGF по сравнению с наблюдениями поздней преэклампсии. В результате анализа плазмы крови беременных, страдающих ранней преэклампсией, выявлена также более высокая концентрация растворимой формы рецептора VEGF-1 (sVEGFR-1) по сравнению с нормотензивными беременными и женщинами, страдающими поздней преэклампсией [49]. Подобное увеличение плазменной концентрации sVEGFR-1 способствует снижению доступности циркулирующего VEGF к последующим развитием эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, согласно проведенному анализу данных литературы при преэклампсии отмечаются нарушения строения и васкуляризации ворсин плаценты, что, несомненно, указывает на их роль в развитии и прогрессировании данного осложнения беременности. В наблюдениях ранней преэклампсии регистрируются более низкие значения протяженности, площади поверхности и объема ворсин, а также степени их васкуляризации. Имеющаяся в литературе неоднозначность морфометрических и стереометрических показателей ворсин обусловлена, скорее всего, исследованием плацент на разных сроках гестации и различной степенью тяжести преэклампсии. Важным звеном патогенеза преэклампсии и фактором нарушения развития ворсин является изменение уровней проангиогенных и противангиогенных факторов роста, главным образом сосудистого эндотелиального фактора роста и его рецепторов. Для полноценного анализа причин и особенностей развития преэклампсии необходимо проведение комплексного макроскопического и микроскопического исследования плаценты.

Литература/References

1. Савельева Г.М., Ходжаева З.С., Шалина Р.И. Преэклампсия (прежнее название – гестоз), эклампсия. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Saveleva G.M., Hodzhaeva Z.S., Shalina R.I. Preeclampsia (prezhnee nazvanie – gestoz), eklampsiya. Akusberstvo: nacionalnoe rukovodstvo. Pod red. G.M.Savelevoy i dr. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
2. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy. *Aust New Z J Obstet Gynecol* 2009; 49: 242–6.
3. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from pre-eclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 533–8.
4. Berg CJ, Mackay AP, Qin C, Callaghan WM. Overview of maternal morbidity during hospitalization for labor and delivery in the United States: 1993–1997 and 2001–2005. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1075–81.
5. Girouard J, Giguere Y, Moutquin J-M, Forest J-C. Previous hypertensive disease of pregnancy is associated with alterations of markers of insulin resistance. *Hypertension* 2007; 49: 1056–62.
6. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J et al. Secular trends in the rates of pre-eclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987–2004. *Am J Hypertens* 2008; 21: 521–6.
7. Khan KS, Wojdyla D, Say L et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367 (9516): 1066–74.
8. Myatt L. Role of placenta in pre-eclampsia. *Endocrine* 2002; 19: 103–11.
9. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G et al. Pre-eclampsia: An update. *Acta Anaesthesiol Belg* 2014; 65: 137–49.
10. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91: 950–60.
11. Damsky CH, Fitzgerald ML, Fisher SJ. Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, in vivo. *J Clin Invest* 1992; 89: 210–22.
12. Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975; 5: 47–65.
13. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype: one cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152–64.
14. Daayana S, Baker P, Crocker I. An image analysis technique for the investigation of variations in placental morphology in pregnancies complicated by preeclampsia with and without intrauterine growth restriction. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 545–52.
15. Mayhew TM, Wijesekera J, Baker PN, Ong SS. Morphometric evidence that villous development and fetoplacental angiogenesis are compromised by intrauterine growth restriction but not by pre-eclampsia. *Placenta* 2004; 25: 829–33.
16. Eghor M, Ansari T, Morris N et al. Pre-eclampsia and fetal growth restriction: How morphometrically different is the placenta? *Placenta* 2006; 27: 727–34.
17. Corr a RRM, Gilio DB, Cavellani CL et al. Placental morphometrical and histopathology changes in the different clinical presentations of hypertensive syndromes in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 201–6.
18. Ducray JF, Naicker T, Moodley J. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156: 29–34.
19. Odibo AO, Zhong Y, Longtine M et al. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta* 2011; 32: 333–8.
20. Mukherjee R. Morphometric evaluation of preeclamptic placenta using light microscopic images. *Bio Med Res Int* 2014; 1: 293690. DOI:10.1155/2014/293690
21. G ven D, Altunkaynak BZ, Altun G et al. Histomorphometric changes in the placenta and umbilical cord during complications of pregnancy. *Biotech Histochem* 2018; 93: 198–210.
22. Mayhew TM. Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodelling of vascular endothelial cells. *Placenta* 2002; 23: 742–50.
23. Stanek J. Acute and chronic placental membrane hypoxic lesions. *Virc-hows Arch* 2009; 455: 315–22.
24. Ляпин В.М., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Синцитиальные узелки в ворсинах плаценты при преэклампсии. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2015; 4: 499. / Lyapin V.M., Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Sincitiálne uzelky v vorsinah placenty pri preeklampsii. *Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4: 499. [in Russian]
25. Ляпин В.М., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Хорионические кисты в плаценте при преэклампсии. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2015; 5: 163. / Lyapin V.M., Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Horionicheskie kisty v placente pri preeklampsii. *Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 5: 163. [in Russian]
26. Щеголев А.И. Современная морфологическая классификация поврежденных плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4: 16–23. / Shchegolev A.I. Sovremennaya morfologicheskaya klassifikatsiya povrezhdenij placenty. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2016; 4: 16–23. [in Russian]
27. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод. М.: Медицина, 1999. / Milovanov A.P. Patologiya sistemy mat–placenta–plod. M.: Medicina, 1999. [in Russian]
28. Silasi M, Cohen B, Karumanchi S, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010; 37: 239–53.
29. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta* 2004; 25: 103–13.
30. Павлов КА, Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста. *Акушерство и гинекология*. 2011; 3: 11–6. / Pavlov KA, Dubova EA, Shchegolev AI. Fetoplacentarnyj angiogenez pri normalnoj beremennosti: rol sosudistogo endotelialnogo faktora rosta. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2011; 3: 11–6. [in Russian]
31. Павлов КА, Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. *Акушерство и гинекология*. 2010; 6: 10–15. / Pavlov KA, Dubova EA, Shchegolev AI. Fetoplacentarnyj angiogenez pri normalnoj beremennosti: rol placentalnogo faktora rosta i angiopoetinov. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2010; 6: 10–15. [in Russian]
32. Kurz H, Wilting J, Sandau K, Christ B. Automated evaluation of angiogenic effects mediated by VEGF and PlGF homo- and heterodimers. *Microvasc Res* 1998; 55: 92–102.
33. Livingston JC, Chin R, Haddad B et al. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1554–7.
34. Tripathi R, Rath G, Ralhan R et al. Soluble and membranous vascular endothelial growth factor receptor-2 in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Yonsei Med J* 2009; 50: 656–66.
35. Дубова Е.А., Павлов КА, Ляпин В.М. и др. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы в ворсинах плаценты беременных с преэклампсией. *Бiol. эксперим. биологии и медицины*. 2012; 12: 761–5. / Dubova EA, Pavlov KA, Lyapin V.M. i dr. Faktor rosta endotelija sosudov i ego receptory v vorsinah placenty beremennyh s preeklampsiej. *Byul. eksperim. biologii i mediciny*. 2012; 12: 761–5. [in Russian]
36. Maynard SE, Min JY, Merchan J et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–58.

37. Abmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res* 2004; 95: 884–91.
38. Abmad S, Hewett PW, Al-Ani B et al. Autocrine activity of soluble Flt-1 controls endothelial cell function and angiogenesis. *Vasc Cell* 2011; 3: 15. DOI: 10.1186/2045-824X-3-15
39. Щеголев АИ, Дубова ЕА, Павлов КА и др. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин плаценты при преэклампсии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2012; 7: 104–7. / Shchegolev AI, Dubova EA, Pavlov KA i dr. Morfometricheskaya barakteristika terminalnyh vorsin placenty pri preeklampsii. *Byul. eksperim. biologii i mediciny*. 2012; 7: 104–7. [in Russian]
40. Ible BU, Long P, Oats J. Early onset preeclampsia: recognition of underlying renal disease. *Br Med J* 1987; 294: 79–81.
41. Obed SA, Aniteye P. Birth weight and ponderal index in preeclampsia: a comparative study. *Ghana Medical J* 2006; 40: 8–13.
42. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Коган Е.А. и др. Клинико-анамнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015; 4: 25–31. / Hodzhaeva ZS, Shmakov RG, Kogan EA i dr. Kliniko-anamnestichekije osobenosti, placenta i placentarnaya plosbadka pri rannej i pozdnej preeklampsii. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2015; 4: 25–31. [in Russian]
43. Dissanayake VH, Samarasinghe HD, Morgan L et al. Morbidity and mortality associated with preeclampsia at two tertiary care hospitals in Sri Lanka. *J Obstet Gynecol Res* 2007; 33: 56–62.
44. Eghor M, Ansari T, Morris N et al. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* 2006; 113: 580–9.
45. Щеголев АИ, Ляпин ВМ, Туманова УН. и др. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии. *Арх. патологии*. 2016; 1: 13–8. / Shchegolev AI, Lyapin VM, Tumanova UN. i dr. Gistologicheskie izmeneniya placenty i vaskulyarizaciya ee vorsin pri rannej i pozdnej preeklampsii. *Arb. patologii*. 2016; 1: 13–8. [in Russian]
46. Воднева Д.Н., Романова В.В., Дубова Е.А. и др. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2014; 2: 35–40. / Vodneva D.N., Romanova V.V., Dubova EA i dr. Kliniko-morfologicheskie osobenosti rannej i pozdnej preeklampsii. *Akusberstvo i ginekologiya*. 2014; 2: 35–40. [in Russian]
47. Wikstrom AK, Larrson A, Eriksson UJ et al. Early postpartum changes in circulating pro- and anti-angiogenic factors in early-onset and late-onset preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol* 2008; 87: 146–153.
48. Hernandez-Diaz S, Tob S, Cnattingius S. Risk of preeclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: 1–5.
49. Crispi F, Lhurba E, Dominguez C et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 303–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щеголев Александр Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: ashchegolev@oparina4.ru

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

Ляпин Вячеслав Михайлович – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И.Кулакова»

Эффективность применения витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь с ранних сроков беременности с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов

Н.А.Курмачева[✉], И.Е.Рогожина, Ю.В.Черненко, О.С.Панина

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

[✉]kurmna@mail.ru

Цель – обосновать принципы профилактики и коррекции дефицита микронутриентов у матери и ребенка на основании сравнительного анализа состояния здоровья беременных женщин и новорожденных в разных условиях обеспеченности витаминами и минералами.

Материалы и методы. Сравнительный анализ клинико-биохимических результатов обследования 376 матерей и их детей в периоде новорожденности. Исследование содержания основных микронутриентов в крови и грудном молоке, йодурии у матерей, сравнение акушерских и перинатальных исходов в зависимости от обеспеченности женщин витаминами и микроэлементами во время беременности.

Результаты. Представлены данные о высокой частоте полигиповитаминозов (72,6%), гипомикроэлементозов (19,4–45,2%), дефицита йода у беременных, низкой концентрации витаминов А, В₁, В₂, С, β-каротиноидов, йода, железа, цинка, селена в грудном молоке у кормящих, не получавших витаминно-минеральные препараты. Доказано, что прием женщинами с ранних сроков беременности сбалансированного витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь и калия йодида в дозе 250 мкг/сут нормализует их микронутриентную обеспеченность и существенно снижает частоту осложнений беременности, родов у матерей, заболеваний и патологических состояний у новорожденных (в 1,3–3 раза; $p < 0,05$).

Заключение. Получен несомненный эффект регулярной дотации сбалансированного витаминно-минерального препарата на показатели микронутриентного обеспечения беременных женщин, что привело к улучшению акушерских и перинатальных исходов.

Ключевые слова: дефицит микронутриентов, осложнения беременности и родов, состояние новорожденных, профилактика, Элевит Пронаталь.

Для цитирования: Курмачева Н.А., Рогожина И.Е., Черненко Ю.В., Панина О.С. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь с ранних сроков беременности с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов. Гинекология. 2018; 20 (4): 19–25. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.19-25

Article

Efficacy of Elevit® Vitamin-Mineral Complex Pronatal from early pregnancy for improvement of obstetric and perinatal outcomes

N.A.Kurmacheva[✉], I.E.Rogozhina, Yu.V.Chernenkov, O.S.Panina

V.I.Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112

[✉]kurmna@mail.ru

Abstract

The goal is to justify the principles of prevention and correction of micronutrient deficiency in mother and child on the basis of a comparative analysis of the health status of pregnant women and newborns in different conditions of provision with vitamins and minerals.

Materials and methods. A comparative analysis of the clinical and biochemical results of a survey of 376 mothers and their children in the period of newborns. The study of the content of the main micronutrients in the blood and breast milk, ioduria in mothers, comparison obstetric and perinatal outcomes depending on the availability of women with vitamins and microelements during pregnancy.

Results. Data on high frequency of polyhypovitaminosis (72.6%), hypo-microelementosis (19.4–45.2%), iodine deficiency in pregnant women, low concentration vitamins A, B₁, B₂, C, β-carotenoids, iodine, iron, zinc, selenium in breast milk in lactating, not receiving vitamin-mineral preparations. It is proved that the intake of women from the early stages of pregnancy is a balanced vitamin-mineral complex Elevit® Pronatal and potassium iodide at a dose of 250 mcg/day normalizes their micronutrient supply and significantly reduces the incidence of complications pregnancy, delivery in mothers, diseases and pathological conditions in newborns (in 1.3–3 times, $p < 0.05$).

The conclusion. The undoubted effect of a regular supplementation of a balanced vitamin and mineral preparation on the indicators of micronutrient maintenance of pregnant women was obtained, which led to an improvement in obstetric and perinatal outcomes.

Key words: deficiency of micronutrients, complications of pregnancy and childbirth, condition of newborns, prevention, Elevit Pronatal.

For citation: Kurmacheva N.A., Rogozhina I.E., Chernenkov Yu.V., Panina O.S. Efficacy of Elevit® Vitamin-Mineral Complex Pronatal from early pregnancy for improvement of obstetric and perinatal outcomes. Gynecology. 2018; 20 (4): 19–25. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.19-25

Введение

Проблемам сбалансированного питания беременных и кормящих женщин уделяется пристальное внимание как в России, так и во всем мире. Оптимальная обеспеченность витаминами и минералами женщины в гестационном периоде, когда потребность в эссенциальных микронутриентах существенно повышена, является необходимым условием для физиологического течения беременности и полноценного развития плода [1–3].

В отечественных и зарубежных публикациях последних лет показано, что дефицит микронутриентов у беременных и кормящих женщин создает серьезную угрозу здоровью

матери и ребенка, увеличивает риски осложнений беременности, невынашивания, врожденных пороков развития плода, младенческой заболеваемости и смертности, недоношенности, нарушений нервно-психического и физического развития детей [1–7]. Есть данные, что полигиповитаминоз у беременных достоверно повышает риск плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии и задержки роста плода [2, 6].

Неудовлетворительное питание матери во время беременности и грудного вскармливания взаимосвязано с ростом хронических болезней у детей. Эпигенетические изменения у плода при недостаточном питании матери, на-

рушения активности процессов метилирования ДНК в раннем возрасте определяют фенотип и состояние здоровья человека в последующие годы, влияют на формирование хронической патологии и предрасположенность к метаболическим нарушениям, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Изменения метаболизма сохраняются на всю жизнь, усиливаются при персистенции дефицита микронутриентов после рождения и определяют высокий риск развития у детей метаболических нарушений в центральной нервной системе (ЦНС), а также в эндокринной и иммунной [8].

По данным ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в рационе жителей Российской Федерации на фоне природного йододефицита отмечается недостаточное содержание большинства витаминов группы В, витамина D, кальция и ряда микроэлементов. Согласно проведенным в 2015–2016 гг. выборочным обследованиям в Московском регионе, Самаре, Нижнем Новгороде, Архангельске, Ямало-Ненецком автономном округе недостаток витамина D по уровню в крови обнаруживался у 57,5%, витаминов группы В – 2,6–34,5%, А и Е – 5,3–10,8% взрослого трудоспособного населения. Полигиповитаминозы (недостаток трех и более витаминов) были выявлены у 22–38% взрослых [9].

Недостаточность витаминов у женщин детородного возраста и беременных в РФ широко распространена независимо от времени года и климатогеографической зоны проживания. Дефицит витаминов В₁ регистрируется у 5–16% обследованных, В₂ – 32–39%, В₆ – 7–90%, D – 25–48%, С – 13–39%, каротина – 40–90%, А и Е – 4–13% [2, 6].

У москвичек на сроках беременности 6–38 нед в зимне-весенний период 2015 г. наиболее часто выявляли недостаток витаминов В₂, D и β-каротина – в 49–66% случаев. Частота обнаружения сочетанного недостатка двух витаминов составила 29%, трех – 21%, четырех – 10%, пяти – 5%. Всеми изученными витаминами (А, Е, С, D, В₂, В₆, В₁₂, фолиевой кислотой) и β-каротином были обеспечены лишь 8% беременных [2].

Наряду с гиповитаминозами у беременных и кормящих женщин России высока частота алиментарного дефицита эссенциальных микроэлементов – железа, йода, цинка, селена, что обуславливает высокий риск анемии беременных, гестационного сахарного диабета, преэклампсии, невынашивания, преждевременных родов, аномалий родовой деятельности, внутриутробной гипоксии и пороков развития плода, задержки внутриутробного роста либо макросомии плода, необратимых нарушений формирования мозга ребенка [4, 8, 10, 11].

По официальным статистическим данным в РФ остаются высокими заболеваемость беременных женщин анемией (2010 г. – 34,7%; 2016 г. – 32,7%), частота нарушений родовой деятельности (2010 г. – 92,9; 2016 г. – 83,1), преждевременных родов (2010 г. – 3,9%; 2016 г. – 4,5%). В 7,7 раза увеличилось число беременных с сахарным диабетом (2010 г. – 0,4%; 2016 г. – 3,1%). Практически не уменьшается число рожденных больных детей с массой тела 1000 г и более (2010 г. – 35,5%; 2016 г. – 31,8% от числа детей, родившихся живыми), численность детей с врожденными аномалиями (2010 г. – 3,0%; 2016 г. – 3,0%) [12].

Очевиден тот факт, что возможным вариантом снижения распространенности указанных акушерских и перинатальных осложнений является оптимизация витаминной и микроэlementной обеспеченности будущих матерей.

Одним из эффективных способов профилактики дефицита микронутриентов считается регулярный прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК), содержащих набор витаминов и микроэлементов в дозировках, соответствующих адекватному уровню суточного потребления [1, 5, 13–15]. Среди женщин, постоянно принимающих ВМК, дефицит витаминов выявляется реже или не обнаруживается вовсе [2]. Прием не отдельных препаратов витаминов либо микроэлементов, а ВМК обоснован тем, что организм зачастую испытывает одновременный дефицит нескольких микронутриентов, что нарушает взаимодействия между микронутриентзависимыми физиологическими и биохимическими процессами [2, 7]. Например, доказано преимущество использования ВМК по сравнению с прие-

мом только препаратов железа и фолиевой кислоты [16]. Применение ВМК, содержащих 800 мкг фолиевой кислоты, значительно эффективнее для предотвращения дефектов нервной трубки по сравнению с более высокими дозами монопрепаратов фолиевой кислоты [13]. Регулярный прием сбалансированных ВМК беременной женщиной приводит к значительному снижению наиболее частых осложнений беременности, преждевременных родов, невынашивания, пороков развития и макросомии плода, показателей перинатальной смертности, мертворождения, заболеваемости новорожденных, числа детей с низкой массой тела при рождении и низким гестационным возрастом [1, 2, 4, 5, 13, 17].

Для предупреждения акушерских и перинатальных осложнений чрезвычайно важна прегравидарная подготовка с началом профилактического приема ВМК не менее чем за 3 мес до зачатия. К сожалению, в России число супружеских пар, получавших прегравидарную подготовку, не превышает 4%, а около 40% беременностей являются незапланированными [18]. По результатам российского исследования «Прогностик», в которое были включены 5421 беременная женщина, лишь 7,1% из них получали ВМК с прегравидарного периода [17].

Таким образом, в лучшем случае беременные женщины начинают принимать ВМК к концу I триместра гестации, после постановки на учет в женской консультации. Следовательно, в практических целях важно анализировать результаты региональных исследований эффективности и целесообразности непрерывного приема ВМК с ранних сроков гестации для обеспечения оптимального витаминно-минерального статуса будущей матери на протяжении всей беременности и снижения риска ассоциированных с гиповитаминозами и гипомикроэлементозами акушерских и перинатальных осложнений.

Одним из наиболее эффективных и безопасных витаминно-минеральных препаратов, на протяжении ряда лет успешно применяемых у женщин при прегравидарной подготовке, беременности и кормлении грудью, во многих странах мира и РФ является Элевит® Пронаталь. Это хорошо известный акушерам-гинекологам, неонатологам и педиатрам сбалансированный ВМК, содержащий 12 основных витаминов и 7 минералов в физиологических дозировках, в том числе 800 мкг фолиевой кислоты, 60 мг железа фумарата и 500 МЕ витамина D₃ (колекальциферола). Данный препарат имеет самую весомую по сравнению с другими ВМК доказательную базу по профилактике дефектов нервной трубки и других пороков развития плода, анемии беременных, достоверному снижению частоты головокружения, тошноты и рвоты в I триместре гестации [13, 19].

По результатам одного из российских исследований у беременных, получавших Элевит® Пронаталь, были отмечены достоверное возрастание уровня сывороточного железа и снижение уровня гомоцистеина в крови, а также уменьшение в 4,5 раза частоты преэклампсии по сравнению с популяционной в РФ [20].

Подробный обзор результатов исследований по эффективности, безопасности и целесообразности для матери, плода, новорожденного назначения мультивитаминно-минеральных комплексов по критериям доказательной медицины, в частности препарата Элевит® Пронаталь, опубликован в 2017 г. В.Е.Радзинским и соавт. [15].

Более 20 лет авторы данной публикации посвятили изучению фактического питания, микронутриентного статуса беременных и кормящих женщин, проживающих в Саратовской области, а также возможностей эффективной профилактики дефицита микронутриентов у будущих матерей и новорожденных. Учитывая накопленный собственный опыт, мы сочли возможным обобщить результаты наших исследований и предложить практикующим врачам рациональные схемы применения ВМК в гестационном периоде.

Целью данной работы явилось обоснование принципов профилактики и коррекции дефицита микронутриентов у матери и ребенка на основании сравнительного анализа состояния здоровья беременных женщин и новорожденных в разных условиях обеспеченности витаминами и минералами.

Таблица 1. Характеристика женщин сравниваемых групп

Показатели	1-я группа (n=123)	2-я группа (n=106)	3-я группа (n=147)
Возраст, лет, M±SD	24,9±5,4	25,9±5,9	26,0±5,0
Число беременностей, M±SD	2,3±1,2	2,3±1,6	2,0±1,2
Отягощенный акушерский анамнез, %	48,9	51,9	47,7
Хроническая экстрагенитальная патология, %	50,4	53,8	48,9

Примечание. Для всех показателей $p>0,1$.

Таблица 2. Содержание микронутриентов в грудном молоке женщин, не получавших витаминно-минеральные комплексы во время беременности (n=123)

Микронутриент	Концентрация в грудном молоке, медиана	Референсные пределы [22–24]
Йод, мкг/л	22,8	55–65
Железо, мкг/л	250,3	350–720
Цинк, мг/л	0,67	0,7–2,0
Селен, мкг/л	9,5	13–24
Медь, мкг/л	270,9	180–310
Витамин С, мг/л	15,2	38–52
Витамин А, мг/л	0,32	0,6*
Витамин В ₁ , мг/л	0,048	0,1–0,16
Витамин В ₂ , мг/л	0,22	0,31–0,37
β-каротиноиды, мг/л	1,3	2,5*

* Средние величины для зрелого грудного молока.

Таблица 3. Распределение женщин, нерегулярно принимавших ВМК, по содержанию микронутриентов в крови относительно нормы (n=106), %

Микронутриент	Число женщин, %	
	нормальный уровень микронутриента в крови	пониженный уровень микронутриента в крови
Железо, мкмоль/л	51,6	48,4
Селен, мг/л	83,9	16,1
Цинк, мг/л	80,6	19,4
Медь, мг/л	56,5	43,5
Витамин А, мкмоль/л	87,1	12,9
Витамин Е, мкмоль/л	80,6	19,4
Витамин С, мкмоль/л	30,6	69,4
Витамин В ₁ , нмоль/л	17,7	82,3
Витамин В ₂ , нмоль/л	24,2	75,8
Полигиповитаминоз	72,6	

Таблица 4. Влияние полигиповитаминоза матери на течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного (по показателям ОР)

Показатели	ОР (95% доверительный интервал)	χ ²	p
Анемия	1,55 (1,03–2,33)	6,74	0,0094
Хроническая гипоксия плода	5,48 (1,46–20,50)	11,67	0,0006
Острые инфекционные заболевания во время беременности	1,65 (0,97–2,8)	4,13	0,0421
Дискоординированная родовая деятельность	1,89 (1,13–3,16)	10,07	0,0015
Нарушения ранней неонатальной адаптации	2,83 (1,17–6,84)	7,61	0,0058
Перинатальная патология ЦНС	1,55 (0,97–2,48)	4,1	0,0428
Острые инфекционные заболевания в периоде новорожденности	2,46 (1,01–6,00)	4,5	0,0034

Материалы и методы

В данной работе мы сопоставили результаты обследования 376 матерей и их детей в периоде новорожденности.

В 1-ю группу сравнения включены 123 пациентки, обследованные в 1999–2001 гг. в одном из родильных домов Саратова в конце III триместра беременности и послеродовом периоде. Женщины этой группы не получали ВМК прегравидарно и во время беременности. У всех матерей из 1-й группы были исследованы микронутриентный состав грудного молока и концентрация йода в разовой порции мочи.

Вторую группу составили 106 родильниц, обследованных в 2008–2009 гг. в МУЗ «Перинатальный центр»

(Энгельс, Саратовская область). Большинство женщин 2-й группы не получали ВМК прегравидарно и нерегулярно принимали их во время беременности.

