

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

№ 5
ТОМ 20 / 2018

ISSN 2079-5696


MEDIAMEDICA

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

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

Редакционная коллегия / Editorial board

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

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

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

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

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

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

Краснопольский Владислав Иванович
Д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия) /
Prof. Vladislav I.Krasnopol'sky, M.D., Ph.D., Associated Member
of Russian Academy of Sciences, FESC (Moscow, Russia)

Иоханнес Битцер
Д-р медицины, профессор, Больница Университета Базеля
(Базель, Швейцария) / Johannes Bitzer, MD, PhD, University
Hospitals of the University of Basel (Basel, Switzerland)

Давид Серфати
Д-р медицины, профессор, Госпиталь Сент-Луис (Париж,
Франция) / David Serfaty, MD, PhD, Hospital Saint-Louis (Paris,
France)

Джорджи Бартфай
Д-р наук, профессор, Университет Сегеда (Сегед, Венгрия) /
Gyorgy Bartfai, MD, PhD, University of Szeged (Szeged, Hungary)

Андреа Дженаззани
Д-р медицины, профессор, Пизанский университет
(Пиза, Италия) / Andrea Genazzani, MD, PhD, Università di Pisa
(Pisa, Italy)

С О Д Е Р Ж А Н И Е

Поздравление с юбилеем!	4
Климактерический синдром и магний (обзор литературы) В.Н.Прилепская, А.Н.Мгерян, Е.А.Межевитинова	6
Генитоуринарный менопаузальный синдром – междисциплинарная проблема	9
Круглый стол по материалам XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя» «Современная женщина: качество жизни, здоровье, красота»	15
Оценка качества жизни женщин при поражениях эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека Е.Г.Сычева, Н.М.Назарова, О.В.Бурменская, В.Н.Прилепская	18
Женское репродуктивное здоровье: мужской взгляд (по материалам XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя»)	22
Международные алгоритмы ведения пациенток с дисплазией шейки матки Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова	27
К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки С.О.Дубровина, О.А.Ардинцева, Л.В.Красильникова, М.В.Варичева, О.А.Африкьян	33
Реабилитационная терапия как составляющая комплексного подхода к лечению хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин Т.Ю.Пестрикова, Е.А.Юрасова, И.В.Юрасов	37
Особенности прегравидарной подготовки у женщин с дисплазией соединительной ткани И.Ю.Ильина, Ю.Э.Доброхотова, В.О.Маликова, А.А.Чикишева	42
Сравнительная оценка эффективности перспективных препаратов для таргетной терапии эндометриоза на основании экспериментальной модели заболевания М.И.Ярмолинская, М.А.Петросян, М.С.Флорова, А.С.Молотков, А.С.Денисова, Е.В.Суслова, С.Ш.Тхазаплизева	46
Трансвагинальная эхография в диагностике локализации очагов глубокого инфильтративного эндометриоза Ш.Саид Данеш, В.Д.Чупрынин, А.И.Гус, С.С.Луньков, М.В.Мельников, А.В.Асатунова, Н.А.Буралкина	52
Возможности сохранения и реализации репродуктивной функции у девочек с синдромом Тернера (аналитический обзор) З.Х.Кумыкова, З.К.Батырова	56
Эффективность криопереносов в зависимости от различных факторов Н.В.Протопопова, Е.Б.Дружинина, Ю.В.Мыльникова, Н.А.Болдонова, Я.А.Дворянов, К.В.Крылова, А.В.Лябыгина, И.И.Коваленко	59
Современные подходы к эндоваскулярному лечению лейомиомы матки Л.С.Кокков, М.М.Дамиров, Г.Е.Белозеров, О.Н.Олейникова	63
Дефицит витамина D: современный подход к патогенезу и терапии Н.А.Ломова, Т.Э.Карапетыан, Е.Л.Долгополова, Е.Т.Мальбахова	68

С О Д Е Р Ж А Н И Е

EDITORIAL Congratulation on the anniversary!	4
REVIEW Climacteric syndrome and magnesium (literature review) V.N.Prilepskaya, A.N.Mgeryan, E.A.Mezhevitinova	6
CLINICAL CONFERENCE Genitourinary menopausal syndrome – interdisciplinary problem	9
CLINICAL CONFERENCE Round table on the materials of the XIX All-Russian Scientific and Educational Forum "Mother and Child" "Modern Woman: Quality of Life, Health and Beauty"	15
CLASSICAL ARTICLE Evaluation of health-related quality of life the women with human papillomavirus-associated lesions of the cervical epithelium E.G.Sycheva, N.M.Nazarova, O.V.Burmenskaya, V.N.Prilepskaya	18
CLINICAL CONFERENCE Female reproductive health: a man's view (based on the materials of the XIX