В 3-ю группу включены 147 пациенток, которые с ранних сроков беременности получали сбалансированный ВМК Элевит® Пронаталь по 1 таблетке в день в сочетании с добавкой 250 мкг калия йодида в сутки согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2007 г. [21]. Большинство женщин 3-й группы (n=98) наблюдались на протяжении всей беременности в ГУЗ «Саратовский областной центр планирования семьи и репродукции» (СОЦПСР) в период с 2009 по 2014 г. Остальные

Таблица 5. Эффективность профилактики дефицита микронутриентов у беременных женщин (по медианам содержания микронутриентов в крови и йодурии в III триместре)				
Показатель	Нерегулярно принимали ВМК (n=62)	Регулярно принимали ВМК (n=54)	U	p
Железо, мкмоль/л	13,7 [9,3; 22,9]	18,7 [15,2; 22,3]	168,0	0,000213
Медь, мг/л	0,8 [0,7; 0,9]	1,2 [0,9; 1,2]	99,5	0,000003
Цинк, мг/л	5,2 [4,5; 5,8]	6,9 [6,1; 7,3]	99,0	0,000003
Селен, мг/л	0,16 [0,1; 0,18]	0,18 [0,16; 0,2]	86,7	0,000008
Витамин А, мкмоль/л	1,2 [1,1; 1,5]	1,9 [1,5; 2,3]	38,0	0,000000
Витамин Е, мкмоль/л	19,7 [19,2; 20,4]	21,5 [20,8; 22,3]	91,5	0,000002
Витамин С, мкмоль/л	32,1 [26,5; 41,9]	61,4 [54,8; 64,7]	19,0	0,000000
Витамин В ₁ , нмоль/л	25,7 [23,3; 27,9]	39,9 [37,5; 42,1]	15,0	0,000000
Витамин В ₂ , нмоль/л	12,6 [11,5; 13,4]	32,2 [23,1; 34,7]	11,0	0,000000
Йодурия, мкг/л	115,0 [64,0; 159,9]	176,8 [149,3; 201,0]	158,5	0,000123

Таблица 6. Эффективность профилактики дефицита микронутриентов для матери и ребенка (частота акушерских и перинатальных осложнений, %)			
Акушерские и перинатальные осложнения	Матери не получали ВМК (n=123)	Матери нерегулярно принимали ВМК (n=106)	Матери регулярно принимали ВМК (n=147)
Преэклампсия	55,3	31,1*	18,4
Анемия	66,7	79,2*	32,0
Острые инфекционные заболевания во время беременности	48,0	46,2	21,8
Хроническая гипоксия плода	26,0	30,2	14,3
Аномалии родовой деятельности	43,1	47,2	23,1
Дисгармоничное физическое развитие новорожденных	24,4	18,9	8,2
Нарушения неонатальной адаптации	46,3	31,1*	17,7
Перинатальные поражения ЦНС	78,0	67,9	51,7
Острые инфекционные заболевания в периоде новорожденности	43,1	41,5	26,5

Примечание. Для всех показателей различия между 1 и 3-й, а также 2 и 3-й группами достоверны, $p < 0,05$; *достоверность различий между 1 и 2-й группами ($p < 0,05$).

49 участниц исследования были обследованы нами в послеродовом периоде в течение 2018 г. в ГУЗ «Перинатальный центр» Саратова.

Женщины анализируемых групп не отличались по возрасту, числу беременностей, факторам риска акушерских осложнений (табл. 1).

Микронутриентный статус участниц 2 и 3-й групп оценивали по содержанию витаминов А, С, Е, В₁, В₂ и микроэлементов (железа, меди, селена, цинка) в крови, а также по концентрации йода в разовой порции мочи (всего были обследованы 116 из 253 женщин).

Содержание витаминов А и Е в сыворотке крови и грудном молоке определяли одновременно флюорометрическим методом, концентрацию витамина С – методом визуального титрования реактивом Тильманса, витамина В₂ – по Берчу, Бессею и Лоури, витамина В₁ – по Вангу и Харрису. Исследование витаминов в крови и грудном молоке было проведено на кафедре биохимии и биофизики СГУ им. Н.Г.Чернышевского.

Анализ содержания меди, селена, цинка в крови и молоке женщин, а также железа в грудном молоке проводился в Центре биотической медицины (Москва) методами атомно-эмиссионной спектрометрии и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Определение уровня сывороточного железа колориметрическим методом было осуществлено в клинико-биохимической лаборатории ГУЗ СОЦПСИР.

Полученные результаты сравнивали с референсными значениями содержания витаминов и минералов в крови и грудном молоке [22–24].

Экскреция неорганического йода определялась в разовой порции мочи женщин церий-арсенитовым методом в лаборатории клинической биохимии ФГУ «Эндокринологический научный центр» (Москва). За норму принималась медиана йодурии, равная 150–249 мкг/л мочи [25].

Для изучения ante- и постнатальных факторов риска сравнивали частоту осложнений беременности и родов у матерей. У новорожденных сопоставляли показатели фи-

зического развития при рождении, частоту нарушений адаптации и заболеваний.

Статистическая обработка фактического материала выполнена с применением программы Microsoft Excel 2007, а также при помощи пакетов прикладных программ Stat Soft Statistica 6.0, NCSS 2007 и Epi Info 5.04b. Использовали параметрические и непараметрические методы статистики, корреляционный анализ. Для подтверждения гипотезы о нормальности распределения применяли тесты Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, а также визуальный анализ гистограмм распределения признаков. Данные в тексте и таблицах для количественных признаков представлены в виде Me [25; 75], где Me – медиана, [25; 75] – интерквартильный размах, или $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение). Для сравнения непрерывных независимых данных применяли критерий Манна–Уитни (показатель U), бинарных дихотомических показателей – критерий χ^2 с поправкой Йетса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали менее 0,05.

Для оценки роли конкретных факторов риска в условиях дефицита микронутриентов использованы принципы эпидемиологической статистики. Относительный риск (ОР) устанавливали по отношению осложнений беременности и родов у матерей, заболеваемости у детей в различных условиях обеспечения микронутриентами. При расчете ОР применялась оценка 95% доверительных интервалов.

Результаты и обсуждение

Исследования особенностей питания, микронутриентного статуса беременных и кормящих жительниц Саратовской области, проведенные за последние 20 лет, свидетельствуют о существенном дефиците потребления женщинами животного белка, витаминов, микроэлементов [26–28].

В молоке большинства матерей 1-й группы было умеренно снижено содержание железа, цинка и селена при нормальном уровне меди. Концентрация йода в грудном молоке оказалась в 2 раза ниже нормы (медиана –

22,8 мкг/л). Содержание витаминов С, В₁, В₂, А и каротиноидов в молоке обследованных женщин было на 50–60% ниже нормы (табл. 2).

Таким образом, установлено экстремально низкое содержание йода в грудном молоке женщин, не получавших ВМК, сочетающееся с полигиповитаминозом и недостаточностью железа, селена и цинка. Медиана йодурии у участниц 1-й группы составила 33,0 мкг/л, что отражает крайне недостаточное пищевое потребление йода.

Во 2-й группе прегравидарно начали прием ВМК лишь 3,2% женщин, с I триместра – 44,6%, со II – 28,9% и III – 15,7% беременных. А 9,7% женщин во время беременности не принимали ВМК. Большинство пациенток (85,5%) делали перерывы в приеме ВМК.

Таким образом, подавляющее большинство женщин 2-й группы не получали ВМК прегравидарно и нерегулярно принимали их во время беременности. Обращают на себя внимание поздние сроки начала профилактического приема ВМК женщинами 2-й группы (Me=16,0 нед). Однако при назначении ВМК врачи не учитывали индивидуальные факторы риска железодефицитной анемии у беременных и содержание элементарного железа в ВМК. Медиана йодурии у женщин 2-й группы составила 115,5 мкг/л, что существенно ниже целевого уровня для беременных [25].

У 16,1–48,4% женщин 2-й группы установлено снижение содержания железа, селена, меди, цинка в крови. Также у большинства из них содержание водорастворимых витаминов В₁, В₂, С в крови было ниже нормы (у 69,4–82,3%). Концентрация жирорастворимых витаминов А и Е в крови была снижена у 12,9–19,4% женщин, не принимавших ВМК либо получавших их кратковременно. Полигиповитаминоз (уменьшение содержания 3 и более витаминов в крови) был выявлен у 72,6% пациенток (табл. 3).

С целью достоверной оценки количественного вклада полигиповитаминоза как одного из факторов риска формирования осложнений беременности и родов у женщин для него были рассчитаны показатели ОР. Установлено, что полигиповитаминоз у матери существенно увеличивает риск патологического течения беременности, родов, нарушений состояния плода и заболеваемости новорожденного (ОР 1,55–5,48; $p<0,05$), что представлено в табл. 4.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили установить, что некорректируемый дефицит микронутриентов и ассоциированная с ним высокая частота патологического течения беременности и родов у матерей создают серьезную угрозу для состояния плода и здоровья ребенка.

При изучении микронутриентного статуса женщин 3-й группы установлено, что на ранних сроках беременности у 52,5–97,5% из них содержание

витаминов в крови было ниже нормы. При динамическом контроле в конце III триместра беременности на фоне приема сбалансированного ВМК Элевит® Пронаталь по 1 таблетке в день в сочетании с добавкой 250 мкг калия йодида в сутки (медиана начала приема – 6,0 нед) у всех женщин содержание витаминов в крови оказалось нормальным. Концентрация исследованных эссенциальных микроэлементов в крови у подавляющего большинства женщин на ранних сроках и в конце беременности была нормальной.

Существенной особенностью микрорезультативного статуса у женщин 3-й группы стала динамика йодурии, медиана которой на ранних сроках гестации у обследованных была низкой – 44,1 мкг/л, что характерно для среднетяжелого йодного дефицита. В III триместре беременности на фоне приема калия йодида в дозе

250 мкг/сут медиана йодурии достигла уровня 176,8 мкг/л, что соответствует адекватному потреблению йода, согласно современным критериям экспертов ВОЗ [21, 25].

Таким образом, низкое йодное обеспечение и дефицит витаминов в крови подавляющего большинства женщин на ранних сроках беременности убедительно демонстрируют необходимость обязательного проведения прегравидарной подготовки, а также обоснованность приема ВМК в гестационном периоде.

При сравнении содержания микронутриентов в крови женщин 2 и 3-й групп получены достоверные различия концентрации железа, меди, цинка, селена, витаминов А, Е, С, В₁, В₂ в сыворотке крови и медианы йодурии в III триместре беременности (табл. 5).

У женщин 1 и 2-й групп и их детей частота большинства акушерских и перинатальных осложнений была вы-

сокой, без статистически значимых различий. Только частота преэклампсии у матерей и нарушений ранней неонатальной адаптации у детей во 2-й группе была достоверно ниже, а частота анемии беременных, напротив, выше, чем в 1-й группе (табл. 6). Более высокую частоту анемии у женщин 2-й группы можно объяснить тем, что это были пациентки, поступившие на родоразрешение в родовспомогательное учреждение 3-го уровня (крупный перинатальный центр), куда направляют преимущественно пациенток из групп высокого риска. Таким образом, позднее начало и нерегулярный прием витаминно-минеральных препаратов во время беременности не привели к снижению риска большинства акушерских и перинатальных осложнений.

Установлена высокая эффективность профилактического применения с ранних сроков беременности препарата Элевит® Пронаталь в сочетании с добавкой 250 мкг/сут калия йодида. На фоне коррекции дефицита микронутриентов у женщин 3-й группы по сравнению с участницами 1 и 2-й групп достоверно снижалась частота преэклампсии (соответственно в 3–1,7 раза), анемии (в 2–2,4 раза), острых инфекционных заболеваний (в 2,2–2,1 раза), хронической гипоксии плода (в 1,8–2,1 раза), аномалий родовой деятельности (в 1,9–2 раза). Получено также статистически значимое снижение числа детей от матерей из 3-й группы с дисгармоничным физическим развитием (в 2,9–2,3 раза), нарушениями ранней неонатальной адаптации (в 2,6–1,7 раза), клиническими симптомами перинатального поражения ЦНС (в 1,5–1,3 раза), острыми инфекционными заболеваниями в периоде новорожденности (в 1,6–1,5 раза), что представлено в табл. 6.

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили обоснованность и целесообразность непрерывной дотации витаминно-минеральных препаратов с доказанной клинической эффективностью с ранних сроков беременности.

Заключение

В рамках настоящего исследования доказано наличие полигиповитаминозов и гипомикроэлементозов у большинства женщин, не принимавших ВМК или получавших их нерегулярно, что отражает негативные последствия некорректируемого дефицита микронутриентов для организма беременной и состояния плода.

Установлено, что в Саратовской области специфическими клинико-биохимическими проявлениями микронутриентной недостаточности у беременных и кормящих женщин являются:

- недостаточное потребление йода всей когортой беременных;
- высокая частота полигиповитаминозов (72,6%) у беременных и ассоциированных с ними акушерских и перинатальных осложнений: анемии, хронической гипоксии плода, острых инфекционных заболеваний в гестационном периоде, патологических родов у матерей; нарушения адаптации, перинатального поражения ЦНС и острых инфекционных заболеваний у новорожденных (ОР 1,55–5,48; $p < 0,05$);
- низкая концентрация витаминов А, В₁, В₂, С, β-каротиноидов, йода, железа, цинка и селена в грудном молоке у кормящих женщин.

Доказано, что прием женщинами с ранних сроков беременности сбалансированного ВМК Элевит® Пронаталь по 1 таблетке в день в сочетании с 250 мкг/сут калия йодида существенно снижает частоту преэклампсии, анемии, хронической гипоксии плода, острых инфекционных заболеваний, аномалий родовой деятельности у матерей, а также дисгармоничного физического развития, нарушений адаптации, перинатального поражения ЦНС и острых инфекционных заболеваний у новорожденных (в 1,3–3 раза; $p < 0,05$).

Таким образом, получен несомненный эффект регулярной дотации сбалансированного витаминно-минерального препарата на показатели микронутриентного обеспечения беременных женщин, что привело к улучшению акушерских и перинатальных исходов.

Литература/References

1. Конь ИЯ, Гмошинская МВ, Коденцова ВМ, Прилепская ВН. Рекомендации по питанию беременных и кормящих женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2016. / Kon IYa, Gmoshinskaya MV, Kodencova VM, Prilepskaya VN. Rekomendacii po pitaniyu beremennyh i kormyashib zhenshin. M.: MEDpress-inform, 2016. [in Russian]
2. Бекетова НА, Сокольников АА, Коденцова ВМ. и др. Витаминный статус беременных женщин-москвичек: влияние приема витаминно-минеральных комплексов. Вopr. питания. 2016; 85 (5): 77–85. / Beketova NA, Sokolnikov AA, Kodencova VM. i dr. Vitaminnyj status beremennyh zhenshin-moskvickek: vliyanie priema vitaminno-mineralnyh kompleksov. Vopr. pitaniya. 2016; 85 (5): 77–85. [in Russian]
3. Darnon-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in pregnancy in low-and middle-income countries. Nutrients 2015; 7 (3): 1744–68.
4. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамины и минералы – между Сциллой и Харибдой. О мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО, 2013. / Gromova OA, Torsbin IYu. Vitaminy i mineraly – mezhdu Scilloj i Haribdoj. O miskonceptiyah i drugih chudovishah. M.: MCNMO, 2013. [in Russian]
5. Коденцова ВМ. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности. Мед. совет. 2016; 9: 106–14. / Kodencova VM. Vitaminy i mineraly kak faktor preduprezhdeniya defektov razvitiya ploda i oslozhenij beremennosti. Med. sovet. 2016; 9: 106–14. [in Russian]
6. Тотоchia НЭ, Бекетова НА, Коновалова ЛС. и др. Влияние витаминной обеспеченности на течение беременности. Вopr. детскоj диетологии. 2011; 9 (3): 43–6. / Totochia NE, Beketova NA, Konovalova LS. i dr. Vliyanie vitaminnoj obespechennosti na techenie beremennosti. Vopr. detskoy dietologii. 2011; 9 (3): 43–6. [in Russian]
7. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: An overview. Am J Clin Nutr 2005; 81: S1206–12.
8. Шеплягина ЛА, Нетребенко ОК. Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка на разных этапах онтогенеза (теоретические и практические вопросы). Лечение и профилактика. 2012; 2 (1): 6–15. / Sheplyagina LA, Netrebenko OK. Pitaniye beremennoj zhenshiny i programmirovaniye zabolevaniy rebenka na raznyh etapah ontogeneza (teoreticheskie i prakticheskie voprosy). Lechenie i profilaktika. 2012; 2 (1): 6–15. [in Russian]
9. Коденцова ВМ, Вржесинская ОА, Рисник ДВ. и др. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы. Вopr. питания. 2017; 86 (4): 113–24. / Kodencova VM, Vrzhesinskaya OA, Risnik DV. i dr. Obespechenost naseleniya Rossii mikronutrientami i vozmozhnosti ee korrekicii. Sostoyaniye problemy. Vopr. pitaniya. 2017; 86 (4): 113–24. [in Russian]
10. Трошина ЕА, Платонова НМ, Абдулхабилова ФМ, Герасимов ГА. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации: время принятия решений. Под ред. И.И.Дедова, ГА.Мельниченко. М.: Конти Принт, 2012. / Troshina EA, Platonova NM, Abdullabirova FM, Gerasimov GA. Jododeficitnyye zabolevaniya v Rossijskoj Federacii: vremya prinyatiya reshenij. Pod red. II.Dedova, GAMelnichenko. M.: Konti Print, 2012. [in Russian]
11. Ших ЕВ, Гребеничкова ЛЮ. Анализ витаминно-минерального статуса родильниц, принимавших витаминно-минеральные комплексы на разных сроках беременности. Эффективная фармакотерапия. Акуш. и гинекол. 2015; 19 (1–2): 4–8. / Shih EV, Grebenshikova LYu. Analiz vitaminno-mineralnogo statusa rodilnic, prinimavshib vitaminno-mineralnye komplekсы na raznyh srokah beremennosti. Effektivnaya farmakoterapiya. Akush. i ginekologiya. 2015; 19 (1–2): 4–8. [in Russian]
12. Российский статистический ежегодник. 2017. Стат. сб. Росстат. М., 2017. / Rossijskij statisticheskij ezhegodnik. 2017. Stat. sb. Rosstat. M., 2017 [in Russian]
13. Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? Гинекология. 2012; 14 (5): 38–46. / Cejcel E. Pervichnaya profilaktika vrozhdennyh defektov: polivitaminy ili folievaya kislota? Ginekologiya. 2012; 14 (5): 38–46. [in Russian]
14. Wilson RD, Audibert F, Brock JA et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defect and other folic acid-sensitive congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37 (6): 534–52.
15. Радзинский ВЕ., Рябинкина Т.С., Брилль ЮА, Симоновская ХЮ. Коррекция рациона беременных: доказательные данные. Информ. бюл. М.: StatusPraesens, 2017. / Radzinskij VE, Ryabinkina TS, Bril' YOA, Simonovskaya XYO. Korrekciya raciona beremennyh: dokazatelnye dannye. Inform. byul. M.: StatusPraesens, 2017. [in Russian]

- Bril Yu.A., Simonovskaya H.Yu. *Korrekcija racionala beremennyh: dokazatelnye dannye. Inform. byul. M.: StatusPraesens, 2017. [in Russian]*
16. Haider BA, Bhatta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1 (11): CD004905.
 17. Прилепская В.Н., Кутуева Ф.Р., Кулешов В.М. и др. Результаты Российской неинтервенционной (наблюдательной) программы по назначению витаминно-минерального комплекса для профилактики гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ «ПРОГНОСТИК» у беременных женщин. *Гинекология*. 2016; 18 (4): 5–12. / Prilepskaya V.N., Kutueva F.R., Kuleshov V.M. et al. The results of the Russian non-interventional (observational) data monitoring program for the drug recommendation and prevention of hypovitaminosis and mineral deficiency "PROGNOSTIC" in pregnant women. *Gynecology*. 2016; 18 (4): 5–12. [in Russian]
 18. Радзинский В.Е. и др. *Прегравидазная подготовка: клинический протокол*. М.: StatusPraesens, 2016. / Radzinskij V.E. i dr. *Pregravidanaya podgotovka: klinicheskij protokol*. М.: StatusPraesens, 2016. [in Russian]
 19. Czeizel AE, Dudas I, Firtz G. The effect periconceptional multivitamin–mineral supplementation for vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 251: 181–5.
 20. Мозговая Е.В., Прокопенко В.М., Опарина Т.И., Новикова Т.Д. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь для профилактики железодефицитной анемии и гестоза при беременности. *РМЖ. Мать и дитя. Акуш. и гинекол.* 2011; 19 (1): 34–9. / Mozgovaya E.V., Prokopenko V.M., Oparina T.I., Novikova T.D. *Ocenka klinicheskoy effektivnosti vitaminno-mineralnogo kompleksa Elevit Pronatal dlya profilaktiki zhelezodeficitnoj anemii i gestoza pri beremennosti*. *RMZh. Mat i ditya. Akush. i ginekol.* 2011; 19 (1): 34–9. [in Russian]
 21. Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusion and recommendations of the Technical Consultations. *Public Health Nutrition* 2007; 10 (12A): 1606–11.
 22. Микроэлементы в грудном молоке: отчет о совместном коллаборативном исследовании. ВОЗ/MAGATЭ. Женева–Вена, 1991. / *Mikroelementy v grudnom moloke: otchet o sovmestnom kollaborativnom issledovanii*. VOZ/MAGATE. Zbenedeva–Vena, 1991. [in Russian]
 23. Michaelsen KF, Weaver L, Branca F, Robertson A. *Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, №87. Копенгаген, 2001. / Michaelsen KF, Weaver L, Branca F, Robertson A. *Kormlenie i pitanie grudnyh detej i detej rannego vozrasta. Metodicheskie rekomendacii dlya Evropejskogo regiona VOZ s osobym akcentom na respubliki byvshego Sovetskogo Soyuza. Regionalnye publikacii VOZ, Evropejskaya seriya, №87. Kopenhagen, 2001. [in Russian]**
 24. Громова О.А. *Витамины и минералы у беременных и кормящих женщин. Методическое письмо для врачей*. М.: РЦИ Международного института микроэлементов ЮНЕСКО, 2007. / Gromova O.A. *Vitaminy i mineraly u beremennyh i kormyasib zhenshin. Metodicheskoe pismo dlya vrachej*. М.: RSC Mezhduнародного instituta mikroelementov YUNESKO, 2007. [in Russian]
 25. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab* 2004; 2: 1–12.
 26. Щенлягина Л.А., Нестеренко О.С., Курмачева Н.А. Значение микронутриентов в улучшении состояния здоровья критических групп населения. *Здоровье населения и среда обитания: Информ. бюл.* 2001; 2: 7–9. / Shcheplyagina L.A., Nesterenko O.S., Kurmacheva N.A. *Znachenie mikronutrientov v uluchshenii sostoyaniya zdoroviya kriticheskikh grupp naseleniya. Zdorove naseleniya i sreda obitaniya: Inform. byul.* 2001; 2: 7–9. [in Russian]
 27. Курмачева Н.А., Борисова Н.В., Аккузина О.П., Киреев Р.А. Микро-нутриентный и тиреоидный статус беременных женщин в йододифицитном регионе в зависимости от пищевого рациона и вида йодной профилактики. *Гинекология*. 2005; 7 (1): 13–7. / Kurmacheva N.A., Borisova N.V., Akkuzina O.P., Kireev R.A. *Mikronutrientnyj i tireoidnyj status beremennyh zhenshin v jododeficitnom regione v zavisimosti ot pishevogo racionala i vida jodnoj profilaktiki*. *Ginekologiya*. 2005; 7 (1): 13–7. [in Russian]
 28. Живоглазова Л.Н., Курмачева Н.А., Рогожина И.Е. Эффективность профилактики дефицита микронутриентов у беременных и новорожденных. *Саратовский научно-мед. журн.* 2010; 6 (2): 300–6. / Zvivoglazova L.N., Kurmacheva N.A., Rogozhina I.E. *Effektivnost profilaktiki deficita mikronutrientov u beremennyh i novorozhdennyh*. *Saratovskij nauchno-med. zhurn.* 2010; 6 (2): 300–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Курмачева Наталья Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского».

E-mail: kurmnna@mail.ru

Рогожина Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского». E-mail: kafed-ra@yandex.ru

Черненко Юрий Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского».

E-mail: meduniv@sgmu.ru

Панина Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И.Разумовского». E-mail: olga.panina.74@mail.ru

Обоснование использования комбинированных оральных контрацептивов для профилактики рецидивов типичных гиперплазий эндометрия

А.Л.Тихомиров✉

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

✉ pacificoff@mail.ru

Внесение изменений в рассмотрение этиологии и патогенеза гиперпластических процессов эндометрия позволило утверждать, что профилактика последних с использованием современной гормональной контрацепции может значительно уменьшить частоту и объем хирургического лечения. Главным протективным механизмом комбинированных оральных контрацептивов является подавление овуляции и супрессия фолликулогенеза, т.е. ежемесячных не всегда адекватно циклических процессов в эндометрии.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, комбинированные оральные контрацептивы, Линдинет 30.

Для цитирования: Тихомиров А.Л. Обоснование использования комбинированных оральных контрацептивов для профилактики рецидивов типичных гиперплазий эндометрия. Гинекология. 2018; 20 (4): 26–28. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.26-28

Short survey

Combined oral contraceptives in the prevention of recurrence of typical endometrial hyperplasia of endometrium

A.L.Tikhomirov✉

A.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

✉ pacificoff@mail.ru

Abstract

Changes in consideration of etiology and pathogenesis of hyperplastic endometrial processes allowed to claim that their preventive maintenance using modern hormonal contraceptives may significantly reduce the frequency and volume surgical treatment. The main protections are ovulation suppression COC mechanism and suppression folliculogenesis, i.e. monthly do not always adequately cyclic processes in endometrium.

Key words: hyperplasia of the endometrium, combined oral contraceptives, Lindinet 30.

For citation: Tikhomirov A.L. Combined oral contraceptives in the prevention of recurrence of typical endometrial hyperplasia of endometrium. Gynecology. 2018; 20 (4): 26–28. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.26-28

Диффузные гиперпластические процессы эндометрия относятся к одной из основных форм его пролиферативных заболеваний и считаются наиболее распространенной патологией слизистой полости матки [1]. Это гетерогенная группа патологических процессов, включающих доброкачественную эстрогензависимую пролиферацию желез или разрастание генетически измененной ткани. В настоящее время патогенез гиперпластических процессов эндометрия нецелесообразно рассматривать как последовательное увеличение степени тяжести пролиферативных, структурных и клеточных изменений. Прежде всего это касается так называемых рецидивирующих гиперплазий эндометрия, свидетельствующих, якобы, о «повышении онкологической настороженности», хотя все определяет гистология полученного тотального соскоба эндометрия, а не склонность к повторному его утолщению на фоне непрофилактируемых своевременно ановуляторных менструальных циклов преимущественно в соответствующие периоды жизни женщин. Гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия – это по сути противорецидивное лечение после раздельного диагностического выскабливания, когда исключены признаки атипии. При таких состояниях наиболее эффективными являются прогестины продолженного действия и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона – до 6 мес. А что дальше, если ановуляторные циклы возобновляются, если женщина еще достаточно молода, но уже или пока не планирует беременность? В литературе представлены сведения о влиянии оральных контрацептивов на снижение риска развития рака эндометрия, так как эта тема чрезвычайно актуальна с точки зрения общественного здоровья и профилак-

тической медицины, а использование низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) отслежено в США и Западной Европе уже с 1973 г. На фоне применения КОК отмечается снижение частоты развития рака эндометрия при длительном использовании (риск снижается на 20% в год после 2 лет приема) [2]. Исследование, проведенное Центром по контролю за заболеваемостью и Национальным институтом здоровья США еще в конце XX в., показало снижение риска развития рака эндометрия на 50%, что связывалось с применением комбинированной гормональной контрацепции в течение минимум 12 мес. Защитный эффект сохраняется до 15 лет после прекращения применения КОК [1, 3, 4]. Отмечена также эффективность КОК в профилактике рецидивов гиперплазий эндометрия при отсутствии клеточной атипии по данным морфологического исследования у некурящих до 45 лет [5]. При этом Североамериканское общество по менопаузе (North American Menopause Society, NAMS) допускает использование КОК до 55 лет, т.е. до достижения среднестатистического возраста постменопаузы [6].

Подавляющее количество КОК с изученными непротивопоказательными протективными эффектами в качестве эстрогенного компонента, обеспечивающего стабилизацию и имитирование цикла, содержат в своем составе этинилэстрадиол, который обладает не только высокой биодоступностью, но и невозможностью из-за наличия этинильной группы трансформироваться в организме женщины в эстрадиол, эстрон, эстрон-сульфат и вновь в эстрадиол [7], т.е. исключает пролиферативные воздействия на эндометрий. Более важное значение для профилактики гиперпластических процессов эндометрия имеет вид прогестина,

входящего в состав КОК. Эффективность прогестагенов в составе КОК определяется по следующим параметрам: способности блокировать овуляцию, связывать рецепторы прогестерона, вызывать гистологические изменения в тканях матки и задержку менструации. Прогестагены наряду с гестагенным влиянием обладают и другими биологическими эффектами. Особое место среди гестагенов, входящих в состав КОК, занимают прогестагены III поколения. Среди них имеются различия, но они не столь существенны, главное – это расположение отдельных восстановительных боковых цепочек основной молекулы стероида. Выраженность того или иного действия обусловлена разным родством прогестагенов к рецепторам соответствующего стероида. Гестоден, входящий в состав КОК Линдинет, – это один из тщательно изученных прогестагенов III поколения. Данный прогестаген с высокой прогестагенной активностью при пероральном введении обладает также и высокой селективностью. Двойная связь в положении C15 у гестодена увеличивает его связывающую способность с рецепторами прогестерона по сравнению с рецепторами тестостерона. Поступая в кровь, а затем в эндометрий, гестоден связывается преимущественно с рецепторами к прогестерону и оказывает свое биологическое действие. По сравнению с другими гестагенами (дезогестрел, норгестимат) гестоден является наиболее активным. Он не метаболизируется при первичном прохождении через печень, обладает 100% биодоступностью и по своим эффектам наиболее близок к естественному прогестерону. Иными словами, весь принимаемый гестоден поступает в системный кровоток, что позволяет избежать как недостатка, так и превышения оптимальной дозировки и, соответственно, устранить зависимость действующей концентрации гестагена от скорости обменных процессов, которая определяется целым рядом факторов (особенностями питания, временем суток, психоэмоциональным состоянием и др.). Как и левоноргестрел, прогестагены III поколения входят в группу прогестагенов под названием «го-наны» – производные 19-нортестостерона, имеющие остаточную андрогеничность. Гестоден обладает большей способностью связываться с рецепторами прогестерона (следовательно, и подавлять овуляцию) по сравнению с левоноргестрелом, хотя различия между этими двумя прогестагенами в отношении способности контактировать с глобулином, связывающим половые стероиды, а следовательно, и в степени андрогеничности, не столь уж и велики. Гестоден обладает не только большей прогестагенной активностью по сравнению с левоноргестрелом, но и является существенно менее андрогеничным. Это подтверждается анализом изменений уровней HDL фракции холестерина и соотношением HDL/LDL в многочисленных исследованиях, посвященных КОК, содержащих гестоден [8].

Отношение между процентом связывания прогестагенов с прогестероновыми рецепторами и уровнем их связывания с рецепторами андрогенов называется индексом селективности. Некоторые исследования прогестероновых рецепторов *in vitro* как с участием человека, так и на мышках показали, что связывание норэтиндрона и левоноргестрела (прогестагенов I и II поколений) на 80 и 40% ниже, чем гестодена. А связывание гестодена с андрогенными рецепторами ниже, чем у левоноргестрела (прогестагена II поколения) [8, 9].

Итак, гестоден обладает выраженным гестагенным, чуть меньшим антиэстрогенным действием, практически не оказывает андрогенного эффекта, и не найден его эстрогенный эффект.

Целью обычной схемы приема КОК служит моделирование естественных циклов путем индукции периодических кровотечений отмены, которых можно избежать, пропуская интервалы отмены гормонов, продолжающиеся 7 дней. Поэтому применение схем с продленным циклом, предусматривающих прием КОК в течение 3 мес с последующим интервалом отмены гормонов продолжительностью 7 дней, позволяет уменьшить частоту развития менструаций и жалоб, связанных с менструальным циклом. Отсрочка кровотечения отмены может снизить или устранить клинические проявления, связанные с менструацией, на-

пример обильное менструальное кровотечение и дисменорею, и оказывает благоприятное влияние на фоне рассматриваемых гинекологических заболеваний. Непрерывный прием КОК сопровождается более выраженной супрессией гипоталамо-гипофизарной системы, предотвращает циклические колебания уровня стероидов в сыворотке крови [10]. При пролонгированном применении КОК частота рецидивов типичных гиперплазий эндометрия после раздельного диагностического выскабливания у относительно молодых (до 45 лет) некурящих женщин не превышает 7%. При этом наблюдаются преждевременная секреторная и децидуоподобная трансформация эндометрия, угнетение спиральных артерий при уменьшении гиперандрогении, снижении менструальноподобной кровопотери, симптомов дисменореи [11].

Таким образом, II этап комплексного консервативного лечения пациенток с типичными гиперплазиями эндометрия рассчитан на применение препаратов, направленных на противорецидивный эффект. В эту группу можно включить оральный контрацептив Линдинет 30, в том числе с продленным циклом приема. Линдинет 30 применяется (в зависимости от планов женщины) либо до планируемой беременности, либо для профилактики и контрацепции вплоть до менопаузы, учитывая положительный неоконтрацептивный эффект препарата на различные системы организма.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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: pacificoff@mail.ru

Литература/References

1. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 423–58. / *Ginekologiya. Nacional'noe rukovodstvo*. M.: GEO-TAR-Media, 2009; s. 423–58. [in Russian]
2. Grimes DA, Economy KE. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 227–35.
3. Vessey M, Painter R. *Br J Cancer* 2006; 95: 385–9.
4. Hannaford PC et al. *BMJ* 2007; 335: 651.
5. Киселев В.И. и др. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы. М.: Медпрактика-М, 2010. / Kiselev VI. i dr. *Giperplasticheskie processy organov zhenской reproduktivnoy sistemy*. M.: Medpraktika-M, 2010. [in Russian]
6. Allen RH, Cwiak CA. *Contraception for midlife women. Menopause* 2016; 23 (1).
7. Mueck AO, Sitruk-Ware R. *Steroids* 2011; 76 (6): 531–9.
8. Инструкция по применению препарата Линдинет 30. / *Instrukciya po primeneniyu preparata Lindinet 30*. [in Russian]
9. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М., 2010. / *Prilepskaya V.N. Rukovodstvo po kontratscii*. M., 2010. [in Russian]
10. Овсянникова Т.В., Мамюхина Е.Г. Сложности простой гиперплазии. *Status Praesens*. 2016; 4 (33): 110–6. / Ovsyannikova T.V., Matyubina E.G. *Slozhnosti prostoj giperplazii*. *Status Praesens*. 2016; 4 (33): 110–6. [in Russian]
11. Тихомиров А.Л. Гиперпластические процессы эндометрия: алгоритм диагностики и выбора терапии. *Мать и дитя*. 2017; 3 (10). / Tikhomirov AL. *Giperplasticheskie processy endometriya: algoritm diagnostiki i vybora terapii*. *Mat' i ditya*. 2017; 3 (10). [in Russian]

Влияние инозин пранобекса на экспрессию p16, Ki-67 у больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями

Т.В.Клинышкова^{✉1}, О.Н.Миронова²

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12;

²БУЗОО «Клинический диагностический центр». 644024, Россия, Омск, ул. Ильинская, д. 9

✉klin_tatyana@mail.ru

Цель исследования – определить динамику экспрессии p16, Ki-67 у больных с вирус папилломы человека (ВПЧ)-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) при комплексном лечении с применением инозин пранобекса.

Материалы и методы. В исследование включены 62 пациентки с цервикальной ВПЧ-инфекцией, основную группу составили 47 пациенток с верифицированной CIN 1 и CIN 2–3, ассоциированной с ВПЧ высокого риска, группу сравнения – пациентки с латентной ВПЧ-инфекцией и 13 женщин группы контроля в соответствии с критериями включения. На II этапе группа женщин с CIN 2–3 была разделена на две: группа 2А (n=17) включала пациенток, получавших эксцизионное лечение в сочетании с инозин пранобексом; группа 2Б (n=9) – больных после эксцизионного лечения (LEEP или LLETZ) без инозин пранобекса. Использовали традиционные методы обследования цервикальной патологии, включая ВПЧ-генотипирование, и динамическое иммуноцитохимическое исследование для определения p16, Ki-67.

Результаты. Сравнительный анализ (n=75) позволил установить отсутствие различий в экспрессии p16, Ki-67 и коэкспрессии при ВПЧ-ассоциированной CIN 1 относительно группы сравнения и контроля. CIN 2–3 характеризовалась преобладанием уровня биомаркеров в сравнении с CIN 1 и латентной инфекцией ($p<0,05$). После лечения в группе 2А отмечено 9-кратное снижение числа пациенток с экспрессией p16/Ki-67 ($p<0,05$), в группе 2Б лечение приводило к снижению экспрессии p16/Ki-67 в 1,3 раза ($p>0,05$).

Выводы. Среди пациенток с CIN 2–3, ассоциированной с ВПЧ высокого риска, повышена частота экспрессии p16/Ki-67 в отличие от пациенток с CIN 1. Комплексное лечение пациенток с CIN 2–3 с применением Изопринозина способствует снижению экспрессии p16/Ki-67 в цервикальном эпителии в отличие от пациенток после эксцизионного лечения.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, CINtec PLUS, p16ink4a, Ki-67, Изопринозин.

Для цитирования: Клинышкова Т.В., Миронова О.Н. Влияние инозин пранобекса на экспрессию p16, Ki-67 у больных с ВПЧ-ассоциированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями. Гинекология. 2018; 20 (4): 29–34. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.29-34

Article

Effect of inosine pranobex on p16, Ki-67 expression in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia

T.V.Klinyshkova^{✉1}, O.N.Mironova²

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12;

²Clinical Diagnostic Center. 644024, Russian Federation, Omsk, ul. Ilinskaia, d. 9

✉klin_tatyana@mail.ru

Abstract

The aim of the study – to determine the dynamics of expression of p16, Ki-67 in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in the complex treatment with inosine pranobex.

Materials and methods. The study included 62 patients with cervical HPV infection, the main group consisted of 47 patients with confirmed CIN 1 and CIN 2–3 associated to HPV high-risk, the comparison group – patients with latent HPV infection and 13 women of the control group. At the 2nd stage, a group of women with CIN 2–3 was divided into two groups: 2A (n=17) included patients who received excision treatment in combination with inosine pranobex; 2B group (n=9) patients after excision treatment (LEEP or LLETZ) without inosine pranobex. Traditional methods of examination of cervical pathology were used, including HPV genotyping, and dynamic immunocytochemical examination to determine p16, Ki-67.

Results. Comparative analysis (n=75) allowed to establish the absence of differences in the expression of p16, Ki-67 and co-expression in HPV-associated CIN 1 relative to the comparison and control group. CIN 2–3 was characterized by a predominance of the levels of biomarkers in comparison with CIN 1 and latent infection ($p<0.05$). After treatment in group 2A there was a 9-fold decrease in the number of patients with p16/Ki-67 expression ($p<0.05$), in group 2B treatment resulted in a 1.3-fold decrease in p16/Ki-67 expression ($p>0.05$).

Summary. Among patients with CIN 2–3 associated with HPV high-risk, increased frequency of expression of p16/Ki-67 in contrast to patients with CIN 1. Complex treatment of patients with CIN 2–3 using Isoprinosine helps to reduce the expression of p16/Ki-67 in the cervical epithelium in contrast to patients after excision treatment.

Key words: CIN, HPV, CINtec PLUS, p16ink4a, Ki-67, Isoprinosin.

For citation: Klinyshkova T.V., Mironova O.N. Effect of inosine pranobex on p16, Ki-67 expression in patients with HPV-associated cervical intraepithelial neoplasia. Gynecology. 2018; 20 (4): 29–34. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.29-34

В рамках вторичной профилактики рака шейки матки существенную роль играют совершенствование методов диагностики папилломавирусной инфекции (ПВИ), правильная клиническая интерпретация результатов обследования и своевременное адекватное лечение пациенток с цервикальным предраком. Активная разработка профилактических стратегий, основанная на вирус папилломы человека (ВПЧ)-детекции, углубленное изучение ВПЧ-генотипирования, маркеров пролиферации, метилирования при цервикальной ВПЧ-инфекции, их внедрение в практику побуждают к анализу клинических данных [1–4].

Среди прогностических маркеров риска большое внимание уделяется p16ink4a (или p16) и Ki-67 [5–7]. Признается, что p16/Ki67 – надежный инструмент стратификации риска ВПЧ-позитивных женщин. В пользу информативности p16 и Ki-67 свидетельствуют следующие факты. При обследовании на p16 (без Ki-67) женщин 35–60 лет риск цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) 3+ в течение 3 лет был 4,7% среди ВПЧ+/p16-позитивных в сравнении с 0,8% ВПЧ+/p16-негативных женщин в рамках исследования NTCC [6]. Кроме того, 83,7% женщин с последующим развитием CIN 3+ были

Рис. 1. Экспрессия p16. CINtec PLUS negative. SurePath, LSIL, ув. 200. ВПЧ 52.

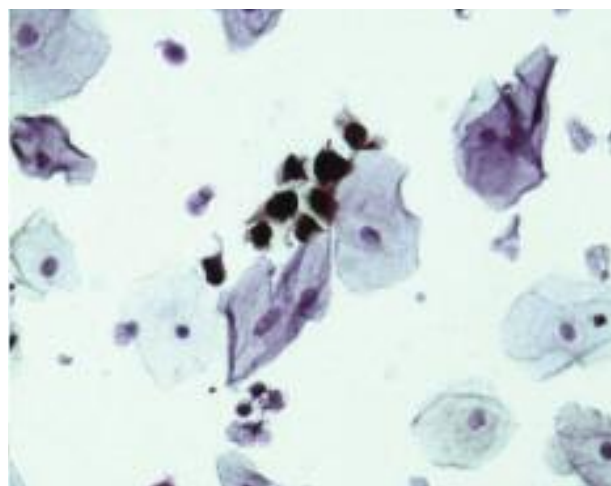
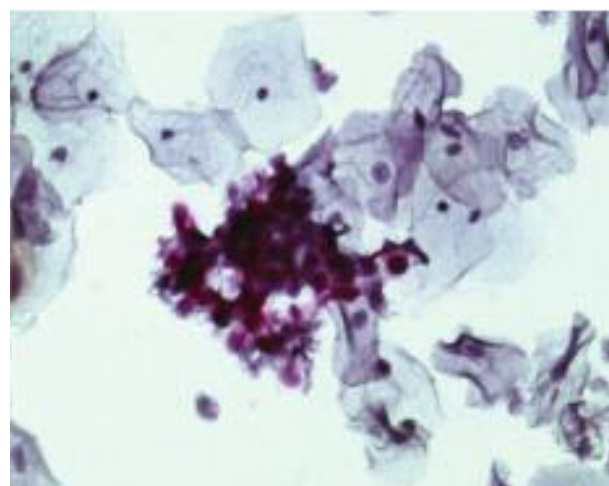


Рис. 2. Экспрессия Ki-67. CINtec PLUS negative. SurePath, LSIL, ув. 200. ВПЧ 16.



исходно p16-положительными. Гиперэкспрессию p16 называют маркером CIN 2 и связывают с высоким риском CIN 3+ в течение 3 лет у ВПЧ-положительных женщин, особенно в возрасте 35–60 лет. Диагностическое значение в последние годы имеет не только изолированное определение p16 или Ki-67, но одновременное обнаружение p16, Ki-67 (коэкспрессия), что проявляется двойным окрашиванием (dual stain): коричневой цитоплазмой (p16) и красным ядром (Ki-67). Так, в крупномасштабном исследовании ATHENA (n=7727) было показано, что для выявления CIN 3+ чувствительность метода p16/Ki-67 была значительно выше Рарцитологии (74,9% против 51,9%) [8]. По мнению ряда авторов, при первичном ВПЧ-скрининге цитологический метод двойного окрашивания рекомендуется использовать для отбора/добследования (triage) ВПЧ-положительных пациенток, поскольку он повышает чувствительность цитологии [8–10]. ВПЧ+/p16-положительным женщинам показана немедленная кольпоскопия. Так, направление на кольпоскопию всех ВПЧ 16/18-положительных женщин, а также p16/Ki67-положительных при других генотипах ВПЧ высокого риска (non-16/18) позволило достичь повышения чувствительности для CIN 3+, составившей 86,8%. Учитывая очевидные преимущества, цитологический метод двойного окрашивания предлагается к внедрению в программы цервикального скрининга [11].

Результаты исследований последних лет показывают, что ВПЧ в стадии персистенции способствует возникновению не только предрака и рака шейки матки, но и рецидива CIN и злокачественного поражения шейки матки после лечения [12–15]. Возможные патогенетические механизмы рецидивирования заболевания в зависимости от варианта лечения предрака нуждаются в уточнении. Общеизвестен положительный опыт применения инозин пранобекса при

CIN, ассоциированной с ВПЧ. Наряду с многочисленными исследованиями, которые посвящены оценке элиминации ВПЧ после лечения инозин пранобексом, новый подход в оценке его эффективности предусматривает изучение влияния инозин пранобекса на уровень маркеров клеточной активности и пролиферации.

Цель исследования – определить динамику экспрессии p16, Ki-67 у больных с ВПЧ-ассоциированными CIN при комплексном лечении с применением инозин пранобекса (Изопринозина).

Материалы и методы

На I диагностическом этапе в исследование включены 62 женщины с цервикальной ВПЧ-инфекцией (средний возраст $26,4 \pm 6,13$ года), среди которых основную группу (ОГ) составили 47 пациенток с верифицированной CIN, ассоциированной с ВПЧ высокого риска. Пациентки с CIN 1 составили ОГ 1 (n=21), с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями (squamous intraepithelial lesion – SIL) – CIN 2–CIN 3 – ОГ 2 (n=26). Выделены группа сравнения пациенток с латентной ВПЧ-инфекцией (n=15) и группа контроля (n=13).

Критерии включения в ОГ 1: репродуктивный возраст, наличие положительного цервикального ВПЧ-теста, SIL легкой степени (low grade SIL – LSIL) по данным цитологического исследования, гистологическая верификация CIN 1, иммуноцитохимическое исследование цервикального материала на p16, Ki-67.

Критерии включения в ОГ 2: репродуктивный возраст, наличие положительного цервикального ВПЧ-теста, наличие SIL по данным цитологического исследования, гистологическая верификация CIN 2, CIN 3, иммуноцитохимическое исследование цервикального материала на p16, Ki-67.

Таблица 1. Сравнительная характеристика экспрессии p16ink4a и Ki-67 у пациенток с ВПЧ-ассоциированной CIN

Показатели	ОГ 1 (CIN 1; n=21) 1	ОГ 2 (CIN 2–3; n=26) 2	Группа сравнения (латентная ПВИ; n=15) 3	Группа контроля (n=13) 4	φ 1,2 p 1,2	φ 1,3 p 1,3	φ 2,3 p 2,3	φ 2,4 p 2,4
p16ink4a								
Экспрессия:	7	18	3	0	0,1279 0,02	0,0215 0,31	0,2251 0,003	0,4286 0,001
• единичная	4	0	2	0	0,1151 0,03	0,0057 0,51	0,0889 0,13	0,05263 0,33
• гиперэкспрессия	3	18	1	0	0,3019 0,0002	0,0143 0,44	0,3652 0,0001	0,4286 0,001
Ki-67								
Экспрессия	2	13	1	0	0,1864 0,003	0,0026 0,63	0,1937 0,005	0,2500 0,001
p16/Ki-67								
Экспрессия	2	13	1	0	0,1864 0,003	0,0143 0,44	0,1937 0,005	0,2500 0,001

Критерии включения в группу сравнения: репродуктивный возраст, позитивный ВПЧ-тест с типированием на 14 типов, отсутствие интраэпителиальных поражений (negative for intraepithelial lesion or malignancy – NILM) по данным цитологического исследования и отсутствие аномальных кольпоскопических картин, иммуноцитохимическое исследование цервикального материала на p16, Ki-67.

Критерии включения в группу контроля: репродуктивный возраст, наличие негативного ВПЧ-теста, NILM по данным цитологического исследования, отсутствие цервикальной патологии.

Информированное согласие пациенток являлось обязательным условием для участия в исследовании. Критерии исключения: несоответствующий возраст больных, беременность и лактация, рак шейки матки, отказ от участия в исследовании.

На II этапе обследования ОГ были разделены в зависимости от лечения. ОГ 1 была разделена на две подгруппы: подгруппа 1А (n=7) включала пациенток, получавших монотерапию инозин пранобексом, 1Б (n=14) – комбинированное лечение: аблативное/эксцизионное + инозин пранобекс (Изопринозин) из расчета 50 мг/кг массы тела в сутки (1000 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней 2 курса. При CIN 1 тактика комбинированной терапии применялась у пациенток старше 35 лет, при невозможности регулярного наблюдения, кольпоскопической картины (неудовлетворительная, зона трансформации 3-го типа, большая площадь поражения и смешанные аномальные картины); в остальных случаях применялась медикаментозная терапия.

ОГ 2 была также разделена на 2 подгруппы: подгруппа 2А (n=17) включала пациенток, получавших эксцизионное лечение (Loop Electrosurgical Excision Procedure – LEEP или Large Loops Excision of the Transformation Zone – LLETZ) высокочастотным электрохирургическим аппаратом ЭХВЧ-80-02 «Фотек» (Россия) в сочетании с инозин пранобексом из расчета 50 мг/кг массы тела в сутки (1000 мг 3 раза в сутки) в течение 10 дней 2–3 курса с интервалом 14 дней; 2Б (n=9) – больных после эксцизионного лечения (LEEP или LLETZ) без медикаментозного компонента (n=9). Данное разделение было предпринято ввиду наличия в клинической практике как первого, так и второго подхода в лечении больных с CIN 2–3. Аблативное лечение в этих группах не применялось.

Комплексная диагностика включала традиционные методы: цитологическое исследование (жидкостная цитология – Sure Path), кольпоскопическое исследование, гистологическое исследование цервикальных биоптатов и эндоцервикальных образцов – и дополнительные методы: метод полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией

продуктов полимеразной цепной реакции в режиме реального времени использовался для дифференцированного выявления и количественного определения ДНК ВПЧ-6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59; иммуноцитохимическое исследование – для определения p16, Ki-67 (тест-система CINtec) и двойного окрашивания маркеров p16/Ki-67 (тест-система CINtec PLUS Kit, Германия).

Динамическое иммуноцитохимическое определение маркеров (p16 и Ki-67) осуществлялось дважды: до лечения и через 6 мес при CIN 1 и через 8–10 мес при CIN 2–3 после завершения лечения.

Статистический анализ данных проводился с применением пакета Statistica-6, пакета EpiInfo (версия 3.3), возможностей MS Excel. Проверка нормальности распределения

количественных признаков проводилась по критерию Шапиро–Уилка. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Данные в тексте представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение средней. Для сравнения качественных показателей в группах использовались точный критерий Фишера, метод углового преобразования Фишера. В исследовании применялись анализ по Спирмену, информационная статистика Кульбака (21-статистика).

Результаты и обсуждение

На I этапе исследования дана оценка экспрессии биомаркеров p16ink4a и Ki-67 среди пациенток с CIN 1, CIN 2–3 до лечения в сравнении с латентной

Таблица 2. Диагностическая значимость p16 и Ki-67 при ВПЧ-ассоциированных CIN, %

	p16	Ki-67	p16/Ki-67
Диагностическая чувствительность (95% доверительный интервал)	55,5 (47,9–63,0)	32,2 (25,1–39,3)	42,2 (33,5–50,8)
Диагностическая специфичность (95% доверительный интервал)	83,0 (77,3–88,7)	94,3 (90,8–97,8)	67,9 (57,1–78,6)
Диагностическая эффективность	64,0 (56,6–71,3)	51,1 (43,6–58,7)	70,7 (60,2–88,5)
Прогностическая ценность положительного результата	88,0 (83,–93,0)	92,9 (89,0–96,8)	79,1 (69,7–88,5)
Прогностическая ценность отрицательного результата	45,4 (37,8–53,0)	37,9 (30,5–45,2)	59,4 (48,0–70,7)

Таблица 3. Сравнительная характеристика выявления p16ink4a, Ki-67 у больных с CIN до лечения

Показатели	Подгруппа 1А (n=7)	Подгруппа 1Б (n=14)	p	Подгруппа 2А (n=17)	Подгруппа 2Б (n=9)	p
Экспрессия p16ink4a	2	5	>0,05	11	7	0,41
Экспрессия Ki-67	1	1	>0,05	9	4	0,50
Коэкспрессия p16/Ki-67	1	1	>0,05	9	4	0,50

Таблица 4. Результаты оценки p16, Ki-67 у пациенток с CIN 1 после лечения

Показатели	Подгруппа 1А (n=7)		φ p	Подгруппа 1Б (n=14)		φ p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
p16ink4a	2	2	0,000 0,72	5	0	0,21739 0,02
Ki-67	1	1	0,000 0,77	1	0	0,003704 0,5
p16ink4a/ Ki-67	1	1	0,0833 0,3	1	0	0,003704 0,5

Таблица 5. Результаты оценки p16, Ki-67 у пациенток с CIN 2–3 после лечения

Показатели	Подгруппа 2А (n=17)		φ p	Подгруппа 2Б (n=9)		φ p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
p16ink4a	11	1	0,37879 0,0004	7	6	0,01538 0,5
Ki-67	9	1	0,26667 0,003	4	3	0,01299 0,5
p16ink4a/Ki-67	9	1	0,26667 0,003	4	3	0,01299 0,5

формой ПВИ и группы контроля (n=75). Наряду с качественной (наличие позитивного теста) оценивались количественная составляющая экспрессии (диффузная и фокальная) в виде единичных клеток и гиперэкспрессии p16, а также коэкспрессия p16/ Ki-67 (табл. 1).

Факт экспрессии p16 был установлен в группах ВПЧ-инфекции, ассоциированной с CIN, и без CIN (латентной формы), в отличие от пациенток группы контроля (рис. 1). Экспрессия p16 была установлена у большинства (69,2%) больных ОГ 2, у каждой третьей пациентки ОГ 1 ($p=0,02$), при латентной ВПЧ-инфекции (20%), но при ее отсутствии в группе контроля ($p=0,001$). У больных ОГ 2 доминировала гиперэкспрессия p16 как в сравнении со ОГ 1 ($p=0,0002$), так и с группой сравнения ($p=0,0001$) и группой контроля ($p=0,001$).

В ОГ 2 преобладала экспрессия Ki-67 в сравнении с пациентками с CIN 1; $p=0,003$ (рис. 2), с латентной формой ПВИ ($p=0,005$) и группой контроля, в которой не зарегистрировано экспрессии Ki-67 ни в одном случае ($p=0,001$). Коэкспрессия p16ink4a и Ki-67 также доминировала в ОГ 2 (50%) относительно ОГ 1 (10%) и группы сравнения (6,7%); $p=0,003$, $p=0,005$ соответственно (рис. 3). В группе контроля изолированное и двойное окрашивание маркеров отсутствовало.

Итак, сравнительный анализ позволил установить отсутствие различий в экспрессии p16, Ki-67 и коэкспрессии при ВПЧ-ассоциированной CIN 1 относительно латентной ВПЧ-инфекции и женщин без цервикальной патологии. CIN 2–3 характеризовалась статистически значимым преобладанием уровня биомаркеров не только в сравнении с латентной инфекцией, но и с CIN 1, что обосновывает выбор активной тактики ведения.

Установлены корреляционная зависимость между степенью CIN и p16 ($rs=+0,43$; $p<0,001$), между степенью CIN и

Ki-67 ($rs=+0,38$; $p<0,001$), связь между степенью CIN и коэкспрессией p16 и Ki-67 ($rs=+0,38$; $p<0,001$).

На небольшой выборке нашего исследования была определена диагностическая значимость биомаркеров при ВПЧ-ассоциированных CIN (табл. 2).

Акцент исследования на следующем этапе был поставлен на изучении влияния инозин пранобекса на уровень экспрессии биомаркеров при CIN 2–3. Поэтому на II этапе исследования каждая ОГ была разделена на две в зависимости от метода лечения CIN.

Для оценки действия инозин пранобекса на уровень экспрессии (подгруппа 2А) проведен анализ показателей анамнеза, данных генотипирования ВПЧ в двух подгруппах больных с CIN 2–3 (2А и 2Б). Обе группы исследования были сопоставимы по анамнестическим данным, включая возраст ($M\pm SD$): $29,20\pm 1,41$ и $28,85\pm 1,47$ года ($p=0,992$); социальный статус ($p=0,571$); интервал между возрастом менархе и половым дебютом ($p=0,219$); курение ($p=0,384$); частоту лечения шейки матки ($p=0,258$); частоту инфекций, передаваемых половым путем, в анамнезе ($p=0,340$); использование барьерной контрацепции ($p=0,471$). Сравнительная оценка генотипирования ВПЧ свидетельствовала о преобладании в обеих группах 16-го типа. Различия в группах по структуре типов ВПЧ статистически незначимы ($2I=0,26$; $p>0,05$).

Первоначальные данные иммуноцитохимического исследования не имели статистически значимых различий в двух группах при CIN 1 и CIN 2–3 (табл. 3). Однако после лечения картина менялась.

Результаты иммуноцитохимического исследования биомаркеров через 6 мес при CIN 1 и через 8–10 мес после лечения CIN 2–3 представлены в табл. 4, 5. В подгруппе 1А после монотерапии инозин пранобексом зафиксированы

Рис. 3. Козэкспрессия Ki-67 и p16. CINtec PLUS positive. Sure Path, HSIL, ув. 200. ВПЧ 16.

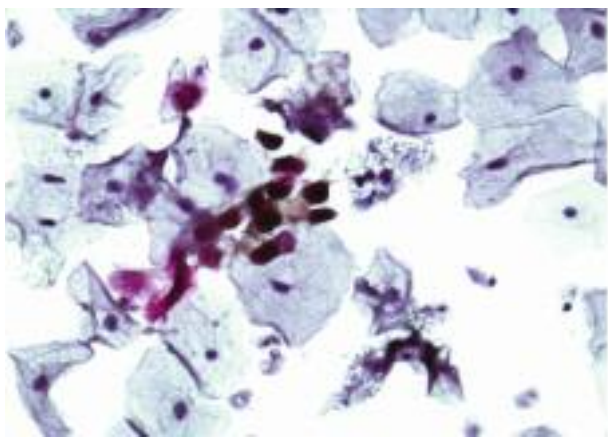
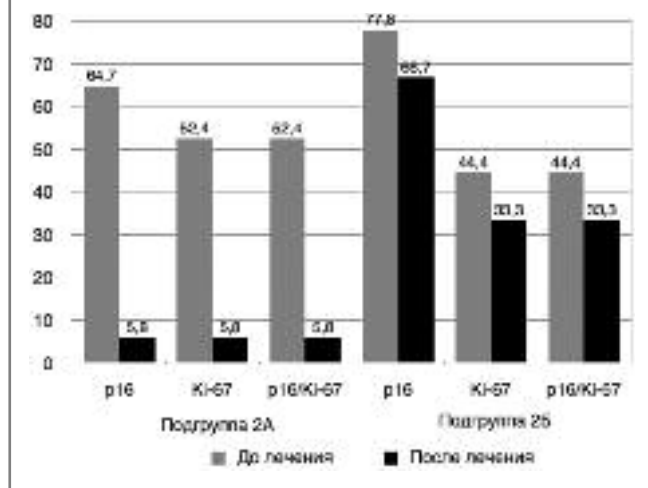


Рис. 4. Динамика частоты экспрессии p16, Ki-67 у пациенток с CIN 2–3 после комплексного лечения с применением Изопринозина (подгруппа 2А) и эксцизионного лечения без инозин пранобекса (подгруппа 2Б), %.



единичные случаи выявления биомаркеров, которые не являлись показательными и после лечения, сохраняясь на том же уровне, аналогично – в подгруппе 1Б (аблативное лечение + инозин пранобекс), за исключением снижения экспрессии p16 ($p=0,02$).

В подгруппе 2А на фоне лечения инозин пранобексом отмечено статистически значимое 9-кратное снижение числа пациенток с экспрессией p16/Ki-67 после лечения. В подгруппе 2Б пациенток эксцизионное лечение (LEEP или LLETZ) приводило к снижению экспрессии p16/Ki-67 (в 1,3 раза), однако данные не являлись статистически значимыми (рис. 4). Выявленные различия позволяют расценивать подобные изменения как патогенетические предпосылки для риска отдаленного рецидивирования заболевания при отсутствии противовирусного компонента лечения.

Анализируя исходные данные по состоянию экспрессии биомаркеров, можно сделать заключение о повышении частоты экспрессии p16 и Ki-67, их коэкспрессии при CIN 2–3 в отличие от пациенток с CIN 1, латентной инфекцией и здоровых женщин ($p<0,001$). Детекция симультанной гиперэкспрессии биомаркера p16 и маркера клеточной пролиферации Ki-67 в клетках цервикального эпителия является индикатором дисрегуляции клеточного цикла и наличия CIN и оправдана в первичном скрининге при CIN 2+.

Сохранение экспрессии p16/Ki-67 в клетках цервикального эпителия является следствием сохраняющихся нарушений клеточного цикла и повышенной пролиферативной способности эпителиоцитов экзоцервикса у пациенток с CIN 2–3 после эксцизионного лечения. Полученные

данные при отсутствии противовирусного лечения позволяют высказать предположение о существующем риске рецидивирования CIN в последующем на фоне персистенции ВПЧ и прогнозировать, таким образом, неблагоприятное течение заболевания.

Выводы

1. При ВПЧ-ассоциированной CIN 1 не установлено различий в экспрессии p16, Ki-67, p16/Ki-67 в цервикальном эпителии в сравнении с латентной ВПЧ-инфекцией и группой контроля.
2. Среди пациенток с CIN высокой степени, ассоциированной с ВПЧ высокого риска, повышена частота иммуногистохимического подтверждения экспрессии p16/Ki-67 в сравнении с пациентками с CIN 1, что обосновывает необходимость противовирусного лечения в сочетании с эксцизионным.
3. Комплексное лечение пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN 2–3 на основе комбинации эксцизионного и противовирусного компонентов (Изопринозин) способствует снижению экспрессии p16/Ki-67 в цервикальном эпителии в отличие от пациенток после эксцизионного лечения без противовирусного компонента, повышая тем самым риск рецидивирования на фоне персистирующей ВПЧ-инфекции.

Литература/References

1. Wentzensen N, Arbyn M, Berkhof J et al. Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice. *Int J Cancer* 2017; 140 (10): 2192–200.
2. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Ситникова О.В. Эксцизионные вмешательства при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки: особенности предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017; 16 (1): 48–54. / Podzolokova N.M., Sozaeva L.G., Sitnikova O.V. Eksstsiionnye vmeshatel'stva pri VPCb-assotsirovannykh zabol'evaniyakh sheiki matki: osobennosti predoperatsionnoi podgotovki i posleoperatsionnogo vedeniya bol'nykh. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017; 16 (1): 48–54. [in Russian]
3. Бестаева Н.В., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. и др. Папилломавирусная инфекция: новые взгляды на диагностику и лечение (обзор литературы). *Гинекология*. 2013; 15 (3): 4–7. / Bestaeva N.V., Nazarova N.M., Prilepskaia V.N. et al. Human papillomavirus infection – new perspectives on diagnosis and treatment (review). *Gynecology*. 2013; 15 (3): 4–7. [in Russian]
4. Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б. Взаимосвязь кольпоскопических индексов с экспрессией p16, Ki-67, E7 у больных с CIN. *Акушерство и гинекология*. 2013; 3: 80–4. / Klinyschkova T.V., Samosudova I.B. Vzaimosv'az' kol'poskopicheskikh indeksov s ekspressiei r16, Ki-67, E7 u bol'nykh s CIN. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 3: 80–4. [in Russian]
5. Ikenberg H, Petry W, Angeloni C et al. P16/Ki67 dual-stained cytology in primary screening for cervical cancer and as triage tool in PRP negative/HPV positive cases. *Eurogin, Lisbon* 2011; p. 120.
6. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (2): 168–76.
7. Murphy N, Heffron CC, King B et al. p16INK4A positivity in benign, premalignant and malignant cervical glandular lesions: a potential diagnostic problem. *Virchows Arch* 2004; 445 (6): 610–5.
8. Wright TC Jr, Bebreus CM, Ranger-Moore J et al. Triage HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a substudy nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* 2017; 144 (1): 51–6.
9. Wentzensen N, Fetterman B, Castle PE et al. p16/Ki-67 Dual Stain Cytology for Detection of Cervical Precancer in HPV-Positive Women. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (12): djv257.
10. Gustinucci D, Giorgi Rossi P, Cesarini E et al. Use of Cytology, E6/E7 mRNA, and p16INK4a-Ki-67 to Define the Management of Human Papillomavirus (HPV)-Positive Women in Cervical Cancer Screening. *Am J Clin Pathol* 2016; 145 (1): 35–45.
11. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D et al. New Technologies for Cervical Cancer Screening 2 (NTCC2) Working Group. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a/Ki-67 dual immunostaining in human

- papillomavirus-positive women. Cancer Cytopathol* 2017; 125 (3): 212–20.
12. De Vivar AD, Dawlett M, Wang JP et al. Clinical performance of hybrid capture 2 human papillomavirus testing for recurrent high-grade cervical/vaginal intraepithelial neoplasm in patients with an ASC-US Pap-panicolaou test result during long-term posttherapy follow-up monitoring. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (2): 219–24.
13. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int J Cancer* 2016; 138 (10): 2428–38.
14. Cbang Y, Duan Y. Analysis of factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014; 94 (47): 3751–4.
15. Rodriguez-Manfredi A, Alonso I, del Pino M et al. Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. *Gynecol Oncol* 2013; 128 (2): 271–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Клинышкова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: klin_tatyana@mail.ru

Миронова Ольга Николаевна – врач высшей квалификационной категории клинической лабораторной диагностики патоморфологического отд. БУЗОО КДЦ. E-mail: mironova63@gmail.com

Дефицит андрогенов у женщин с надпочечниковой недостаточностью. Дегидроэпиандростерон. Обзор литературы

Н.Ф.Нуралиева✉, М.Ю.Юкина, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

✉dr.nuralievanf@yandex.ru

Известно, что надпочечниковая недостаточность (НН) является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием вследствие дефицита глюкокортикоидов и минералокортикоидов. В то же время дефицит андрогенов (дегидроэпиандростерон – ДГЭА и дегидроэпиандростерон-сульфат – ДГЭАС), синтезируемых корой надпочечников, также ассоциирован с увеличением риска смерти, в том числе от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, развитием остеопороза, сахарного диабета, злокачественных новообразований. У лиц женского пола ДГЭА и ДГЭАС секретируются преимущественно надпочечниками, соответственно, при НН наблюдается дефицит данных гормонов. Однако из-за отсутствия надежной доказательной базы коррекция андрогенодефицита у пациенток с НН, как правило, не проводится. В обзоре обсуждаются накопленные данные о физиологическом значении ДГЭА и ДГЭАС, их влиянии на различные патологические состояния, а также безопасность и эффективности назначения данных препаратов.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, андрогены, андрогенодефицит у женщин.

Для цитирования: Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М. Дефицит андрогенов у женщин с надпочечниковой недостаточностью. Дегидроэпиандростерон. Обзор литературы. Гинекология. 2018; 20 (4): 35–39. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.35-39

Review

Androgen deficiency in women with adrenal insufficiency. Dehydroepiandrosterone. Review

N.F.Nuralieva✉, M.Yu.Yukina, E.A.Troshina, N.M.Platonova

National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow,

ul. Dmitry Ulyanov, d. 11

✉dr.nuralievanf@yandex.ru

Abstract

It is known that adrenal insufficiency (AI) is a severe life-threatening disease due to the exceptional role of glucocorticoids and mineralocorticoids in the human body. At the same time, according to some reports, the deficit of androgens synthesized by the adrenal cortex (dehydroepiandrosterone – DHEA and dehydroepiandrosterone sulfate – DHEAS) is associated with an increased risk of death, including increased risk of adverse cardiovascular events, development of osteoporosis, diabetes mellitus and malignant neoplasms. The main source of DHEA and DHEAS in females are adrenal glands, so women with hypocorticism have significantly reduced (down to undetectable) levels of these hormones. However, due to lack of a reliable evidence and, accordingly, clinical recommendations, correction of androgen deficiency in patients with AI is usually not performed. The review discusses the accumulated data on the physiological significance of DHEA and DHEAS, their role in the development of various pathological conditions, as well as safety and efficacy of these drugs.

Key words: adrenal insufficiency, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, androgens, androgen deficiency in women.

For citation: Nuralieva N.F., Yukina M.Yu., Troshina E.A., Platonova N.M. Androgen deficiency in women with adrenal insufficiency. Dehydroepiandrosterone. Review. Gynecology. 2018; 20 (4): 35–39. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.35-39

Надпочечниковая недостаточность (НН) определяется неспособностью коры надпочечников произвести достаточное количество глюко- и минералокортикоидов и является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием вследствие исключительной роли этих гормонов в обеспечении жизнедеятельности организма, участия в энергетическом и водно-солевом гомеостазе. Различают первичную (1-НН), вторичную (2-НН) и третичную (3-НН) НН.

1-НН обусловлена поражением надпочечников вследствие аутоиммунной деструкции, инфекции (в частности, туберкулеза), аденолейкодистрофии, метастатического повреждения, адrenaлэктомии или других более редких причин. При 1-НН страдают как глюкокортикоидная, так и минералокортикоидная функции, поэтому заболевание отличается более тяжелым течением по сравнению с 2-НН и 3-НН. Распространенность 1-НН – 100–140 случаев на 1 млн населения [1, 2].

2-НН может быть врожденной и приобретенной. Развитие приобретенной 2-НН связано с повреждением клеток гипофиза на фоне хронического патологического процесса (макроаденомы, аутоиммунной деструкции) или вследствие хирургического или лучевого воздействия.

3-НН обусловлена снижением выработки кортикотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса, наиболее часто наблюдается при длительном экзогенном введении глюкокортикоидов. Распространенность 2-НН и 3-НН составляет 150–280 случаев на 1 млн населения [2].

Несмотря на оптимизированную глюкокортикоид- и минералокортикоидную терапию, у многих пациенток с НН сохраняются жалобы на выраженную слабость, снижение/отсутствие либидо, депрессию, тревожность, что оказывает негативное влияние на качество жизни и работоспособность. Предполагается, что данные симптомы обусловлены дефицитом андрогена дегидроэпиандростерона (ДГЭА) [1, 3, 4].

ДГЭА (5-андростен-3 β -ол-17-он) и его сульфатная форма (ДГЭА-сульфат – ДГЭАС) – стероидные гормоны, синтезируемые сетчатой зоной коры надпочечников [5]. У женщин ДГЭА также синтезируется в яичниках [5], но в незначительном количестве. В связи с этим при развитии у женщин НН (как 1-НН, так и 2-НН) имеет место значительное снижение уровня ДГЭА, вплоть до неопределяемого [6].

В настоящее время накоплены данные, свидетельствующие о синтезе ДГЭА/ДГЭАС de novo в головном мозге, что позволяет отнести эти гормоны к нейростероидам. Как известно, ДГЭАС является гидрофильной молекулой и не может поступать в головной мозг через гематоэнцефалический барьер. Однако локально синтезируемый ДГЭАС может выходить за пределы головного мозга в системный кровоток [5]. Вопрос о возможной частичной компенсации дефицита андрогенов у женщин с НН за счет локальной продукции ДГЭА/ДГЭАС в головном мозге остается открытым.

ДГЭА синтезируется из холестерина (рис. 1): первая реакция превращения холестерина в прегненолон катализируют

синтез интерлейкина (ИЛ)-6, который, предположительно, играет роль в развитии таких заболеваний, как ревматоидный артрит, остеопороз, атеросклероз, болезнь Альцгеймера. Показано, что у здоровых мужчин концентрации ДГЭА и ИЛ-6 имеют обратную корреляцию [7]. При назначении препарата ДГЭА женщинам в постменопаузе и пожилым мужчинам отмечено увеличение числа и активности естественных киллеров [3].

Примечательно, что ДГЭА/ДГЭАС уменьшают пролиферацию катехоламинпродуцирующих хромоафинных клеток мозгового вещества надпочечников, индуцированную ростовыми факторами. При этом эффект ДГЭА/ДГЭАС не опосредуется действием половых гормонов. В то же самое время другие исследователи обнаружили, что ДГЭА/ДГЭАС усиливают выброс катехоламинов из секреторных везикул клеток феохромоцитомы крыс [5].

Кроме того, продемонстрировано положительное влияние ДГЭА/ДГЭАС на костный обмен (стимуляция остеобластов), реологические свойства крови (уменьшение агрегации тромбоцитов) [11], функцию эндотелия (вазодилаторный эффект) [9]. ДГЭА ингибирует глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназу, которая при повышенной активности ассоциирована с развитием рака и атеросклероза [9].

Низкие сывороточные концентрации ДГЭА/ДГЭАС ассоциированы с увеличением риска сердечно-сосудистых событий [11, 12], остеопороза [12]. Кроме того, обнаружена связь дефицита ДГЭА с системной красной волчанкой [11], сахарным диабетом [3, 11], болезнью Альцгеймера [11] и некоторыми злокачественными новообразованиями [11, 12]. Необходимо отметить, что эффекты ДГЭА могут отличаться в зависимости от наличия патологических состояний, гормональных и метаболических изменений. В частности, у женщин пременопаузального возраста с риском рака молочной железы ассоциирован низкий уровень ДГЭА, в то время как в постменопаузальном возрасте с риском рака молочной железы ассоциирован высокий уровень ДГЭА [11].

Андрогены играют важную роль в фолликулогенезе и фертильности. В частности, под действием ДГЭА увеличивается экспрессия рецепторов к фолликулостимулирующему гормону, усиливается ответ на овариальную стимуляцию. ДГЭА предотвращает атрезию фолликулов, способствует росту преантральных фолликулов, подавляет апоптоз, улучшает овариальный резерв. Кроме того, данный гормон улучшает качество и зрелость ооцитов, оказывает положительное влияние на развитие эмбрионов [13].

Таким образом, снижение ДГЭА/ДГЭАС в процессе старения организма ассоциировано с целым рядом заболеваний. Предполагается, что восстановление концентрации ДГЭА до того уровня, который имеет место в молодом возрасте, может улучшить качество жизни или даже увеличить ее длительность [5].

В настоящее время доступно несколько лекарственных форм ДГЭА: для перорального применения (таблетки/капсулы), трансдермальные формы, вагинальные формы. Необходимо отметить, что пероральные и трансдермальные формы ДГЭА (в отличие от вагинальных суппозиторий) не зарегистрированы как лекарственные средства. При пероральном приеме большая часть ДГЭА превращается в клетках кишечника в ДГЭАС и в такой форме всасывается. Препарат имеет низкую биодоступность [11]. Вследствие длительного периода полужизни (более 20 ч [3]), ДГЭА в пероральной форме назначается однократно утром. При необходимости дальнейшего снижения дозы препарат можно принимать через день [9].

В качестве альтернативы рассматривается трансдермальная форма ДГЭА, которая имеет биодоступность 100% [11], так как в этом случае не происходит быстрой инактивации стероида в печени при его первом пассаже [14]. Зарегистрированный лекарственный препарат ДГЭА в форме вагинальных суппозиторий рекомендован женщинам с диспареунией в менопаузе.

У женщин экзогенный ДГЭА преимущественно конвертируется в андрогены [9] (происходит дозозависимое повышение тестостерона, дигидротестостерона), а также в эстрогены [15]. У мужчин ДГЭА конвертируется в эстрогены

(при нормальном эндогенном уровне андрогенов) или в андрогены (при низком уровне эндогенных андрогенов) [9]. С учетом этих данных лечение ДГЭА противопоказано у пациентов с гормонозависимыми опухолями, например с раком молочной железы [16].

В настоящее время отсутствует четкое определение андрогенного дефицита у женщин. Кроме того, до сих пор не ясно, приводит ли снижение продукции надпочечниками андрогенов к изменениям половой функции, настроения или другим нарушениям [15]. В рутинной клинической практике у пациенток с НН лечение дефицита ДГЭА, который не является жизнеугрожающим (в отличие от дефицита глюкокортикоидов и минералокортикоидов), чаще всего не проводится [3]. Ввиду отсутствия масштабных клинических исследований III фазы не разработан четкий алгоритм инициации и коррекции заместительной терапии ДГЭА, а назначение препаратов ДГЭА проводится в индивидуальном порядке [9].

Более того, существует противоречие между группой экспертов Эндокринного Общества (Endocrine Society) по терапии андрогенами у женщин и группой экспертов Эндокринного Общества по 1-НН. Так, эксперты по терапии андрогенами не рекомендуют рутинное назначение терапии ДГЭА пациенткам с НН в связи с ограниченными данными о безопасности и эффективности препарата [15]. В то же время эксперты по 1-НН рекомендуют проводить пробное лечение ДГЭА в дозе 25–50 мг (перорально) в течение 6 мес у женщин репродуктивного возраста со снижением/отсутствием либидо, депрессией, тревожностью, выраженной слабостью, несмотря на оптимизированную глюкокортикоид- и минералокортикоидную терапию [1]. В период лечения рекомендуют оценивать клинические симптомы (отражающие действие андрогенов) [1, 9] и контролировать ДГЭАС (забор крови следует проводить перед приемом препарата) [1]. Некоторые авторы также считают целесообразным исследование уровня других андрогенов [9]. Целью терапии является достижение среднего уровня референсного диапазона для репродуктивного периода. Если пациентка не сообщает о стойком положительном эффекте, лечение следует прекратить [1].

В подавляющем большинстве проведенных исследований [6, 12, 16–19] изучаются эффекты приема ДГЭА в дозе 50 мг/сут в течение 3–6 мес. Многие авторы отмечают восстановление уровней ДГЭА [12, 16], ДГЭАС [12, 16], андростендиона [16] и тестостерона [16] до нормальных значений, характерных для молодого возраста. В то же время более высокие дозы (100–200 мг в сутки), по мнению исследователей, являются супрафизиологическими [12].

Активно изучаются эффекты препарата ДГЭА на показатели углеводного и жирового обмена. Так, J.Christiansen и соавт. (на основании результатов эуликемического гиперинсулинемического клэмп-теста) не обнаружили изменений в чувствительности к инсулину после приема препарата в течение 9 дней [20]. Однако при обследовании тем же методом через 3 мес от начала приема препарата выявлено значительное улучшение чувствительности к инсулину [18].

Получены противоречивые данные о влиянии коррекции андрогенного дефицита на показатели липидного профиля. В частности, в исследованиях W.Arlt и соавт. (терапию ДГЭА получали женщины 23–59 лет в течение 4 мес [16]) и M.Srinivasan и соавт. (терапия ДГЭА проводилась женщинам 50,3±15,2 года в течение 3 мес [17]) выявлено статистически значимое снижение концентрации общего холестерина и ЛПВП, тогда как значимого изменения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов не обнаружено. P.Hunt и соавт. не выявили эффекта на липидный профиль при лечении ДГЭА в течение 3 мес (в исследование были включены как мужчины, так и женщины в возрасте 26–69 лет) [12]. Однако в исследовании K.Dhatriya и соавт. терапия ДГЭА в течение такого же периода времени привела к снижению общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов у женщин с НН в возрасте 50,2±2,87 года. Предполагается, что влияние на липидный обмен опосредовано изменением активности печеночной липазы [18].

Кроме того, неоднозначны результаты исследований в отношении влияния препарата ДГЭА на минеральную

плотность костной ткани. Так, P.Hunt и соавт. [12] не выявили разницы в минеральной плотности кости (МПК) шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника, а также изменений в уровне остеокальцина и костной щелочной фосфатазы в группе больных с 1-НН, получавших ДГЭА, и в группе больных, получавших плацебо. В аналогичном по длительности исследовании L.Greenlund и соавт. у пациенток с 1-НН в возрасте $50,25 \pm 15,9$ года также не выявили влияния приема препарата на МПК [6]. J.Christiansen и соавт. [19] в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании также не обнаружили эффекта приема ДГЭА пациентками 28–52 лет в течение 6 мес на МПК лучевой кости, шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. Однако более длительный прием (в течение 12 мес) препарата предупреждал снижение МПК в шейке бедренной кости (в исследовании принимали участие как мужчины, так и женщины) [21].

Ряд исследователей выявил увеличение мышечной массы через 6 [19, 20] и 12 [20] мес приема препарата. Однако большинство ученых не обнаружили влияния ДГЭА на массу тела [12, 18], содержание жировой ткани [6, 18, 19], а также на мышечную силу [19] и физическую выносливость [6]. Предполагается, что отрицательные результаты связаны с небольшой продолжительностью исследований [19].

G.Binder и соавт. провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффектов приема ДГЭА в дозе 25 мг в течение 12 мес пациентками 13–25 лет с 2-НН: выявлено увеличение лобкового оволосения в основной группе. Примечательно, что уровень тестостерона нормализовался только у одной больной, получавшей ДГЭА [4].

Также изучаются центральные эффекты препарата ДГЭА. В частности, в исследовании W.Arlt и соавт. прием ДГЭА значительно улучшал качество жизни, а также показатели тревоги и депрессии. У пациенток, принимавших препарат, участились мысли о сексе, увеличилось сексуальное удовлетворение (как в психическом, так и в физическом аспекте) [16]. В исследовании G.Binder и соавт. также выявлено улучшение психометрических показателей (оценивались уровни депрессии и психологического дистресса) на фоне приема препарата [4]. P.Hunt и соавт. выявили повышение самооценки и значительное улучшение настроения пациентов, принимавших ДГЭА. Однако не получено данных о положительном влиянии на вербальную и пространственную память, а также на половую функцию [12]. E.Gurnell и соавт. [21] выявили значительное улучшение эмоционального компонента здоровья в соответствии с опросником качества жизни (SF-36). Однако влияния на чувство усталости, когнитивную и сексуальную функцию не обнаружено. В исследовании Libe и соавт. (20 мужчин и женщин с НН принимали ДГЭА в течение 4 мес) эффект препарата на субъективную оценку здоровья и сексуальность также не подтвердился [9]. Систематический обзор и метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по оценке эффектов ДГЭА в дозе от 20 мг у женщин с 1-НН и 2-НН на качество жизни и депрессию выявил небольшое, но статистически значимое преимущество препарата по сравнению с плацебо. Однако статистически значимой разницы в отношении уровня тревоги и сексуальной функции не обнаружено [22]. Необходимо подчеркнуть, что значительное улучшение качества жизни отмечалось только через 3–4 мес после начала приема препарата, в то время как в краткосрочном периоде (через 1 мес) такого эффекта не было [11, 16].

К дополнительным эффектам ДГЭА относится нормализация числа Т-регуляторных клеток при 1-НН (через 12 мес после начала приема препарата) [9].

Серьезных побочных эффектов при приеме препарата ДГЭА не зафиксировано. Исследователи наиболее часто отмечали транзиторные умеренные дерматологические проявления: акне, зуд кожи головы, увеличение апокринного пота и запаха, гирсутизм, повышенную сальность кожи [3, 16, 22]. У одной из пациенток на фоне приема препарата в дозе 50 мг/сут отмечалось выпадение волос на голове. При уменьшении дозы ДГЭА до 50 мг через день выпадение волос прекратилось [16]. E.Gurnell и соавт. отмечают более частое развитие побочных эффектов у пожилых женщин, в связи с чем,

предположительно, в этой группе пациенток целесообразно назначение более низкой дозы препарата [3].

В 52-недельном исследовании, оценивающем безопасность вагинальных суппозиториев с ДГЭА, у 11 пациенток получены патологические цитологические мазки, в том числе диагностирован один случай плоскоклеточного внутриэпителиального поражения низкой степени [23].

Суммируя вышесказанное, необходимо отметить значительную индивидуальную вариабельность эффектов ДГЭА у разных пациентов [9], в связи с чем необходимость назначения заместительной терапии остается предметом дискуссий. По нашему мнению, противоречивые результаты проведенных исследований связаны с небольшим числом участников (за исключением исследования E.Gurnell и соавт.), а также тем, что авторами не учитывались наличие и степень компенсации сопутствующих заболеваний и состояний, которые могут имитировать под андрогенный дефицит. Кроме того, в большинстве представленных работ интерпретация полученных результатов проводилась без разделения участников на возрастные группы. Отсутствуют данные о долгосрочной безопасности препарата. В частности, нет многоцентровых рандомизированных клинических исследований с достаточной выборкой по безопасности ДГЭА в отношении рака молочной железы и эндометрия, сердечно-сосудистых событий [15]. В вышеупомянутых исследованиях не оценивался дозозависимый эффект и не сравнивались безопасность и эффективность разных лекарственных форм ДГЭА. Также не изучены эффективность и безопасность терапии в особых клинических ситуациях: в постменопаузе и при аутоиммунном полиэндокринном синдроме.

Таким образом, проблема коррекции андрогенного дефицита у женщин при 1-НН изучена недостаточно и является актуальной для современной медицины: число проведенных исследований крайне мало, а полученные неоднозначные результаты нельзя считать достоверными. На современном этапе необходимо проведение исследований, комплексно оценивающего все аспекты лечения: эффективность, безопасность (в том числе долгосрочную) и дозозависимый эффект на разных возрастных когортах пациенток, а также при применении разных лекарственных форм препарата.

Выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-75-30035).

Литература/References

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (2): 364–89. DOI: 10.1210/jc.2015-1710
2. Юкина МЮ, Трошина ЕА, Платонова НМ, Бельцевич ДГ. Надпочечниковая недостаточность. В кн.: Сборник методических рекомендаций. Под ред. чл.-кор. РАН ЕАТрошиной. М.; Тверь: Триада, 2017. / Yukina M.Yu., Troshina E.A., Platonova N.M., Belcevic D.G. Nadpochечnikovaya nedostatochnost'. V kn.: Sbornik metodicheskikh rekomendatsij. Pod red. chl.-kor. RAN EA.Troshinoj. M.; Tver': Triada, 2017. [in Russian]
3. Hughes IA, Chatterjee VK. Adrenarche and Adrenopause. Ed. 7. Elsevier, 2016. DOI: 10.1016/B978-0-323-18907-1.00105-0
4. Binder G, Weber S, Elbrismann M et al. Effects of dehydroepiandrosterone therapy on pubic hair growth and psychological well-being in adolescent girls and young women with central adrenal insufficiency: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (4): 1182–90. DOI:10.1210/jc.2008-1982
5. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI et al. Neurobiological and Neuropsychiatric Effects of Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA Sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol* 2009; 30 (1): 65–91. DOI:10.1016/j.yfrne.2008.11.002
6. Bhatariya K, Greenlund L. DHEA replacement in hypoadrenal women: investigation on protein anabolism and skeletal muscle function. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (11): 1218–25.
7. Young DG, Skibinski G, Mason JI et al. The influence of age and gender on serum dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), IL-6, IL-6 soluble receptor (IL-6 sR) and transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1) levels in normal healthy blood donors. *Clin Exp Immunol* 1999; 117 (3): 476–81. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1999.01003.x

8. Stárka L, Rácz B, Šrámková M et al. Daily Profiles of Dehydroepiandrosterone and Its Hydroxylated Metabolites with Respect to Food Intake. *Prague Med Rep* 2015; 116 (1): 40–8. DOI: 10.14712/23362936201544
9. Lang K, Burger-Stritt S, Habner S. Is DHEA replacement beneficial in chronic adrenal failure? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29 (1): 25–32. DOI: 10.1016/j.beem.2014.09.007
10. Lin L T, Tsui KH, Wang PH et al. Clinical application of dehydroepiandrosterone in reproduction: A review of the evidence. *J Chinese Med Assoc* 2015; 78 (8): 446–53. DOI: 10.1016/j.jcma.2014.12.008
11. Olech E, Merrill JT. DHEA supplementation: The claims in perspective. *Cleve Clin J Med* 2005; 72 (11): 965–84. DOI: 10.3949/ccjm.72.11.965
12. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA et al. Improvement in Mood and Fatigue after Dehydroepiandrosterone Replacement in Addison's Disease in a Randomized, Double Blind Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (12): 4650–6. DOI: 10.1210/jcem.85.12.7022
13. Tsui KH, Lin L T, Chang R et al. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on women with poor ovarian response: A preliminary report and review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54 (2): 131–6. DOI: 10.1016/j.tjog.2014.07.007
14. Гончаров Н.П., Кацця Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). *Андрология и генитальная хирургия*. 2015; 1: 13–22. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-13-22 / Goncharov N.P., Kaciya G.V. Degidroeppiandrosteron: biosintez, metabolism, biologicheskoe dejstvie i klinicheskoe primeneniye (analiticheskij obzor). *Andrologiya i genital'naya birurgiya*. 2015; 1: 13–22. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-13-22 [in Russian]
15. Wierman ME, Arlt W, Basson R et al. Androgen Therapy in Women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (10): 3489–510. DOI: 10.1210/jc.2014-2260
16. England TN. Dehydroepiandrosterone Replacement in Women With Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341 (14): 1013–20.
17. Srinivasan M, Irving BA, Dhatariya K et al. Effect of Dehydroepiandrosterone Replacement on Lipoprotein Profile in Hypoadrenal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (3): 761–4. DOI: 10.1210/jc.2008-1774
18. Dhatariya K, Bigelow ML, Nair KS. Effect of Dehydroepiandrosterone Replacement on Insulin Sensitivity and Lipids in Hypoadrenal Women. *Diabetes* 2005; 54 (3): 765–9. <https://doi.org/10.2337/diabetes.543.765>
19. Christiansen JJ, Bruun JM, Christiansen JS et al. Long-term DHEA substitution in female adrenocortical failure, body composition, muscle function, and bone metabolism: A randomized trial. *Eur J Endocrinol* 2011; 165 (2): 293–300. DOI: 10.1530/EJE-11-0289
20. Christiansen JJ, Gravholt CH, Fisker S et al. Very short term dehydroepiandrosterone treatment in female adrenal failure: impact on carbohydrate, lipid and protein metabolism. *Eur J Endocrinol* 2005; 152 (1): 77–85. DOI: 10.1530/eje.1.01810
21. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE et al. Long-Term DHEA Replacement in Primary Adrenal Insufficiency: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (2): 400–9. DOI: 10.1210/jc.2007-1134
22. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials of DHEA Treatment Effects on Quality of Life in Women with Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (10): 3676–81. DOI: 10.1210/jc.2009-0672
23. Bouchard C, Labrie F, Derogatis L et al. VVA Prasterone Group. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on the female sexual function in postmenopausal women: ERC-230 open-label study. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2016; 25 (3): 181–90. DOI: 10.1515/bmbci-2015-0044

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: dr.nuralievanf@yandex.ru

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kuronova@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: doc-platonova@inbox.ru

Менопаузальная гормональная терапия и риски сердечно-сосудистых заболеваний: современный взгляд

И.А.Иловайская✉

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского».

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2;

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова»

Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1

✉irena.ilov@yandex.ru

Эстрогены оказывают многофакторное протективное влияние на различные компоненты сердечно-сосудистой системы, и постменопауза у женщин ассоциирована с повышением частоты сердечно-сосудистых заболеваний. Прием менопаузальной гормональной терапии способствует снижению риска кардиоваскулярных событий, но предполагаемая польза существенно перевешивает риски в тех случаях, когда женщины начинают лечение не позже чем в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы. Исследования показали, что комбинация эстрадиола и дроспиренона является эффективной и безопасной с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Антиандрогенный эффект дроспиренона оказывает дополнительные метаболические эффекты, которые могут быть предпочтительными у определенных групп пациенток в постменопаузе.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, постменопауза, менопаузальная гормональная терапия, дроспиренон.

Для цитирования: Иловайская И.А. Менопаузальная гормональная терапия и риски сердечно-сосудистых заболеваний: современный взгляд. Гинекология. 2018; 20 (4): 40–43. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.40-43

Review

Menopausal hormone treatments and risk of cardiovascular diseases: modern view

I.A.Ilovayskaya✉

M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2;

A.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

✉irena.ilov@yandex.ru

Abstract

Estrogens have a multifactorial protective effect on various components of the cardiovascular system, and postmenopause in women is associated with an increased incidence of cardiovascular disease. Admission of menopausal hormone therapy helps to reduce the risk of cardiovascular events, but the perceived benefit far outweighs the risks in cases where women begin treatment no later than at the age of 60 or 10 years after menopause. Studies have shown that the combination of estradiol and drospirenone is effective and safe in terms of preventing cardiovascular diseases. The antiandrogenic effect of drospirenone has additional metabolic effects that may be preferable in certain groups of postmenopausal patients.

Key words: cardiovascular diseases, postmenopause, menopausal hormone therapy, drospirenone.

For citation: Ilovayskaya I.A. Menopausal hormone treatments and risk of cardiovascular diseases: modern view. Gynecology. 2018; 20 (4): 40–43. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.40-43

Введение

Менопауза – это последняя менструация в жизни женщины, обусловленная функцией ее собственной репродуктивной системы [1–3]. Это событие знаменует собой прекращение работы репродуктивной системы, которое сопровождается изменением концентраций как гипоталамо-гипофизарных гормонов, так и периферических половых стероидов. Период гормональной перестройки начинается за 3–6 лет до менопаузы и продолжается еще 8–10 лет после нее [4, 5]. Это время критических перемен для самочувствия женщины, так как эстрогены обладают многими протективными свойствами в отношении разнообразных органов и систем, среди которых не только урогенитальный тракт, но и опорно-двигательный аппарат, кожные покровы и соединительная ткань, центральная, вегетативная нервная и сердечно-сосудистая система. Так как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин смертности женщин в возрасте 55 лет и старше [6, 7], влияние менопаузы на эту систему представляется особенно интересным.

Биологические свойства эстрогенов, позволяющие снижать кардиоваскулярные риски, включают влияние на тонус периферических сосудов и обмен липидов (см. таблицу).

В условиях гипоестрогенемии инициируется повышение атерогенных свойств крови за счет изменений липидного

спектра крови, увеличение резистентности периферических сосудов, снижается ударный и минутный объемы, а также амплитуда пульсации подкожных артериол, что клинически проявляется ростом частоты ССЗ [8–10].

Эстрогены контролируют массу жировой ткани в организме и ее распределение, а также влияют на адипоциты, предотвращая ожирение. Даже при сравнимом индексе массы тела содержание общей жировой ткани и висцерального жира больше у женщин в постменопаузе по сравнению с пациентками того же возраста, не прекратившими менструировать [11, 12]. В ранней постменопаузе на 60% повышается риск формирования метаболического синдрома, следствием которого также является повышение кардиоваскулярных рисков [13].

Понимание патогенетических механизмов действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему позволяет объяснить многочисленные данные о том, что постменопауза без применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) ассоциирована с повышением частоты ССЗ. И, наоборот, логично объяснить многочисленные данные о снижении частоты неблагоприятных кардиоваскулярных событий на фоне применения МГТ.

Общие подходы к назначению МГТ и оптимальное время старта

Как и у любого вида лечения, у МГТ есть свои показания и противопоказания, оптимальное время назначения, а

Протективные кардиоваскулярные эффекты эстрогенов	
Влияние на тонус периферических сосудов	Влияние на обмен липидов
Подавление активности ферментов превращения ангиотензина I в ангиотензин II Снижение секреции эндотелина-1 и снижение чувствительности к нему Повышение уровня оксида азота	Повышение клиренса липопротеинов низкой плотности Снижение активности окисления липопротеинов высокой плотности Ускорение процесса превращения холестерина в желчные кислоты Подавление активности печеночной липазы, участвующей в синтезе атерогенных фракций крови

также особенности выбора препаратов для достижения наилучшего терапевтического эффекта.

Главными показаниями для назначения МГТ с современными позиций являются [1, 2]:

- вазомоторные и психоэмоциональные нарушения;
- симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение остеопороза;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием (включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти);
- ранняя и преждевременная менопауза;
- овариэктомия (особенно билатеральная).

Хотелось бы подчеркнуть, что, по данным ряда исследований, тяжесть вазомоторных климактерических симптомов прямо коррелировала с риском ССЗ, а также инфаркта и общей смертности [14–17]. Поэтому климактерический синдром среднетяжелого или тяжелого течения можно рассматривать как предиктор повышения кардиоваскулярного риска.

Противопоказания для назначения МГТ включают [1, 2]:

- кровотечения из половых путей неясного генеза (в настоящее время);
- рак эндометрия (в настоящее время);
- рак молочной железы (в том числе и в анамнезе);
- острый гепатит, опухоли печени (в настоящее время);
- острый тромбоз глубоких вен или острую тромбоэмболию (в настоящее время);
- аллергию к компонентам МГТ;
- кожную порфирию;
- менингиому (для гестагенов).

МГТ является наиболее эффективным средством для купирования менопаузальных вазомоторных симптомов, лечения и профилактики постменопаузального остеопороза, поддержания физиологического состояния урогенитального тракта, поддержания активного функционального состояния центральной нервной системы, однако предполагаемая польза МГТ существенно перевешивает риски для женщин с симптомами менопаузы, начавшими прием МГТ в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы [1–3].

Последние данные и пересмотр предыдущих исследований показали, что потенциальное благотворное влияние МГТ на сердечно-сосудистую систему гораздо больше, а риски значительно меньше в тех случаях, когда прием МГТ инициируется уже в первые годы после менопаузы [1–3, 18–20]. В ходе открытого рандомизированного контролируемого исследования у женщин, начавших прием МГТ в ранней постменопаузе и продолжавших его в течение 10 лет, отмечалось значимое снижение риска общей смертности, сердечной недостаточности или инфаркта миокарда без какого-либо повышения риска онкологических заболеваний (включая рак молочной железы), венозной тромбоэмболии и инсульта [18]. В течение 6 лет наблюдения после прекращения МГТ сохранялись более низкая частота общей смертности и важных сердечно-сосудистых событий по сравнению с женщинами, никогда не применявшими МГТ [18].

На фоне МГТ замедляется развитие атеросклероза и артериальной гипертензии, снижается частота формирования других факторов кардиоваскулярных заболеваний, таких как менопаузальный метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа, а также снижается риск развития деменции (в том числе за счет улучшения кровоснабжения головного мозга) [18–21]. Но, если в условиях длительной (более 8–10 лет) гипоестрогемии эти процессы уже запущены и патологические симптомокомплексы сформированы, МГТ

не обеспечит их обратное развитие. Более того, при позднем старте МГТ, т.е. в возрасте после 60 лет, в период более 10 лет после менопаузы, отмечается повышение частоты сердечно-сосудистых событий и риска деменции на фоне лечения [19, 20]. Таким образом, возраст пациентки и время, прошедшее после менопаузы, – ключевые факторы для оптимального назначения МГТ, что задокументировано в российских и международных клинических рекомендациях [1–3].

Выбор вида МГТ с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности

Следующим значительным моментом является выбор компонентов МГТ, это имеет важное значение для минимизации побочных эффектов [1, 2]. С приемом некоторых видов МГТ ассоциировано повышение коагуляционных свойств крови, что может приводить к повышению частоты венозных и артериальных тромбозов [22–24]. Сравнивая различные виды пероральных эстрогенов, используемых в качестве компонентов МГТ – конъюгированные конские эстрогены (ККЭ) и 17β-эстрадиол, можно сделать вывод о предпочтении последнего [23, 24]. У женщин в пременопаузе 17β-эстрадиол считается главным метаболически активным эстрогеном, и поэтому логично предположить, что его использование будет наиболее физиологично для женского организма. Пероральный прием 17β-эстрадиола сопровождается некоторым увеличением коагуляционного потенциала крови [22], что в отсутствие дополнительных факторов риска (ожирения, курения, генетической предрасположенности и т.д.) обычно не сопровождается клинически значимыми событиями. При приеме ККЭ более выражено повышение протромботических свойств крови по сравнению с приемом эстрадиола [23, 24]. Клинически это проявляется более высоким риском венозного тромбоза и, возможно, инфаркта миокарда по сравнению с использованием 17β-эстрадиола [24]. Исторически сложилось так, что ККЭ появились первыми во врачебном арсенале, однако при доступности 17β-эстрадиола, безусловно, ККЭ отходят на второй план.

Прогестагенный компонент также может влиять на систему гемостаза, усиливая или минимизируя риски МГТ. В исследовании ESTHER было показано, что микронизированный прогестерон и производные прегна характеризуются отсутствием влияния на систему гемостаза, что делает их применение более безопасным по сравнению с производными нор-прегнанового ряда [22]. В этом исследовании не был отмечен гестагенный препарат дроспиренон, который является производным спиронолактона [25]. Однако по данным крупного европейского контролируемого проспективного неинтервенционного исследования с активным наблюдением EURAS-HRT с участием более 30 тыс. женщин на фоне использования МГТ с дроспиреноном (препарата Анжелик®) отмечалось существенное снижение частоты артериальных тромбозов и отсутствие повышения частоты венозных тромбозов по сравнению с другими видами МГТ, включенными в исследование [26]. Частота серьезных неблагоприятных событий была статистически значимо ниже на фоне применения МГТ дроспиреноном по сравнению с другими видами МГТ даже после коррекции по возрасту, индексу массы тела, семейному анамнезу венозных и артериальных тромбозов, региону, статусу пользователя, диабету, курению, гипертензии, что свидетельствует в пользу отсутствия клинически значимого эффекта на систему гемостаза [26]. Дроспиренон также обладает положительным влиянием на эндотелиальную функцию у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе [27].

У дроспиренона есть ряд дополнительных свойств, которые могут усиливать его положительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Как уже было сказано, он является производным спиронолактона и также оказывает антиальдостероновое (антиминералокортикоидное) действие [25, 28]. Блокада минералокортикоидных рецепторов препятствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, благодаря чему на фоне применения эстрадиола и дроспиренона отмечается снижение систолического и диастолического артериального давления [26]. Пациенткам, получавшим Анжелик®, реже требовалась антигипертензивная терапия по сравнению с пациентками, получавшими другую непрерывную комбинированную МГТ [26, 31]. Кроме того, минералокортикоидные рецепторы присутствуют на клетках жировой ткани разной степени дифференцировки и контролируют превращение преадипоцита в адипоцит [29, 30]. На фоне применения МГТ с дроспиреноном наблюдается статистически значимое снижение массы тела с уменьшением количества висцерального жира, и в рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании было продемонстрировано, что этот эффект прямо коррелирует с дозировкой дроспиренона при одинаковой дозе эстрадиола [31].

Еще одним свойством дроспиренона является антиандрогенный эффект. Андрогены, как и эстрогены, обладают многочисленными благоприятными эффектами на женский организм. Сейчас в мировом научном сообществе активно обсуждается вопрос поддержания оптимального баланса андрогенов в период пери- и постменопаузы. С возрастом физиологические уровни овариальных и надпочечниковых андрогенов снижаются [32, 34–37]. В то же время более высокие уровни андрогенов и низкие концентрации глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), ассоциированы с повышением инсулинорезистентности и более высокой частотой нарушений жирового и углеводного обмена, ускорением развития атеросклероза и неблагоприятными изменениями факторов сердечно-сосудистых заболеваний [38–42]. Согласно результатам исследования Women's Health Study (WHS), у не принимающих МГТ женщин в постменопаузе с уровнем ГСПГ в нижней квантили значений относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний составил 2,25 (95% доверительный интервал, 1,03–4,91) после коррекции по возрасту, курению, использованию аспирина, семейному анамнезу инфарктов миокарда и физической активности [38]. Есть данные продольных исследований, что выраженность метаболических нарушений обратно коррелирует с концентрацией ГСПГ и не зависит от содержания эндогенных эстрогенов и/или андрогенов [42]. Но, с другой стороны, прием пероральных эстрогенов и гестагенов повышает уровень ГСПГ, поэтому прямо или опосредованно прием МГТ влияет на эти параметры.

Биохимические/гормональные критерии или оптимальные референсные значения для показателей тестостерона, ГСПГ и дегидроэпиандростерона-сульфата в постменопаузе не разработаны, клинические маркеры андрогенной недостаточности достаточно неспецифичны. Поэтому решение о необходимости антиандрогенного эффекта в составе МГТ для конкретной пациентки принимается эмпирически. Назначение комбинации эстрадиола и дроспиренона не показано женщинам с уже имеющейся гипоандрогемией, к этой группе относятся пациентки с овариэктомией в анамнезе (особенно билатеральной), первичной надпочечниковой недостаточностью, гипопитуитаризмом [44–46]. Напротив, у пациенток с гиперандрогемией в репродуктивном периоде повышение уровня тестостерона и низкие уровни ГСПГ сохраняются в пери- и постменопаузе [47, 48]. Наличие гестагена с антиандрогенным эффектом существенно расширяет возможности МГТ, в том числе у пациенток с синдромом поликистозных яичников, неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников, идиопатической гиперандрогемией.

Заключение

Эстрогены оказывают непосредственное и опосредованное влияние на различные компоненты сердечно-сосуди-

стой системы через геномные и негеномные эффекты. Снижение уровня эстрогенов в постменопаузе сопровождается липидными нарушениями и эндотелиальной дисфункцией, ускорением процессов атеросклероза, что клинически проявляется увеличением частоты ССЗ. Назначение МГТ в пери- и постменопаузе положительно влияет на многие звенья патогенеза ССЗ, однако предполагаемая польза существенно перевешивает риски в тех случаях, когда женщины начинают прием МГТ максимально близко к моменту прекращения менструаций; но не позже чем в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет после менопаузы. Исследования показали, что комбинация эстрадиола и дроспиренона демонстрирует благоприятный с точки зрения профилактики ССЗ профиль эффективности и безопасности. Антиандрогенный эффект дроспиренона оказывает дополнительные метаболические эффекты, которые могут быть предпочтительными у определенных групп пациенток в постменопаузе.

Литература/References

1. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте (клинические рекомендации Минздрава России), 2015. / *Menopauzalnaya gormonoterapiya i sobranenie zdorov'ya zhenshin v zrelom vozraste (klinicheskie rekomendacii Minzdrava Rossii)*, 2015. [in Russian]
2. Baber RJ, Panay N, Fenton A the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–50.
3. Santen RJ, Alred DC, Ardoin SP et al. Endocrine Society: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (7 Suppl. 1): s1–s66. DOI: 10.1210/jc.2009-2509
4. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. STRAW+10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012; 15 (2): 105–14. DOI: 10.3109/13697137.2011.650656
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril* 2012; 97 (4): 843–51. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.01.128
6. Yoon PW, Bastian B, Anderson RN et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Potentially preventable deaths from the five leading causes of death – United States, 2008–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63 (17): 369–74.
7. Кваша ЕА, Харьков ТЛ, Юмагузин ВВ. Смертность от внешних причин в России за полвека. Демографическое обозрение. 2014; 1 (4): 68–95. / *Kvasba EA, Harkova TL, Yumaguzin VV. Smernost ot vnesbni pričin v Rossii za polveka. Demograficheskoe obozrenie. 2014; 1 (4): 68–95. [in Russian]*
8. Nicholson CJ, Sweeney M, Robson SC, Taggart MJ. Estrogenic vascular effects are diminished by chronological aging. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 12153. DOI: 10.1038/s41598-017-12153-5
9. Masood DE, Roach EC, Beauregard KG, Khalil RA. Impact of sex hormone metabolism on the vascular effects of menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Curr Drug Metab* 2010; 11 (8): 693–714.
10. Иловайская ИА. Кардиоваскулярные аспекты действия половых гормонов и их клиническое значение в постменопаузе. Гинекология. 2012; 14 (4): 68–71. / *Ilovayskaya IA. Kardiovaskulyarnye aspekty dejstviya polovyb gormonov i ih klinicheskoe znachenie v postmenopauze. Gynecology. 2012; 14 (4): 68–71. [in Russian]*
11. Abdounour J, Doucet E, Brochu M et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012; 19 (7): 760–7.
12. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P et al. Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012; 15 (5): 419–29. DOI: 10.3109/13697137.2012.707385
13. Cho GJ, Lee JH, Park HT et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause* 2008; 15 (3): 524–9.
14. Cagnacci A, Cannolella M, Palma F et al. Menopausal symptoms and risk factors for cardiovascular disease in postmenopause. *Climacteric* 2012; 15 (2): 157–62.
15. Szmulowicz ED, Manson JE, Rossouw JE et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause* 2011; 18 (6): 603–10.

16. Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011; 18 (2): 146–51.
17. Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk. *Climacteric* 2011; 14 (5): 535–6. DOI: 10.3109/13697137.2011.599058
18. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. *BMJ* 2012; 345: 6409.
19. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D et al. Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. *Menopause* 2015; 22 (4): 391–401. DOI: 10.1097/GME.0000000000000343
20. Hodis HN, Mack WJ. The "window of opportunity": the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res* 2011; 1379: 244–52. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.10.076
21. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 389 (1–2): 7–12. DOI: 10.1016/j.mce.2014.01.020
22. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115 (7): 840–5.
23. Smith NL, Blondon M, Wiggins KL et al. Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (1): 25–31.
24. Blondon M, van Hylckama Vlieg A, Wiggins KL et al. Differential associations of oral estradiol and conjugated equine estrogen with hemostatic biomarkers. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (6): 879–86. DOI: 10.1111/jth.12560
25. Schindler AE. The "newer" progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142: 48–51. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.12.003
26. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric* 2016; 19 (4): 349–56. DOI: 10.1080/13697137.2016.1183624
27. De Franciscis P, Mainini G, Labriola D et al. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on metabolism and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40 (2): 233–5.
28. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008; 61 (1–2): 171–80.
29. Caprio M, Zennaro MC, Fève B et al. Potential role of progestogens in the control of adipose tissue and salt sensitivity via interaction with the mineralocorticoid receptor. *Climacteric* 2008; 11 (3): 258–64. DOI: 10.1080/13697130802162608
30. Ronconi V, Turchi F, Appolloni G et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor and the metabolic syndrome: role of the mineralocorticoid receptor antagonists. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10 (2): 238–46.
31. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716–27.
32. Bell RJ, Davison SL, Papalia MA et al. Endogenous androgen levels and cardiovascular risk profile in women across the adult life span. *Menopause* 2007; 14 (4): 630–8.
33. Kim C, Harlow SD, Zheng H et al. Changes in androstenedione, dehydroepiandrosterone, testosterone, estradiol, and estrone over the menopausal transition. *Womens Midlife Health* 2017; 3. DOI: 10.1186/s40695-017-0028-4
34. Simon JA, Davis SR, Altbef SE et al. Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018; 1–13. DOI: 10.1080/13697137.2018.1482647
35. Wäblin-Jacobsen S, Kristensen E, Pedersen AT et al. Androgens and Psychosocial Factors Related to Sexual Dysfunctions in Premenopausal Women: 2016 ISSM Female Sexual Dysfunction Prize. *J Sex Med* 2017; 14 (3): 366–79. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.12.237
36. Parish SJ, Hahn SR. Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Review of Epidemiology, Biopsychology, Diagnosis, and Treatment. *Sex Med Rev* 2016; 4 (2): 103–20. DOI: 10.1016/j.jsxm.2015.11.009
37. Jiménez MC, Sun Q, Schürks M et al. Low dehydroepiandrosterone sulfate is associated with increased risk of ischemic stroke among women. *Stroke* 2013; 44 (7): 1784–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000485
38. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 2003; 108: 1688–93.
39. Christodoulakos G, Lambrinoudaki I, Panoulis C et al. Serum androgen levels and insulin resistance in postmenopausal women: association with hormone therapy, tibolone and raloxifene. *Maturitas* 2005; 50 (4): 321–30.
40. Weinberg ME, Manson JE, Buring JE et al. Low sex hormone-binding globulin is associated with the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism* 2006; 55: 1473–80.
41. Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA et al. SWAN Investigators. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation* 2005; 111: 1242–9.
42. Brand JS, van der Schoot Y. Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women. *Int J Impot Res* 2010; 22 (2): 91–104. DOI: 10.1038/ijir.2009.64
43. Davis SR, Robinson PJ, Mouferege A, Bell RJ. The contribution of SHBG to the variation in HOMA-IR is not dependent on endogenous oestrogen or androgen levels in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77 (4): 541–7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04301.x
44. Janse F, Tanabatake SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18 (4): 405–19. DOI: 10.1093/humupd/dms013
45. Zang H, Davis SR. Androgen replacement therapy in androgen-deficient women with hypopituitarism. *Drugs* 2008; 68 (15): 2085–93.
46. Wierman ME, Arlt W, Basson R et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (10): 3489–510. DOI: 10.1210/jc.2014-2260
47. Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen K, Dablgren E. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 2178–85. DOI: 10.1210/jc.2010-2959
48. Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G et al. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (3): 623–31. DOI: 10.1210/jc.2010-0130

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Иловайская Ирэна Адольфовна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»; доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.Н.Евдокимова». E-mail: irena.ilogv@yandex.ru

Прегравидарная подготовка как основной метод профилактики неразвивающейся беременности

Л.В.Ткаченко[✉], Т.И.Костенко, Т.В.Складановская, Е.А.Хомич

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

[✉]tkachenko.fuv@mail.ru

У женщин с неразвивающейся беременностью (НБ) в анамнезе прегравидарная подготовка является основным звеном в профилактике ранних репродуктивных потерь. Обследование вне беременности, выявление причин остановки предыдущей гестации, соблюдение врачебных рекомендаций в программе подготовки к зачатию и имплантации – обязательный этап ведения пациенток, перенесших НБ. Периконцепционная профилактика эффективна только при ее начале за 3 мес до зачатия и в ранние сроки развития эмбриона и плода (до 12 нед). Целью проводимого исследования стало усовершенствование профилактических мероприятий на основе выявленных патогенетических механизмов возникновения замершей беременности.

Цель – усовершенствовать особенности прегравидарной подготовки у беременных с НБ в анамнезе на основе выявленных патогенетических механизмов возникновения данной патологии, ее взаимосвязи с фолатным дефицитом.

Материалы и методы. Исследование проводилось в несколько этапов. На I этапе ретроспективно на основании анализа 90 историй болезни зафиксированы предполагаемые факторы риска. На II этапе проводилось выявление достоверных факторов риска и разработка клинико-анамнестических алгоритмов прогнозирования НБ (в 2 группах: основная – 90 беременных с замершей беременностью, контроля – 30 беременных с нормально протекающей беременностью). В группах риска возникновения замершей беременности были предложены методы профилактики данной патологии. Одним из них являлось применение фолатов, а именно витаминно-минерального комплекса до и после зачатия.

Результаты. На основании проведенных исследований подтвержден мультифакторный генез НБ и выявлены основные этиологические факторы возникновения данной патологии. Замирание беременности при аномальном кариотипе происходит достоверно ранее ($6,2 \pm 0,8$ нед), чем при нормальном кариотипе ($8,7 \pm 1,2$ нед). Была установлена корреляционная связь между частотой развития хромосомных аномалий в абортном материале при НБ и уровнем гипергомоцистеинемии с MTHFR677TT гетерогенного или гомозиготного носительства, коэффициент корреляции Спирмена равнялся 0,84 – прямая корреляционная связь. В результате проведенного исследования одним из методов прегравидарной подготовки предложено применение фолатов в виде витаминно-минерального комплекса за 16 нед до зачатия и 12 нед после.

Заключение. Выявлена высокая частота MTHFR677TT гетерогенного или гомозиготного носительства у женщин с НБ. Применение фолатов в витаминно-минеральном комплексе может являться одним из наиболее эффективных методов в профилактике ранних репродуктивных потерь.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, кариотип, инверсия, дупликация, анеуплоидия, гомотестин, MTHFR 677TT, гипергомоцистеинемия.

Для цитирования: Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Складановская Т.В., Хомич Е.А. Прегравидарная подготовка как основной метод профилактики неразвивающейся беременности. Гинекология. 2018; 20 (4): 45–47. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.45-47

Article

Pregravid preparation as the main method of preventing undeveloped pregnancy

L.V.Tkachenko[✉], T.I.Kostenko, T.V.Skladanovskaya, E.A.Khomich

Volgograd State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh bortsov, d. 1

[✉]tkachenko.fuv@mail.ru

Abstract

How to make a pregravid women with the stood pregnancy in the anamnesis is the key to success in the fight against miscarriage. The testing outside of pregnancy, the identification of reasons for stopping a previous gestation, adherence to medical recommendations in the programme of preparation for future conception and implantation is a required step in the management of women who have had non-developing pregnancy. Periconceptional prevention is effective only at its beginning 3 months before conception and in the early stages of development of the embryo and fetus (12 weeks). The purpose of the study was improvement profilakticheskikh activities based on identified pathogenetic mechanisms of occurrence of missed abortion.

Aim of the study: to perfect the features of pregravid preparation for pregnant with undeveloping pregnancy in anamnesis on the basis of the educed nosotropic mechanisms of origin of this pathology, her intercommunication with a folats deficit.

Materials and methods. Research was conducted in a few stages. On the first stage retrospectively on the basis of analysis 90 hospital charts are educed the supposed risk factors. On the second stage the exposure of reliable risk and development of algorithms of prognostication of undeveloping pregnancy (factors was conducted in 2 groups – basic (90 pregnant with stopping beating pregnancy) and control (30 pregnant with normally aleak pregnancy). The methods of prophylaxis of this pathology offered in high-risk of origin of stopping beating pregnancy groups. One of them was application of folates, namely vitamin-mineral complex before and after conception.

Results. On the basis of undertaken studies multifactor genesis of missed miscarriage was confirmed, and the basic etiologic factors of origin of this pathology are educed. Stopping beating of pregnancy at anomalous karyotype takes place for certain before (6.2 ± 0.8 weeks) what at normal karyotype (8.7 ± 1.2 weeks). Cross-correlation connection was set between frequency of development of chromosomal anomalies and level of homocysteine from MTHFR677TT, level correlation of Spirmena equaled 0.84 – direct cross-correlation connection. As a result of undertaken a study one of methods of preparation application of folates offered in a kind vitamin-mineral complex for 16 weeks to conception and 12 weeks after conception.

Conclusion. High-frequency of MTHFR677TT of heterogeneous or homozygous carriers educed for women with undeveloping pregnancy. Application of folates is in a vitamin-mineral complex, can be one of the most effective methods in the prophylaxis of early reproductive losses.

Key words: missed miscarriage, karyotype, inversion, duplication, aneuploidy, homocysteine, MTHFR677TT.

For citation: Tkachenko L.V., Kostenko T.I., Skladanovskaya T.V., Khomich E.A. Pregravid preparation as the main method of preventing undeveloped pregnancy. Gynecology. 2018; 20 (4): 45–47. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.45-47

В структуре ранних репродуктивных потерь одно из лидирующих мест отводится неразвивающейся беременности (НБ) [1–3]. Каждый день во всем мире регистрируется примерно 7500 спонтанных выкидышей, каждая 5-я желанная беременность в России заканчивается потерей, поэтому данная проблема имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Частота НБ возросла в 6 раз, достигнув 15–20% среди всех спонтанных прерываний, и в настоящее время данный показатель тенденции к снижению не имеет [4].

Одной из ведущих причин НБ ранних сроков принято считать спонтанное прерывание развития эмбриона с хромосомным дисбалансом (генетический фактор). До 80% НБ в I триместре связано с различной геномной патологией родителей и плода [5, 6]. Так, в первые 6–7 нед беременности аномальный кариотип находят в 60–75% случаях цитогенетического исследования абортного материала, в 12–17 нед – 20–25%, 17–28 нед – только в 2–7% случаях [7].

Знание кариотипа является одним из возможных методов профилактики хромосомной патологии у плода при

Таблица 1. Частота хромосомных аномалий при НБ ранних сроков беременности		
Форма хромосомной аномалии	Абсолютное число	Аномальный кариотип, %
Несбалансированные структурные перестройки	3	6,7
Трисомия хромосомы 16	6	13,3
Трисомия хромосомы 22	12	26,7
Трисомия хромосомы 7	3	6,7
Моносомия по хромосоме X	6	13,3
Полিপloidия	6	13,3
Мозаичные формы анеупloidий	9	20
Всего	45	100

последующей беременности и выбора соответствующей прегравидарной подготовки – комплекса диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, результатом которых становится подготовка организма к полноценному зачатию, вынашиванию и рождению здорового ребенка.

Для профилактики пороков развития у плода придается огромное значение применению фолатов не только во время беременности, но и до ее наступления.

Фолаты, также называемые витамином В₉, необходимы для процесса клеточного деления, и поэтому при дефиците этого микронутриента возникает гипергомоцистеинемия (ГПЦ), нарушается работа многих органов. При недостатке фолатов зачатие крайне неблагоприятно, впоследствии возникают гестационные осложнения, и высока вероятность неблагоприятного перинатального исхода [4, 8, 9–11].

Цель исследования – усовершенствовать особенности прегравидарной подготовки у беременных с НБ в анамнезе на основе выявленных патогенетических механизмов возникновения данной патологии, ее взаимосвязи с фолатным дефицитом.

Материалы и методы

Исследование проводилось в несколько этапов. На I этапе были выявлены основные предполагаемые факторы риска развития НБ на основе ретроспективного анализа 90 историй болезней гинекологических больных с НБ (основная группа). С целью выявления достоверных факторов риска и разработки клинико-анамнестических алгоритмов прогнозирования НБ, выявления групп риска на II этапе исследования проведено детальное изучение в 2 альтернативных группах: основную группу составили 90 беременных, находящихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении ГБУЗ ВОКПЦ №2 (основная группа), у которых произошло прерывание беременности по типу неразвивающейся в I триместре, в группу сравнения вошли 30 беременных с нормально протекающей беременностью (группа контроля). При анализе с помощью анкетирования выяснялись предполагаемые факторы развития НБ, проводилось ультразвуковое исследование, абортный материал изучался микроскопом исследовательского уровня Axio Imager Z2 с программным обеспечением для кариотипирования (хромосомного анализа), который позволяет выявлять хромосомную патологию. Хромосомы идентифицировали после дифференцированного окрашивания (QFН-метод), в некоторых случаях для молекулярно-цитогенетической диагностики мозаицизма применяли метод флюоресцентной гибридизации in situ (FISH), основанный на использовании хромосомоспецифичных ДНК-проб. Также

осуществлялся анализ содержания гомоцистеина (ГЦ) в крови всех исследуемых женщин.

В группах риска возникновения замершей беременности были предложены методы профилактики данной патологии. Одним из них являлось применение фолатов, а именно витаминно-минерального комплекса (ВМК) до и после зачатия.

Результаты

На основании проведенных исследований подтвержден мультифакторный генез НБ, выявлены основные этиологические факторы возникновения данной патологии. Возраст исследуемых был практически одинаков и равнялся $26 \pm 2,8$ года, из них первобеременных было 50 (55,5% в основной) и 15 женщин (50% в группе сравнения), у повторно беременных имелись случаи замершей беременности в анамнезе: у 16 (17,7%) женщин в основной и 4 (13,3%) – в группе сравнения. В основной группе проводилось цитогенетическое исследование абортного материала в 100% случаях, аномальный кариотип обнаружен у первобеременных в 82%, при повторных беременностях выявляется только в 24% (табл. 1).

Почти в 50% случаев при НБ выявляется трисомия хромосом, на втором месте – анеупloidии. Причем с увеличением возраста матери данная патология только растет. Случаи полипloidии и моносомии X, напротив, уменьшаются с материнским возрастом. Регулярная моносомия X в нашем исследовании была определена в 13,3%, что также соответствует данным литературы [2, 5].

Четко обнаружено преобладание женского пола плодов – 51 (77,2%) случай – по всем хромосомным аномалиям. Замирание беременности при аномальном кариотипе происходит достоверно ранее ($6,2 \pm 0,8$ нед), чем при нормальном кариотипе ($8,7 \pm 1,2$ нед).

В 80% случаев проводился анализ на ГЦ у женщин, при его повышении исследовалось носительство генотипа МТНFR677ТТ – гетерогенное или гомозиготное.

При исследовании мутация гена МТНFR (мутантный аллель МТНFR677Т) выявлена у 32,0% пациенток: у 25,0% – гетерозиготное носительство мутантного гена, 7,0% – гомозиготное. Было проведено изучение взаимосвязи уровня ГЦ крови и мутации гена МТНFR. С учетом референтных значений для данной лаборатории выделена легкая степень ГПЦ – от 12 до 15 мкмоль/мл. Средний уровень ГЦ в исследуемой группе составил $10,2 \pm 0,63$ мкмоль/л, повышение выявлено у 35% пациенток. Тяжелая степень ГПЦ отмечена у 7%, что соответствовало гомозиготному носительству мутации гена МТНFR. Умеренная степень – у 25% больных, легкая степень диагностирована у 64%. Средний уровень ГЦ у пациенток как со спорадическим выкидышем, так и при привычном невынашивании не превышал нормативных значений ($8,6 \pm 0,49$ и $10,5 \pm 0,92$ мкмоль/мл; $p < 0,05$). Однако ГПЦ достоверно чаще встречалась у женщин со спорадическим прерыванием беременности при прочих одинаковых условиях.

Была установлена корреляционная связь между частотой развития хромосомных аномалий в абортном материале при НБ и уровнем ГЦ, коэффициент корреляции Спирмена равнялся 0,84 – прямая корреляционная связь.

В результате проведенного исследования одним из методов прегравидарной подготовки было предложено применение фолатов в виде ВМК за 16 нед до зачатия и 12 нед после (табл. 2).

У 80% беременных, принимавших в качестве прегравидарной подготовки и в течение 12 нед после зачатия ВМК, осложнений в I триместре не было. В 20% случаев у жен-

Таблица 2. Применение ВМК в качестве прегравидарной подготовки у женщин с НБ в анамнезе				
Степень ГПЦ	За 16 нед до беременности (n=25)	За 16 нед до беременности	12 нед беременности (n=24)	12 нед беременности
	абс.	%	абс.	%
Легкая	6	24	8	33,3
Средняя	9	36	3	12
Тяжелая	4	16	0	0

пациенток, использующих ВМК, зафиксированы явления угрозы прерывания беременности, после проведенного лечения беременности прогрессировали. Неблагоприятный исход был только в одном случае, когда диагностирована повторная замершая беременность в сроке 10 нед. ГПЦ легкой степени обнаружена только в одном случае (4% от всех женщин в группе контроля), в 12 нед гестации повышенного уровня ГЦ в крови в группе контроля не было обнаружено.

Вывод

Зафиксирована высокая частота МТНFR677ТТ гетерогенного или гомозиготного носительства у женщин с НБ. Применение фолатов в ВМК может являться одним из наиболее эффективных методов в профилактике ранних репродуктивных потерь.

Литература/References:

1. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / *Akusberstvo. Nacionalnoe rukovodstvo. Pod red. E.K. Ailamazyan, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savelevoy. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]*
2. Галина Т.В., Добрецова Т.А. Беременная XXI века: трудно как никогда. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. 2015 / *Galina T.V., Dobrecova T.A. Beremennaya XXI veka: trudno kak nikogda. Informatsionnyj byulleten. Pod red. V.E. Radzinskogo. 2015 [in Russian]*
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Лисицына Е.Ю. Систематический анализ взаимосвязи витаминов и пороков развития. Акуш. и гинекол. 2012. / *Gromova O.A., Torsbin I.Yu., Tetruashvili N.K., Lisitsyna E.Yu. Sistematicheskij analiz vzaimosvyazi vitaminov i porokov razvitiya. Akush. i ginekolog. 2012. [in Russian]*
4. Доброхотова Ю.Э., Озерова Р.И., Дзоббаева Э.М. Неразвивающаяся беременность. Тромботические и клинико-иммунологические факторы. М., 2010. / *Dobrohotova Yu.E., Ozerova R.I., Dzobbaeva E.M. Nerazvivayushayasya beremennost. Tromboticheskie i kliniko-immunologicheskie faktory. M., 2010. [in Russian]*
5. Ворсанова С.Г., Дышева Н.М., Никифорова О.К. и др. Цитогенетические особенности хориона при неразвивающейся беременности. Акуш. и гинекол. 2014; 2. / *Vorsanova S.G., Dysheva N.M., Nikiforova O.K. i dr. Citogeneticheskie osobennosti horiona pri nerazvivayushayasya beremennosti. Akush. i ginekolog. 2014; 2 [in Russian]*
6. Preezy VR. *B vitamins and folate chemistry, analysis, function and effects.* London: RSC, 2013.
7. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. Учебное пособие. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2006. / *Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Chernyshev V.N. Medicinskaya citogenetika. Uchebnoe posobie. M.: MEDPRAKTIKA-M, 2006. [in Russian]*
8. Доброхотова Ю.Э., Дзоббаева Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / *Dobrohotova Yu.E., Dzobbaeva E.M., Ozerova R.I. Nerazvivayushayasya beremennost. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]*
9. MAPC: Неразвивающаяся беременность, Status Praesens, 2015. / *MARS: Nerazvivayushayasya beremennost, Status Praesens, 2015. [in Russian]*
10. Andrew Ceisell Primary prevention of malformations: polivitamins or folacin. *J Med Sci* 2004.
11. Doerfler W, Boem P. DNA methylation: development, genetic disesis and cancer. Berlin. Springer, 2014.
12. Новиков Е.И., Рухляда Н.Н., Глуховец Н.Г. Неразвивающаяся беременность первого триместра. Современные аспекты клинико-морфологической диагностики и лечения. Пособие для врачей. СПб.: НИИ скорой помощи им. И.И. Дженидзе, 2012. / *Novikov E.I., Rublyada N.N., Glubovets N.G. Nerazvivayushayasya beremennost per-vogo trimestra. Sovremennye aspekty kliniko-morfologicheskoy diagnostiki i lecheniya. Posobie dlya vrachej. SPb.: NII skoroy pomoshbi im. I.I. Dzhenelidze, 2012. [in Russian]*
13. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / *Radzinskij V.E., Dimitrova V.I., Majskova I.Yu. Nerazvivayushayasya beremennost. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]*
14. Kim M, Hong S et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol* 2012.
15. Mascarenbas M, Habeebullab S, Srihar M. Revisiting the role of first trimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome. *J Pregnancy* 2014.
16. O'Donnell M. Why doctors don't read research papers? *Scientific papers are not written to disseminate information. BMJ* 2005; 330: 256.
17. Suzumori N. Genetic factors as a cause of miscarriage. *Curr Med Chem* 2010; 17.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ткаченко Людмила Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: tkachenko.fuv@mail.ru

Костенко Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Складановская Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Хомич Елена Анатольевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Смешанная форма недержания мочи: современный взгляд на проблему (обзор клинических рекомендаций)

Е.И.Ермакова[✉]

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

[✉]ermakova.health@mail.ru

Цель обзора – представление базовых клинических научных данных, основанных на современных доказательствах, о ведении пациенток со смешанной формой недержания мочи.

Материал и методы. Проведен обзор отечественных и зарубежных источников, посвященных распространенности, этиопатогенезу, диагностике и принципам лечения смешанного недержания мочи у женщин.

Результаты. Приведены современная терминология, данные об этиопатогенезе, клинике, диагностике, этапности и методах лечения смешанного недержания мочи у женщин в разные возрастные периоды.

Ключевые слова: смешанное недержание мочи, стрессовое недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь, М-холинолитики, β_3 -агонисты, парауретральное введение объемобразующих веществ, слинговые операции.

Для цитирования: Ермакова Е.И. Смешанная форма недержания мочи: современный взгляд на проблему (обзор клинических рекомендаций). Гинекология. 2018; 20 (4): 48–51. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.48-51

Review

Mixed urinary incontinence: a current view at the problem (review of clinical guidelines)

E.I.Ermakova[✉]

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

[✉]ermakova.health@mail.ru

Abstract

The purpose of the review – presentation of basic clinical scientific data based on current evidence on the management of patients with mixed urinary incontinence.

Material and methods. A review of Russian and foreign sources on the prevalence, etiopathogenesis, diagnosis and treatment of mixed urinary incontinence in women.

Results. The review presents terminology, data on etiopathogenesis, clinic, diagnosis, phasing and treatment methods of mixed urinary incontinence in women at different age periods.

Key words: mixed urinary incontinence, stress urinary incontinence, overactive bladder, m-anticholinergics, β_3 -agonists, paraurethral injection of bulking agents, sling surgery.

For citation: Ermakova E.I. Mixed urinary incontinence: a current view at the problem (review of clinical guidelines). Gynecology. 2018; 20 (4): 48–51. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.48-51

Недержание мочи (НМ) в настоящее время остается одной из важных проблем урогинекологии. Актуальность проблемы определяется большой распространенностью НМ среди женщин как за рубежом, так и в России. С.Nampel и соавт., изучив данные 21 эпидемиологического исследования, проведенного в разных странах мира, сообщили, что в группе женщин в возрасте от 30 до 60 лет распространенность НМ составила 21,5%, а в группе женщин старше 60 лет – 44% [1].

Международным комитетом по недержанию мочи данное заболевание определяется как «непроизвольное выделение мочи, являющееся социальной или гигиенической проблемой при наличии объективных проявлений неконтролируемого мочеиспускания» [2]. На сегодняшний день выделяют три основные формы заболевания: стрессовое НМ, ургентное (императивное) и смешанное. Стрессовое НМ характеризуется непроизвольными потерями мочи, связанными с превышением внутрипузырного давления над максимальным уретральным в отсутствие сокращений детрузора, т.е. при физической нагрузке: кашле, чиханье, смехе и т.д. Ургентное НМ характеризуется наличием императивных позывов к мочеиспусканию и связанных с ними непроизвольных потерь мочи. Данная форма инконтиненции является одним из симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГМП) [2].

Наиболее трудным в плане диагностики и лечения является смешанное НМ, встречающееся примерно у 34% женщин в возрасте от 30 до 70 лет, причем частота заболевания прогрессивно увеличивается с возрастом [1]. Смешанное НМ характеризуется сочетанием симптомов ГМП и стрессового НМ с разной степенью выраженности (рис. 1).

Если говорить об этиологии смешанного НМ, следует отметить, что данное заболевание – многофакторное. Одним

из ведущих этиологических факторов развития НМ у женщин в менопаузе является прогрессирующий эстрогенный дефицит. По мнению ряда авторов, при возрастном эстрогенном дефиците возникают атрофические процессы в уретели, уменьшается васкуляризация стенки мочеиспускательного канала, а также снижаются содержание и эластичность коллагена соединительной ткани урогенитального тракта и мышечно-связочного аппарата органов малого таза [3].

Неоспоримым является тот факт, что в большинстве случаев болеют рожавшие женщины. Согласно последним данным, в развитии заболевания основную роль играет не количество, а характер родов. НМ чаще возникает после родов, носивших травматичный характер, сопровождающихся разрывами мышц тазового дна, промежности, мочеполювой диафрагмы, акушерскими операциями, что приводит к расхождению мышц тазовой диафрагмы, замещению мышечной ткани соединительнотканью рубцами [1, 4]. Однако НМ встречается и у пациентов, не имевших в анамнезе причин, нарушающих функцию сфинктеров мочевого пузыря. В таких случаях заболевание может быть связано с врожденной системной недостаточностью соединительной ткани [4, 5]. Причиной развития смешанного НМ нередко являются различные гинекологические операции: экстирпация матки, гистерэктомия, а также эндоуретральные операции. Развитие нарушений мочеиспускания и НМ у женщин после радикальных операций на матке связано с парасимпатической и соматической денервацией мочевого пузыря, уретры и мышц тазового дна, нарушением анатомических взаимоотношений органов малого таза; если при операции удаляются яичники, то дополнительно возникает гипоестрогения [1, 4]. Кроме того, возникновению НМ способствуют: курение, хронические заболевания

Рис. 1. Характеристики смешанного НМ



органов дыхания, сопровождающиеся сильным кашлем, хронические запоры и ожирение. По мнению ряда авторов, кашель и натуживание провоцируют резкое и длительное повышение внутрибрюшного давления (например, во время приступов), способствующее нарушению механизмов передачи давления на мочевой пузырь и уретру, что приводит к перерастяжению и перенапряжению нервно-мышечных структур тазового дна, сопровождающимся их микроповреждением и развитием в дальнейшем денервации и дистрофических изменений в сфинктерном аппарате мочевого тракта [4]. Причинами ургентного НМ являются хронические воспалительные заболевания мочевыводящих путей и патология центральной нервной системы (опухоли, кисты, травмы, воспалительные заболевания).

В патогенезе стрессового компонента смешанного НМ выделяют два основных механизма: гипермобильность мочевого пузыря и уретры (1 и 2-й тип) и недостаточность внутреннего сфинктера уретры (3-й тип). В основе гипермобильности уретры лежит слабость поддержки ее мышечно-связочными структурами тазового дна, вследствие чего происходит ротационное опущение шейки мочевого пузыря и проксимального отдела уретры в периоды возрастания внутрибрюшного давления [6]. При сопутствующем раскрытии уретры происходит НМ при физическом напряжении.

Недостаточность внутреннего сфинктера уретры определяется как снижение или отсутствие замыкательной функции шейки мочевого пузыря и проксимального отдела уретры. Эта форма стресс-инконтиненции характеризуется открытой шейкой мочевого пузыря в покое и низким абдоминальным давлением, вызывающим истечение мочи (Valsalva leak point pressure) [6].

На сегодняшний день существует несколько теорий развития ГМП и ургентного НМ. Согласно нейрогенной теории (de Groat), мочеиспускание представляет собой сложный рефлекторный акт, контролируемый центрами спинного и головного мозга. Накопление мочи зависит:

- 1) от спинальных рефлекторных механизмов, активирующих симпатические (через поясничный отдел спинного мозга) и соматические проводящие пути к уретре;
- 2) от тонической подавляющей системы в головном мозге, которая подавляет передачу парасимпатического возбуждения к детрузору.

Мочеиспускание осуществляется посредством угнетения симпатических и соматических путей передачи и активации спинобульбарных парасимпатических рефлекторных путей, нервные импульсы по которым поступают в ствол мозга. Центр мочеиспускания в стволе находится под влиянием высших регулирующих центров головного мозга [1]. Таким образом, очевидно, что различные патологические изменения (воспаление, ишемия, опухоль, травма и т.д.) как в периферической, так и в центральной нервной системе могут быть причиной развития ГМП.

Миогенная теория (Brading) основана на результатах гистохимических исследований, доказывающих, что с возрастом и при инфравезикальной обструкции происходит снижение плотности холинергических нервных волокон в стенке детрузора, что приводит к постсинаптической холинергической денервации детрузора. В то же время в неизмененных холинергических волокнах развивается повы-

шенная чувствительность к ацетилхолину, что проявляется непроизвольными сокращениями детрузора [7].

Согласно теории миогенной дистрофии детрузора (Е.Л.Вишневецкий и соавт.), патогенез ГМП заключается в том, что в основе дисфункции детрузора лежит недостаточность его энергетического метаболизма, обусловленная многими факторами, в том числе расстройствами кровообращения. Указанное звено патогенеза схематически можно представить следующим образом: повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы → спазм артериальных сосудов мочевого пузыря → нарушение поступления и утилизации кислорода в гладкомышечных клетках детрузора → энергетическая гипоксия → дистрофические изменения в клетках детрузора → чрезмембранные нарушения транспорта кальция → гиперактивность детрузора → уменьшение резервуарной функции мочевого пузыря → синдром императивного мочеиспускания [8].

В последние годы рассматривается роль уротелия в патогенезе ГМП (уротелиогенная теория), которая предполагает, что клетки уротелия и субуротелия формируют интегрированную структуру, которая непосредственно стимулирует детрузор. Доказано, что уротелий имеет мускариновые рецепторы, которые наряду с мускариновыми рецепторами детрузора определяют сенсорную функцию мочевого пузыря (S.Hegde, 2006). Кроме того, снижение пролиферации уротелия и ишемия способствуют повышению синтеза нейроактивных субстанций в субуротелиальном пространстве: фактора роста нервов, цитокинов, нейрокининов А, простагландинов E_2 , – что приводит к нарушению синаптической передачи, повышению сократительной активности мышечных волокон детрузора и уретры и стимуляции центростремительных нервных волокон [7].

Установление диагноза смешанного НМ осуществляется на основании тщательно собранного анамнеза, анкетирования, осмотра больной в гинекологическом кресле, определения функциональных проб (кашлевой пробы, пробы Вальсальвы).

Основным методом для диагностики формы и степени тяжести НМ является комплексное уродинамическое исследование, которое при помощи ряда тестов позволяет определить нарушения функции мочевого пузыря, сфинктерной системы и мочевыводящих путей и осуществить выбор метода лечения данных нарушений [2, 5].

В настоящее время развитие компьютерных технологий предоставляет новые возможности в ультразвуковом исследовании нижних мочевых путей. Одним из перспективных направлений в ультразвуковом исследовании является трехмерная эхография. При трехмерной реконструкции оцениваются объем, толщина стенок в разных отделах мочевого пузыря, состояние слизистой оболочки мочевого тракта, состояние внутреннего сфинктера уретры, наличие или отсутствие гипермобильности уретры, а также возможно определить кровоток в области шейки мочевого пузыря и уретры [5].

Вопрос этапности в ведении больных со смешанной инконтиненцией является основополагающим и определяет эффективность проводимого лечения. По мнению ряда авторов [9], оперативное лечение НМ при напряжении при наличии гиперактивности детрузора являлось вполне обоснованным. Однако, по данным последних исследований [10, 11], симптомы ургентности являются противопоказанием к хирургической коррекции НМ при напряжении, так как после проведения антистрессовых операций возможны их усугубление и переход в более тяжелую форму.

В связи с изложенным в лечении смешанного НМ следует придерживаться этапности:

I этап – консервативная терапия, направленная на устранение симптомов ГМП и ургентного НМ;

II этап – оперативная коррекция стрессового НМ.

Лечение ГМП

Медикаментозная терапия является основополагающей в лечении императивных нарушений мочеиспускания. Большое значение при этом имеет правильный выбор селективного модулятора негормональных рецепторов мочевого тракта, что возможно только на основании результа-

тов комплексного уродинамического исследования. Препаратами 1-й линии для лечения ГМП являются антагонисты мускариновых рецепторов (оксибутина хлорид, толтеродин, тропсия хлорид, солифенацин); см. таблицу.

Блокада М-холинорецепторов сопровождается стереотипной реакцией детрузора, которая выражается в его расслаблении в фазу наполнения, увеличении резервуарной функции мочевого пузыря. Вследствие этого достигаются существенные позитивные изменения функционального состояния нижнего отдела мочевого тракта, что выражается в исчезновении поллакиирии и нормализации суточного профиля [5, 7].

М-холинолитики снижают тонус гладкой мускулатуры мочевого пузыря (детрузора) как за счет антихолинергического эффекта, так и вследствие прямого миотропного антиспазмического влияния. Учитывая наличие β_3 -адренорецепторов в теле и дне мочевого пузыря, для лечения пациентов с ГМП в настоящее время достаточно широко применяются β_3 -агонисты.

Стимуляция β_3 -адренорецепторов приводит:

- 1) к снижению тонуса гладкой мускулатуры мочевого пузыря;
- 2) увеличению резервуарной функции мочевого пузыря;
- 3) уменьшению частоты мочеиспусканий в сутки;
- 4) уменьшению или исчезновению эпизодов НМ.

Для достижения стабильного эффекта медикаментозная терапия ГМП М-холинолитиками и β_3 -агонистами должна проводиться длительно (от 3 мес до 1 года и более) в зависимости от степени выраженности клинических проявлений.

Из физиотерапевтических методик для лечения ГМП наиболее эффективны электростимуляции и нейромодуляции. Поверхностная электростимуляция мочевого пузыря применяется как при гипертонусе детрузора (по тормозной методике), так и при угнетении эвакуаторной функции (по стимулирующей методике). Она осуществляется диадинамическими или синусоидальными модулированными токами. Трансректальная (аногенитальная) методика применяется по тем же показаниям. Эффект ее действия связан с развитием пузырно-пудендального рефлекса: при стимуляции пудендального нерва снижается тонус детрузора. Данные методики чаще применяются в комплексной терапии ГМП (например, медикаментозная терапия и поверхностная электростимуляция) [3, 12].

В составе тиббиального нерва идут волокна из II и III сакральных сегментов спинного мозга, которые в большей степени, чем другие, ответственны за иннервацию мочевого пузыря и его сфинктеров. Поэтому, учитывая доступность этого нерва, для лечения пациентов с ГМП применяется тиббиальная нейромодуляция.

Данный метод представляет собой раздражение большеберцового (тибиального) нерва слабым электрическим током. Тонкий игольчатый электрод чрескожно вводят на глубину 3–4 см в области лодыжки снаружи. Второй (пассивный) электрод накладывают с внутренней стороны голеностопного сустава. Методика является инвазивной и болезненной, поэтому не нашла широкого применения. Поверхностная (кожная) тиббиальная нейромодуляция – более простой и доступный метод, однако, по данным клинических исследований, эффективность ее невысока – 25–40% [3, 12].

При неэффективности консервативных методов лечения применяются оперативные методы: постоянная сакральная нейромодуляция, эндоскопическое инъекционное введение ботулинического токсина в наружный сфинктер уретры и детрузор.

Сакральная нейромодуляция – это стимуляция слабым электрическим током волокон третьего сакрального нерва в крестцовом отделе позвоночника.

Механизм действия метода основан на том, что стимуляция нервов на уровне моторных проводящих путей приводит к увеличению силы сокращения мышц тазового дна, что, в свою очередь, подавляет сократительную активность детрузора. Кроме того, известно, что эфферентная активность тазового нерва, ответственного за сокращение мочевого пузыря, контролируется афферентными импульсами

Антимускариновые препараты: дозы и длительность терапии		
Препараты	Среднесуточные дозы, мг	Длительность терапии, мес
Оксибутина хлорид	10–15	≥3
Толтеродин	4	≥3
Тропия хлорид	30	≥3
Солифенацин	10	≥3

других нервов, которые действуют через центральные структуры на подчревный и тазовый нервы. Нарушение центрального механизма подавления эфферентной активности тазового нерва может быть компенсировано стимуляцией сакральных нервов. Данное оперативное вмешательство проводится совместно с невропатологом. Эффективность метода сакральной нейромодуляции, по данным литературы, достигает 60–65% [3, 12].

Введение ботулотоксина в мочевой пузырь показано при неэффективности проводимой консервативной терапии. Механизм действия ботулинического токсина обусловлен блокадой высвобождения ацетилхолина в пресинаптическую щель и, как следствие, развитием стойкой химической денервации. Препарат ботулинического токсина (Лантокс, Ботокс и т.д.) вводится инъекционным способом в детрузор, в 20–30 точек, через эндоскоп. Эффективность после введения довольно высока – 82–88%. К недостаткам метода стоит отнести обратимость его клинического эффекта, наступающую в среднем через 6–12 мес, что требует повторных введений препарата [3, 7].

Более сложные оперативные вмешательства при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря: эндоскопическая сфинктеротомия, трансуретральная резекция и инцизия шейки мочевого пузыря, эндоскопическая миэктомия детрузора, заместительная кишечная пластика мочевого пузыря – применяются редко.

Лечение стрессового НМ

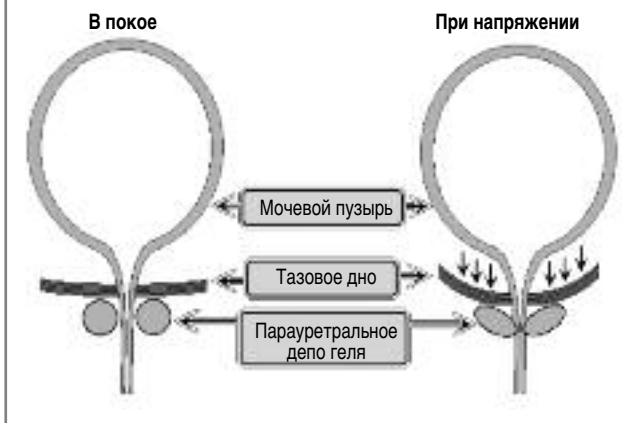
При легкой степени эффективна тренировка мышц тазового дна по методике, разработанной калифорнийским гинекологом Арнольдом Кегелем, направленная на повышение их тонуса и развитие сильного рефлекторного сокращения в ответ на внезапное повышение внутрибрюшного давления. Но, как показывают исследования, эффективность таких тренировок в домашних условиях не превышает 40%. Основная трудность и недостаток методики Кегеля заключается в том, что пациентки не способны изолированно сокращать мышцы тазового дна, так как эти мышцы являются анатомически скрытыми. Задача изолированной тренировки различных групп мышц тазового дна может быть решена при применении аппаратов биологической обратной связи (БОС), поскольку в данном случае наглядная информация доводится непосредственно до пациентки, что позволяет легко контролировать правильность выполнения упражнений. Механизм действия БОС заключается в возможности сократительной способности произвольного уретрального сфинктера, а также достижения его мышечной гипертрофии. Эффективность метода БОС доказана многими клиническими исследованиями. На основании всестороннего анализа 14 исследований показано, что систематические тренировки мышц тазового дна методом БОС, проводимые под контролем медицинского персонала, приводили к излечению у 24% и улучшению состояния у 47% ($p=0.01$) женщин с различными формами НМ по сравнению с пациентками, не получавшими лечения [3, 13].

Оперативное лечение стрессового НМ

Для коррекции стрессового НМ применяются разные оперативные методики. На сегодняшний момент разработано и модифицировано более 200 различных методов хирургической коррекции стресс-инконтиненции, среди которых можно выделить несколько групп:

1. Операции, восстанавливающие нормальную пузырно-уретральную анатомию влагалищным доступом.

Рис. 2. Механизм действия объемобразующих веществ [14].



- Операции, относящиеся к позадилоном уретроцистэктомиям в разных модификациях.
- Операции, корригирующие пузырно-уретральную анатомию и фиксирующие мышечно-связочный аппарат.
- Слингговые (петлевые) операции в различных модификациях.
- Парауретральное введение объемобразующих средств.

Выбор того или иного метода хирургического лечения должен осуществляться с учетом типа и степени тяжести НМ при напряжении, а также с учетом наличия и степени цистоцеле. Наиболее распространенными операциями при 1 и 2-м типах стрессового НМ, обусловленных гипермобильностью уретры, являются разные варианты уретроцистэктомий [9].

При 3-м типе, обусловленном недостаточностью внутреннего сфинктера уретры, показаны следующие оперативные методы.

При легкой и среднетяжелой степени стрессового НМ эффективно периуретральное введение объемобразующих веществ. Механизм действия объемобразующих веществ заключается:

- в компенсации дефицита мягких тканей в области шейки мочевого пузыря за счет увеличения их объема;
- компрессии проксимальной уретры и шейки мочевого пузыря, за счет чего происходит увеличение давления закрытия уретры (рис. 2) [14].

Современные синтетические материалы (силикон, Уродекс, Булкамид и др.), используемые для парауретрального введения, показывают хорошую биосовместимость, эффективность и безопасность. По данным рандомизированных исследований, эффективность данного метода при нетяжелой форме НМ при напряжении составляет 75–80% через год наблюдения [14].

При тяжелой степени НМ при напряжении показаны петлевые (слинговые) операции. Первой методикой была операция TVT (Tension-free Vaginal Tape). Разработал метод и успешно применил на практике U.Ulmsten в 1996 г. [6].

В настоящее время TVT практически полностью вытеснила методика TVT-O, которая более проста в выполнении (не требует постоянного цистоскопического контроля за ходом проводников) и малотравматична.

Эффективность слинговых операций (TVT, TVT-O), по данным многочисленных исследований, составляет от 80 до 90% [6, 9].

Учитывая, что эстрогенодефицит является одним из основных этиологических факторов в развитии нарушений мочеиспускания у женщин в пери- и постменопаузе, в многочисленных исследованиях оценивалась эффективность системной и локальной менопаузальной гормонотерапии в лечении ГМП и стрессового НМ.

Заключение

Смешанное НМ у женщин на сегодняшний день остается самым трудоемким в плане диагностики и лечения. Учитывая данные многочисленных исследований и накопленный нами опыт, полагаем, что соблюдение этапности в лечении больных со смешанной формой НМ является необходимым: I этап – консервативная терапия императивного компонента до купирования симптомов, II этап – антистрессовая операция, после которой следует продолжение консервативной терапии императивного компонента. Это позволит снизить частоту усиления симптомов urgency в послеоперационном периоде, повысить эффективность лечения и качество жизни женщин со смешанной формой НМ.

Литература/References

- Hampel C, Weinhold D, Benken N et al. Prevalence and Natural History of Female Incontinence. *Eur Urol* 2007; 32 (Suppl. 2): 3–12.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61 (1): 37–49.
- Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазимова А.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). *Акушерство и гинекология*. 2016; 5. / Iureneva S.V., Ermakova E.I., Glazimova A.V. Diagnostika i terapiia genitourinarnogo menopauzal'nogo sindroma u patsientok v peri- i postmenopauze (kratkie klinicheskie rekomendatsii). *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 5. [in Russian]
- Monz D, Pons M, Hampel C et al. Patient – reported impact of urinary incontinence. – Results from treatment seeking women in 14 European countries. *Maturitas* 2005; 52 (2): 25–8.
- Cameron AP, Heidelbaugh JJ, Jimbo M. Diagnosis and office-based treatment of urinary incontinence in adults. Part one: diagnosis and testing. *Ther Adv Urol* 2013; 5 (4): 181–7.
- Shah SM, Gaunay GS. Treatment options for intrinsic sphincter deficiency. *Nat Rev Urol* 2012; 9 (11): 638–51.
- Geoffrion R. No. 353-Treatments for Overactive Bladder: Focus on Pharmacotherapy – An Addendum. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39 (12): 1221–9.
- Вишневецкий Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б. и др. Урофлоуметрия. М., 2004; с. 176–208, 263. / Vishnevskii E.L., Pushkar' D.Yu., Loran O.B. i dr. *Uroflowmetriia*. М., 2004; s. 176–208, 263. [in Russian]
- Baessler K, Christmann-Schmid C, Maher C et al. Surgery for women with pelvic organ prolapse with or without stress urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8.
- Petros PE. Mixed urinary incontinence – time to uncouple urgency from stress. *Int Urogynecol J* 2011; 22 (8): 919–21.
- Lee JK, Duver PL, Rosamila A et al. Persistence of urgency and urge urinary incontinence in women with mixed urinary symptoms after midurethral slings: a multivariate analysis. *BJOG* 2011; 118 (7): 798–805.
- Stewart F, Berghmans B, Bø K, Glazener CM. Electrical stimulation with non-implanted devices for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12.
- Monteiro S, Ricetto C, Araújo A et al. Efficacy of pelvic floor muscle training in women with overactive bladder syndrome: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2018.
- Kirchin V, Page T, Keegan PE et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7.
- Kbular V, Amarenco G, Angulo JC et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63 (2): 283–95.
- Chapple C, Kaplan S, Mitcheson H et al. Randomised, double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder (OAB). *Eur Urol* 2013; 62 (2): 296–305.
- The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society NAMS. *Menopause* 2017; 24 (7).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

Персонифицированный выбор гормональной контрацепции

Л.Ю.Карахалис✉

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

✉lomela@mail.ru

Индивидуальный выбор пролонгированной контрацепции, квалифицированное консультирование снижают возможные риски при ее использовании (данные литературы и собственный опыт).

Ключевые слова: пролонгированная контрацепция, критерии выбора.

Для цитирования: Карахалис Л.Ю. Персонифицированный выбор гормональной контрацепции. Гинекология. 2018; 20 (4): 52–54. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.52-54

Short survey

Personified choice of hormonal contraception

L.Yu.Karakhalis✉

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4

✉lomela@mail.ru

Abstract

The individual choice of prolonged contraception, and qualified consultation reduce possible risks in its application (these literatures and own experience).

Key words: prolonged contraception, choices criteria.

For citation: Karakhalis L.Yu. Personified choice of hormonal contraception. Gynecology. 2018; 20 (4): 52–54. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.52-54

Сегодня с уверенностью можно сказать о том, что роль женщины за последние десятилетия всецело изменилась. Мы в клинической практике не имеем надежных тестов, которые могли бы определить окончание периода фертильности [1]. Вероятность достижения женщиной к 55 годам менопаузы составляет 85% [2]. В связи с чем и ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology – Американское общество акушеров-гинекологов), и ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology – Европейское общество репродукции человека и эмбриологии) считают возможным использовать комбинированные оральные контрацептивы (КОК) до возраста полной потери фертильности, обозначенной на современном этапе развития медицины как 55-летний рубеж [2]. Согласно клиническим рекомендациям [3] использование контрацепции возможно в течение 2 лет после последней менструации, если она наступила до 50 лет, и в течение 1 года, если менопауза наступила после 50-летнего возраста. В связи с этим выбор режима использования КОК становится весьма актуальным. В практике акушера-гинеколога имеются современные режимы дозирования КОК, которые устраняют безгормональные интервалы, способствуют нивелированию весьма распространенных менструальных симптомов: головной и тазовой боли, вздутия живота, дисменореи и др. Использование таких режимов КОК приводит к снижению эндогенной выработки эстрогенов, ведет к обратимой, высокоэффективной и безопасной контрацепции [4–9]. При этом частота менструаций снижается с 13 до 4 в год, или они прекращаются совсем [8–11].

Современный и надежный контрацептив Модэлль Либера содержит 84 таблетки с 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ), 100 мкг левоноргестрела (ЛНГ) и 7 таблеток с 10 мкг ЭЭ, которые используются непрерывно 91 день. Данный режим соответствует результатам проведенных опросов: наши пациентки желают использовать такие режимы дозирования КОК, которые могут сократить или устранить кровотечения отмены [12–14]. С целью доказательства приемлемости использования такого режима приема КОК проведено рандомизированное контролируемое исследование по сравнению ЛНГ 100 мкг/ЭЭ 20 мкг и традиционного 21-дневного приема КОК в течение 12 циклов [15]. Кроме снижения частоты и количества дней кровотечений отмены, при пролонгированном приеме отсутствуют дни, свободные от гормонов, что определяет отсутствие заметных их колебаний в плазме крови [16].

Учитывая описанные выше преимущества пролонгированной контрацепции, выбор препарата определяется той пользой, которую она приносит. Известно, что КОК устраняют страх беременности, обеспечивая спокойный и радостный сексуальный опыт [17]. КОК Модэлль Либера, содержащий в качестве гестагенного компонента ЛНГ, способствует сохранению и повышению либидо [18, 19].

Для решения вопроса о назначении контрацептива проводится консультирование, имеющее своей целью проведение конструктивной беседы, во время которой обсуждаются вопросы репродуктивного, сексуального здоровья, проводится подбор контрацепции [20, 21]. Врач-консультант должен знать ответы на возможные вопросы, иметь мотивацию и желание консультировать. Консультирование по контрацепции заключается в выборе метода, изучении правил его использования, наблюдении, выявлении возможных проблем, неудач.

Контингент пациенток, обращающихся для подбора контрацепции, разнообразен. *Клинический пример:* на приеме пациентка Н., 33 лет, которая обратилась для подбора контрацепции после проведенного 4 мес назад искусственного аборта. Из анамнеза выяснено, что было 3 беременности, 2 из которых закончились рождением здоровых детей в 25 и 30 лет. После рождения второго ребенка использовала презерватив для предохранения от непланируемой беременности приблизительно в течение 2 лет. На протяжении последнего года стала отмечать более обильные менструации, снижение либидо, усталость, раздражительность, депрессию. Менструации с 12 лет, установились сразу, по 4 дня через 28 дней, умеренные, безболезненные, регулярные. Половая жизнь с 23 лет, использовала до планирования рождения первого ребенка с целью контрацепции презерватив. У матери в анамнезе операция на кишечнике по поводу злокачественной опухоли с курсами химиотерапии (со слов), у отца повышенное артериальное давление. Масса тела Н. 64 кг, рост 168 см, индекс массы тела 22,9 кг/м². Через 5 мин измерено артериальное давление на обеих руках: 110 и 70 мм рт. ст., пульс 68 уд/мин. Учитывая наличие злокачественной опухоли у матери, необходимо предоставить пациентке подробную информацию о влиянии контрацепции на риски возникновения злокачественных заболеваний. Сегодня мы с уверенностью можем сказать, что КОК снижают общий относительный риск возникновения любого рака [22], который составляет 0,97. При этом проспективное исследование в рамках на-

блюдавательной программы Diet and Health Study Национального института рака США продемонстрировало, что относительный риск возникновения рака яичника составляет 0,74; рака эндометрия – 0,78, колоректального рака – 0,96. В исследовании участвовали 196 536 женщин, период набора составил 1995–1996 гг. с наблюдением до 2011 г. В этом исследовании было отмечено незначительное увеличение риска только рака молочной железы, которое составило 1,03 [22]. Учитывая наличие артериальной гипертензии у отца, необходимо объяснить пациентке, что именно кумулятивный эффект эстрогенов, в отличие от стандартного режима 21+7, не приводит к повышенному риску венозной тромбоземболии (ВТЭ) [23]. Сегодня наступил ренессанс ЛНГ, который рассматривается в сравнении с более поздними генерациями гестагенов как препарат выбора при возможных сосудистых патологиях и ассоциируется с более низкой частотой ВТЭ [24, 25]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и АCOG риски использования КОК не превышают преимуществ применительно к артериальному давлению [26, 27]. На сегодняшний день доказана безопасность использования КОК у пациенток с контролируемой артериальной гипертензией, неосложненным диабетом, умеренной гиперлипидемией, депрессией, неосложненной клапанной патологией сердца, ВИЧ-инфекцией, разными соединительнотканскими нарушениями, мигренями без ауры, системной красной волчанкой без антифосфолипидных антител и неосложненными заболеваниями печени [26, 28].

Учитывая все перечисленное, с целью контрацепции для пациентки Н. рекомендован КОК Модэлль Либера, одобренный FDA (Food and Drug Administration) в октябре 2008 г. Кроме того, что ЛНГ демонстрирует самый надежный профиль безопасности относительно ВТЭ среди всех современных гестагенов, он обладает выраженным антипролиферативным эффектом, что при увеличении в последнее время у Н. кровопотери во время менструации является весьма актуальным [29]. Выбор ЛНГ, входящего в состав Модэлль Либера в дозе 100 мкг, обусловлен также и жалобами на снижение либидо, а, как известно, контрацептивы с ЛНГ способствуют его сохранению и повышению [18]. Кроме этого, ЛНГ, который обладает остаточной андрогенностью, имеет антидепрессивный и антиастенический эффекты [26]. Таким образом, для пациентки Н. мы порекомендуем Модэлль Либера.

Важным моментом в процессе консультирования является вопрос о восстановлении фертильности после отмены КОК. Так как наша пациентка находится в репродуктивном возрасте, у нее могут возникнуть эти вопросы, на которые она должна получить квалифицированные ответы. Фертильность после прекращения использования КОК восстанавливается, как правило, в течение 1 года [30], а частота наступления беременности сопоставима у КОК (83,8%) и презерватива (91,3%).

Мы после назначения контрацепции рекомендуем нашим пациенткам в течение 3 мес вести дневник для оценки приемлемости метода контрацепции. Через 3 мес пациентка приходит на консультативный прием (возможно и более раннее наблюдение при необходимости), и проводится оценка действия и переносимости контрацептива. Представленный нами выбор контрацептива с учетом анамнеза (личного и семейного), жалоб и данных физического обследования помогает индивидуализировать метод контрацепции, основываясь на последних научных достижениях и собственном опыте [31]. Пролонгированная контрацепция может быть назначена и в подростковом возрасте, эпидемиологические исследования подчеркивают, что 5-летнее использование КОК, назначенных до 30 лет, увеличивает продолжительность жизни [32].

Литература/References

1. Hillard PJ, Berek JS, Barss VA et al. Guidelines for women's health care: A resource manual. 3rd ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 2007.
2. Allen RH, Cwiak CA. Contraception for midlife women. Menopause 2016; 23 (1).

3. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). Проблемы репродукции. 2016; 6: 425–47. / Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lechenija). Problemy reprodukcii. 2016; 6: 425–47. [in Russian]
4. Schlaff WD, Lynch AM, Hughes HD et al. Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: the effects on follicular suppression. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 943–51.
5. Sulak PJ, Scow RD, Preece C et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 261–6.
6. Coffee A, Kuehl TK, Willis SA, Sulak PJ. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1311–9.
7. Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ et al. Evaluation of pituitary–ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception* 2008; 77 (3): 162–70.
8. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB et al. Efficacy of a new low dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 492–501.
9. Davis AR, Kroll R, Soltes B et al. Return to menses after continuous use of a low-dose oral contraceptive. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 3S.
10. Archer DF, Jensen JT, Johnson JV et al. Evaluation of a continuous regimen of levonorgestrel/ethinyl estradiol: phase 3 study results. *Contraception* 2006; 74 (6): 439–45.
11. Burness CB. Extended-cycle Levonorgestrel/ethinylestradiol and low-dose ethinylestradiol (Seasonique): a review of its use as an oral contraceptive. *Drugs* 2015; 75 (9): 1019–26. DOI: 10.1007/s40265-015-0407-9
12. Den Tonkelaar I, Oddsens BJ. Preferred frequency and characteristics of menstrual bleeding in relation to reproductive status, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use. *Contraception* 1999; 59: 357–62.
13. Andrist LC, Arias RD, Nucatola D et al. Women's and providers' attitudes toward menstrual suppression with extended use of oral contraceptives. *Contraception* 2004; 70: 359–63.
14. Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM et al. Amenorrhea associated with contraception—an international study on acceptability. *Contraception* 2003; 67: 1–8.
15. Miller L, Hughes JP. Continuous combination oral contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 653–61.
16. Archer DF, Kovalevsky G, Ballagh S, Grubb GS. Effect on ovarian activity of a continuous-use regimen of oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *Fertil Steril* 2005; 84 (Suppl): S24.
17. Gold R. Rekindling efforts to prevent unplanned pregnancy: A matter of "equity and common sense". *Guttmacher Policy Rev* 2006; 9: 2–6.
18. Davis SR, Bitzer J, Giraldo A et al. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparations associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10 (12): 3069–79.
19. Nappi RE, Davis SR, Parke S et al. Effects of Estradiol Valerate/Dienogest Compared with Ethinyl Estradiol/Levonorgestrel on Libido. *Endocr Rev* 2011; 32: 1–315.
20. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К. Дифференцированное применение комбинированных пероральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология*. 2006; 6: 51–4. / Karakhalis L.Yu., Fedorovich O.K. Differentirovannoe primeneniye kombinirovannykh peroral'nykh kontratseptivov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006; 6: 51–4. [in Russian]
21. Карахалис Л.Ю. Пролонгированный режим: контрацептивные и неконтрацептивные преимущества. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (6): 54–6. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.54-56 / Karakhalis L.Yu. The prolonged regime: contraceptive and non-contraceptive benefits. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (6): 54–56. DOI: 10.26442/2075-1753_19.6.54-56 [in Russian]
22. Michels KA et al. Oral Contraceptive Use and Risks of Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 2018. DOI: 10.1093/aje/kwx388
23. Shraider SP, Dickerson LM. Extended- and Continuous-Cycle Oral Contraceptives. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (8): 1033–40.
24. Lidegaard O. Hormonal contraception and venous thromboembolic risk in midlife women. *Maturitas* 2013; 74 (1): 1–2. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.09.015
25. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015; 350: b2135. DOI: 10.1136/bmj.b2135
26. 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 (6): 1453–72.
27. Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 4th ed. 2009. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/index.html
28. Kaunitz A. Hormonal Contraception in Women of Older Reproductive Age. *N Engl J Med* 2008; 358: 1262–70.
29. Инструкция по применению препарата Мирена, версия 12/09/2016. / Instruksiia po primeneniiu preparata Mirena, versiiia 12/09/2016. [in Russian]
30. Hassan MA, Killick SR. Is previous use of hormonal contraception associated with a detrimental effect on subsequent fecundity? *Human Reprod* 2004; 19 (2): 344–51.
31. Карахалис Л.Ю., Пензоян Г.А., Могилина М.Н. Персонализация гормональной контрацепции. *Гинекология*. 2016; 18 (6): 67–70. / Karakhalis L.Yu., Penzboian G.A., Mogilina M.N. Personifikatsiia gormonal'noi kontratseptsii. *Ginekologiya*. 2016; 18 (6): 67–70. [in Russian]
32. Кузнецова И.В. Гормональная контрацепция в коррекции нарушений менструального цикла у подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014; 1: 35–40. / Kuznetsova I.V. Gormonal'naia kontratseptsiia v korrektsii narushenii menstrual'nogo tsikla u podrostkov. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov*. 2014; 1: 35–40. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Карахалис Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: lomela@mail.ru

Особенности генитального герпеса у женщин

Е.В.Дворянкава^{1,2}, Л.Р.Сакания³, О.Р.Бабаев³, В.В.Шахзадов³, И.М.Корсунская^{✉1}

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН. 119991, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 38а, к. 1;

²Семейный медицинский центр «Пангея». 107061, Россия, Москва, ул. Большая Черкизовская, д. 5, к. 8, стр. 1;

³ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119071, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 17

✉marykor@bk.ru

В работе представлен современный взгляд на течение и клинику герпетической инфекции у женщин. Описаны клинические проявления и характер течения атипичных форм герпеса. Рассмотрены виды терапии вируса простого герпеса и приведены собственные рекомендации по ведению пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом.

Ключевые слова: генитальный герпес, валацикловир, атипичные формы герпеса, рецидивирующий герпес.

Для цитирования: Дворянкава Е.В., Сакания Л.Р., Бабаев О.Р. и др. Особенности генитального герпеса у женщин. Гинекология. 2018; 20 (4): 55–59. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.55-59

Short survey

Features of genital herpes in women

E.V.Dvoriankova^{1,2}, L.R.Sakaniiia³, O.R.Babaev³, V.V.Shakhzadov³, I.M.Korsunskaya^{✉1}

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 38a, k. 1;

²Family Medical Center "Pangea". 107061, Russian Federation, Moscow, ul. Bol'shaia Cherkizovskaya, d. 5, k. 8, str. 1;

³Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology and Venereology and Cosmetology of the Department of Health of Moscow. 119071, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 17

✉marykor@bk.ru

Abstract

The paper presents a modern view of the current and the clinic of herpetic infection among women. The clinical manifestations and character of the course of atypical forms of herpes are described. The types of therapy of herpes simplex virus are considered and their own recommendations are given on the management of patients with recurrent genital herpes.

Key words: genital herpes, valaciclovir, atypical forms of herpes, recurrent herpes.

For citation: Dvoriankova E.V., Sakaniiia L.R., Babaev O.R. et al. Features of genital herpes in women. Gynecology. 2018; 20 (4): 55–59. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.4.55-59

Поражение кожи и слизистых оболочек вирусом простого герпеса (ВПГ) является одним из наиболее распространенных в мире вирусных заболеваний, передаваемых половым путем [1]. При этом ВПГ 2-го типа (ВПГ-2) наиболее часто вызывает поражение половых органов и почти всегда передается половым путем. ВПГ 1-го типа (ВПГ-1) пациенты обычно инфицируются еще в детстве, неполовым путем. Однако в последние годы именно ВПГ-1 является основным возбудителем генитального герпеса в развитых странах [1, 2].

С конца 1970-х годов распространенность ВПГ-2 среди населения США увеличилась на 30%, в результате чего считается, что 1 из 5 взрослых заражен этой инфекцией [1]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ВПГ-2 наблюдаются в Африке к югу от Сахары, где этот показатель среди взрослых женщин составляет 30–80% и 10–50% среди мужчин [1, 2]. Распространенность ВПГ в общей популяции азиатских стран имеет более низкие значения – 10–30% [3]. Серопревалентность ВПГ у пациентов, посещающих клиники, специализирующиеся на диагностике и лечении инфекций, передаваемых половым путем, колеблется от 17% в Италии (6% в общей популяции) до 40% в Австралии (14% у беременных) [4].

Возраст и пол являются важными факторами риска, связанными с инфицированием ВПГ-2. Соответственно, распространенность этого типа вируса очень низка в детском и раннем подростковом возрасте, но она увеличивается с возрастом, достигая максимума примерно к 40 годам.

Что касается распространенности ВПГ в зависимости от пола, то эта инфекция чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Однако в подавляющем большинстве случаев инфицированность ВПГ ассоциирована с количеством сексуальных партнеров. Кроме этого, факторами риска развития ВПГ-инфекции у женщин до беременности являются этническая принадлежность, нищета, злоупотребление алкого-

лем и наркотическими средствами, раннее начало половой жизни, активное сексуальное поведение и бактериальный вагиноз [1].

Наибольшая распространенность ВПГ наблюдается у женщин репродуктивного возраста, что стало серьезной проблемой здравоохранения в связи с потенциальной опасностью передачи вируса от матери к плоду или новорожденному. Вирусемия у женщин во время беременности может явиться причиной гибели плода, мертворождения: герпес-вирусы вызывают до 30% спонтанных аборт на ранних сроках беременности и свыше 50% поздних выкидышей, занимают второе место после вируса краснухи по тератогенности [5].

Генитальный герпес может протекать с развернутой клинической симптоматикой либо бессимптомно. Первичный генитальный герпес обычно является наиболее серьезным событием для больного и определяется как первый эпизод генитального герпеса, когда у пациента нет антител к ВПГ-1 и ВПГ-2.

Первичный генитальный герпес клинически проявляется после инкубационного периода в течение 2–20 дней, который может быть и пролонгированным до 21 дня. У женщин в области наружных половых органов и шейки матки возникают пузырьки и эрозии, иногда язвочки, сопровождающиеся интенсивной болезненностью, дизурией, влажными выделениями и лимфаденопатией, преимущественно в паховой области. Также везикулярные и язвенные высыпания могут локализоваться на коже внутренней поверхности бедер, ягодиц, промежности, перинальной области. Первичная ВПГ-инфекция может осложняться системными симптомами, такими как лихорадка, головная боль и миалгия (примерно у 68% женщин), а иногда менингитом и вегетативной невропатией, приводящей к задержке мочи [6]. Однако наличие антител к ВПГ-1, которым пациентка могла страдать ранее, может облегчить клинические проявления

впоследствии приобретенного ВПГ-2 [1]. В некоторых случаях системные клинические проявления могут быть единственными симптомами инфекции, и более чем у 1/2 больных первичная инфекция остается незамеченной [6].

Атипичные формы генитального герпеса

С развитием вирусологических методов исследований стали появляться сведения о «бессимптомных» и «атипичных» формах болезни. Диагноз «бессимптомная форма генитального герпеса» ставится на основании результатов вирусологического обследования при выделении ВПГ из отделяемого урогенитального тракта, при этом симптомы поражения кожи и видимых слизистых оболочек гениталий отсутствуют.

Атипичные формы герпеса наружных гениталий у женщин встречаются чаще, чем у мужчин. Диагноз «атипичная форма генитального герпеса» ставится при хроническом воспалительном процессе внутренних гениталий (вагинит, вульвовагинит, эндоцервицит и т.д.) только при лабораторном подтверждении герпетической инфекции.

Рецидивирующее течение ВПГ-инфекции характеризуется наличием антител против того же типа вируса и сопровождается более легкими и менее продолжительными (7–10 дней) клиническими проявлениями. Предшествующие симптомы, такие как зуд, покалывание и невралгия, могут возникать за несколько часов или дней до появления герпетических высыпаний. Большинство рецидивов генитального герпеса связано с ВПГ-2, поскольку этот тип вируса активируется чаще, чем ВПГ-1 [4].

При отечной форме рецидивирующего генитального герпеса очаг поражения на слизистой оболочке вульвы представлен гиперемией и диффузным отеком. Также встречается форма рецидивирующего генитального герпеса, для которой характерно периодическое локальное появление выраженного зуда и/или жжения в области наружных гениталий при незначительной гиперемии слизистой оболочки вульвы в очаге.

К атипичным формам рецидивирующего герпеса относятся и ВПГ-инфекция, проявляющаяся единичными глубокими трещинами слизистой оболочки и подлежащих тканей малых и больших половых губ с резко выраженной болезненностью.

Субклиническая (малосимптомная) форма рецидивирующего герпеса проявляется кратковременным (менее суток) появлением одной или нескольких микротрещин и незначительным зудом. Иногда субъективные ощущения отсутствуют и пациент не обращается к специалисту. Субклиническая форма выявляется обычно при вирусологическом обследовании половых партнеров пациентов с каким-либо заболеванием, передаваемым половым путем, или при обследовании супружеских пар с нарушением фертильности.

Клинический диагноз при описанных выше формах герпетической инфекции затруднен и может быть поставлен только при вирусологическом обследовании пациента. С точки зрения эпидемиологии атипичные и бессимптомные формы ВПГ наиболее опасны: отсутствие выраженной симптоматики позволяет больным вести активную половую жизнь и инфицировать половых партнеров.

Период ремиссии у больных ВПГ также является весьма важным в прогностическом отношении в связи с тем, что ВПГ может периодически реактивироваться в латентно инфицированных клетках сенсорных ганглиев, перемещающихся через нейрональные аксоны обратно к слизистой оболочке гениталий, не вызывая каких-либо клинических признаков или симптомов. Этот механизм известен как бессимптомное выделение вируса [4]. Большинство случаев передачи ВПГ половым путем происходит именно в периоды ремиссии, когда происходит бессимптомное выделение вируса. Кроме этого, было показано, что бессимптомное выделение ВПГ выше у женщин с инфекцией ВПГ-2 по сравнению с женщинами с ВПГ-1 (7% против 2% соответственно) [4].

Вовлечение в инфекционный процесс нервной системы встречается у каждой третьей пациентки, страдающей герпетической инфекцией, что обусловлено нейротропизмом

ВПГ и тем фактом, что ВПГ постоянно находится именно в ганглиях вегетативной нервной системы. Следует подчеркнуть и особую роль болевого синдрома при рецидивирующем генитальном герпесе, так как это заставляет пациенток обращаться к гинекологу, при этом отсутствие воспалительных процессов не позволяет выявить объективную причину обращения. Зачастую пациентки предъявляют жалобы на периодически возникающие тянущие боли внизу живота, в области проекции яичников, иррадиирующие в поясничную область и прямую кишку, боли в промежности. В ряде случаев болевой синдром может имитировать клиническую картину острого живота. Длительно существующий болевой синдром приводит к снижению половой активности и качества жизни пациенток. Болевой синдром может быть обусловлен специфической герпетической невралгией тазового нервного сплетения и определяется свойствами нервных образований, вовлеченных в инфекционный процесс. Раздражение парасимпатических волокон вызывает у больных субъективные ощущения в виде жжения, являющегося патогномичным симптомом при рецидивах генитального герпеса.

Несмотря на то, что существует небольшой риск вертикальной передачи ВПГ-инфекции, рецидивирующий генитальный герпес следует рассматривать как наиболее распространенную причину неонатальных инфекций, а прохождение через инфицированный родовой канал является наиболее вероятным путем передачи вируса новорожденному [7]. При этом инфицирование новорожденного ВПГ матерью с бессимптомным выделением вируса имеет большее значение, так как ребенок приобретает инфекцию, которая протекает латентно, без выраженных клинических проявлений. При рецидивирующем течении инфекции, сопровождающемся клиническими симптомами, риск неонатального заражения резко снижается путем проведения кесарева сечения для родоразрешения [8].

Диагностика

Достоверно поставить диагноз ВПГ-инфекции позволяет только вирусологическое исследование. Постановка диагноза ВПГ-инфекции основывается на результатах вирусологического исследования, которое можно проводить двумя путями:

- выделение и идентификация ВПГ или выявление антигена возбудителя из инфицированного материала;
- выявление вирус-специфических антител в сыворотке крови [9].

В качестве исследуемого материала возможно использование содержимого везикул, соскоба со дна эрозии, слизистой уретры, стенок влагалища, канала шейки матки, ануса, отделяемого урогенитального тракта, ампулы прямой кишки [10].

Чаще вирус удается выделить из отделяемого канала шейки матки, реже – из влагалища и уретры. Вирус редко определяется одновременно во всех образцах, полученных от больной, поэтому для уменьшения диагностических ошибок необходимо исследовать максимальное число образцов от одной пациентки.

Частота выделения ВПГ у женщин в значительной мере зависит от фазы менструального цикла. Более чем у 70% пациенток, страдающих простым герпесом, ВПГ выделяется в начале лютеиновой фазы. В это же время отмечается усиление клинических проявлений ВПГ-инфекции у основного числа больных. Реже ВПГ выделяется в пред- и постменструальном периодах (у 12–30% больных). Частота выявления ВПГ у больных в остальные дни менструального цикла снижается до 5–8% [11]. Значительный разброс в выявлении антигена ВПГ у женщин в разные дни менструального цикла показывает, что отрицательный результат однократного вирусологического исследования не может полностью исключить диагноз генитальный герпес. При подозрении на ВПГ-инфекцию необходимо проводить повторное 1 раз в 7 дней 2–4 раза в течение месяца вирусологическое исследование отделяемого мочеполовой системы у пациенток.

Эффективность серологического метода исследования при герпетической инфекции различна и зависит от

формы инфекции (первичная, рецидивирующая), состояния реактивности организма больного, длительности заболевания и ряда других факторов [12].

В ответ на внедрение ВПГ в организме начинается продукция специфических иммуноглобулинов (Ig) класса М, которые определяются на 4–6-й день после инфицирования и достигают максимального значения на 15–20-е сутки. С 10–14-го дня начинается продукция специфических IgG, несколько позднее – IgA, IgM и IgA сохраняются в организме человека недолго (1–2 мес), IgG – в течение всей жизни (серопозитивность) [13, 14].

Диагностическое значение при первичной герпетической инфекции имеет выявление IgM и/или четырехкратное увеличение титров специфических IgG в парных сыворотках крови, полученных от больной с интервалом 10–12 дней.

Рецидивирующий герпес обычно протекает на фоне высоких показателей IgG, свидетельствующих о постоянной антигенной стимуляции организма больного. Появление IgM у такой пациентки говорит об обострении болезни [14].

Для установления ВПГ-инфекции в диагностически сложных случаях необходимо комплексное вирусологическое обследование больных, включающее обнаружение антигена и анализ серологических показателей в динамике. Постановка диагноза ВПГ-инфекций только на основании серологического исследования может повлечь за собой диагностическую ошибку, так как низкие титры противогерпетических IgG не всегда доказывают отсутствие активной герпетической инфекции. Выявление же титров IgG выше средних является показанием к дополнительному обследованию пациентки с целью подтверждения или исключения диагноза ВПГ-инфекции.

Принципы терапии

На сегодняшний день можно выделить два основных направления терапии ВПГ:

- использование этиопатогенетической противовирусной терапии, основное место в которой отводится ациклическим нуклеозидам – ацикловиру, валацикловиру, фамцикловиру;
- комплексный метод лечения, включающий иммунотерапию (специфическую и неспецифическую) в сочетании с противовирусной терапией.

Валвир – валацикловир европейского [20] производства для лечения первичного и рецидивирующего генитального герпеса и его пролонгированной терапии [15]. Валацикловир системно и специфически воздействует на причину заболевания [15], а также имеет удобный режим приема: уменьшает кратность приема и количество таблеток на курс лечения по сравнению с ацикловиром [16, 17, 21].

По сравнению со своим предшественником ацикловиром валацикловир имеет высокую биодоступность, превышающую аналогичный параметр ацикловира в 2–3 раза. При пероральном применении препарата его уровень в плазме крови достигает высоких величин, сравнимых со значениями, полученными при введении ацикловира в вену. Данное свойство валацикловира объясняется его химической структурой. Валацикловир представляет собой соединение L-валина и ацикловира эфирной связью, что позволяет доставлять проацикловир в неизменном виде в плазму крови. При метаболизме в печени валацикловир распадается на валин и ацикловир, который, в свою очередь, уже обладает антивирусным эффектом. Также часть валацикловира гидролизруется в тонком кишечнике с высвобождением активной формы ацикловира. Особенности фармакокинетики данного препарата позволяют назначать его вне зависимости от приема пищи. Это и возможность двукратного приема препарата против необходимости приема ацикловира 3–5 раз в день значительно повышают комплаентность проводимой терапии валацикловиром.

Выделяют два основных способа применения противовирусных препаратов: эпизодическое назначение (по мере необходимости, при обострениях ВПГ) и пролонгированная терапия. В первом случае препарат назначают коротким курсом в течение 3–5 дней (может быть про-

длен до 10 дней при тяжелом течении), во втором пациенты принимают препарат ежедневно в течение нескольких месяцев или лет, не только для купирования данного рецидива, но и для профилактики последующих обострений [18, 19].

Наш опыт наблюдения и лечения герпес-вирусной инфекции у женщин показывает, что острые проявления встречаются достаточно редко. Пациентки обращаются к специалистам в основном с рецидивирующими формами заболевания, с жалобами на периодически возникающий зуд, раздражение, болезненность при мочеиспускании. В поле зрения дерматологов подобные пациентки попадают в качестве половых партнеров мужчин с острыми проявлениями ВПГ или же самостоятельно с жалобами на герпетические высыпания в области ягодиц и бедер.

Клинический случай. В нашей практике имелся случай рецидивирующего генитального герпеса у пациента Д. 39 лет. Рецидивы происходили ежемесячно, случайных половых связей пациент не имел. Жена пациента Д. ранее обращалась к гинекологу по поводу болевого синдрома поясничной области, обостряющегося в середине менструального цикла, при осмотре специалистом патологии выявлено не было, в связи с чем в дальнейшем наблюдалась у невропатолога. При серологическом обследовании пары выявлены повышенные титры специфического IgG. Назначение партнерам валацикловира в дозе 500 мг/сут в течение 4 мес привело к отсутствию рецидивов герпетической инфекции и исчезновению болевого синдрома у женщины.

Терапия подобных клинических случаев носит противорецидивный характер. Валацикловир назначается при проявлениях инфекции по 500 мг 1 раз в день, длительность курса терапии составляет от 4 до 12 мес [15]. Данная схема позволяет достичь длительной ремиссии, что, несомненно, повышает качество жизни пациенток. Кроме того, подобная схема может применяться у пациенток, планирующих беременность, в качестве профилактики обострения герпес-вирусной инфекции.

Валацикловир является оптимальным выбором в терапии рецидивирующей герпетической инфекции ввиду удобного режима приема, что немаловажно при длительном лечении. В то же время при острых формах герпеса данный препарат в кратчайшие сроки снимает выраженную симптоматику и восстанавливает прежний уровень качества жизни пациентов.

Литература/References

1. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006; 296 (8): 964–73.
2. Kularatne RS, Muller EE, Maseko DV et al. Trends in the relative prevalence of genital ulcer disease pathogens and association with HIV infection in Johannesburg, South Africa, 2007–2015. *PLoS One* 2018; 13 (4): e0194125.
3. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world. *Herpes* 2004; 11 (Suppl. 1): 24A–35A.
4. Cusini M, Gbisanzoni M. The importance of diagnosing genital herpes. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 (Suppl. T1): 9–16.
5. Кузьмин В.Н. Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и терапию генитального герпеса у женщин. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (6): 55–60. / Kuz'min V.N. Sovremennyyi vzglad na klinicheskoe techenie, diagnostiku i terapiyu genital'nogo herpesa u zhenshchin. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (6): 55–60. [in Russian]
6. Sauerbrei A, Wutzler P. Herpes simplex and varicella-zoster virus infections during pregnancy: current concepts of prevention, diagnosis and therapy. Part 1: herpes simplex virus infections. *Med Microbiol Immunol* 2007; 196 (2): 89–94.
7. Baker DA. Consequences of herpes simplex virus in pregnancy and their prevention. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20 (1): 73–6.
8. Enright AM, Prober CG. Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention. *Semin Neonatol* 2002; 7 (4): 283–91.
9. Fatabzadeh M et al. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 737–6.

10. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Centres for Disease Control, www.cdc.gov (2015, accessed 12 November 2015).
11. Patton DL, Thwin SS, Meier A et al. Epithelial cell layer thickness and immune cell populations in the normal human vagina at different stages of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (4): 967–73. DOI: 10.1067/mob.2000.108857
12. Xu F. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006; 296 (8): 964–73.
13. Vauloup-Fellous C. Genital herpes and pregnancy: serological and molecular diagnostic tools. Guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017; 45: 655–63.
14. Asbley RL. Genital herpes. Type-specific antibodies for diagnosis and management. *Dermatol Clin* 1998; 16 (4): 789–93. XIII–XIV.
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валвир. / *Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Valvir*. [in Russian]
16. Горячкина МВ, Белоусова ТА. Эпизодическая и супрессивная терапия простого герпеса ациклическими нуклеозидами. *Клин. дерматология и венерология*. 2014; (4): 68–74. / Goryachkina MV, Belousova TA, Epizodicheskaya i supressivnaya terapiya prostogo herpesa aciklicheskimi nukleozidami. *Klin. dermatologiya i venerologiya*. 2014; (4): 68–74. [in Russian]
17. Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P et al. Valaciclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. *Genitourin Med* 1997; 73: 105–9.
18. Клинические рекомендации по ведению больных с генитальным герпесом. М., 2012. / *Klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bolnyh s genitalnym herpesom*. М., 2012. [in Russian]
19. Patel R, Alderson S, Geretti A et al. IUSTI/WHO Europe. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011; 22 (1): 1–10.
20. Произведено в Болгарии [15].
21. Имеется ввиду снижение кратности/частоты приема по сравнению с ацикловиром.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дворянкова Евгения Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ, врач-консультант СМЦ «Пангея»

Сакания Луиза Руслановна – врач ГБУЗ МНПЦДК

Бабаев Орхан Рауфович – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог, ГБУЗ МНПЦДК

Шахзадов Вартан Владленович – врач-дерматовенеролог, ГБУЗ МНПЦДК

Корсунская Ирина Марковна – д-р. мед. наук, проф., зав. лаб. физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН ЦТП ФХФ РАН. E-mail: marykor@bk.ru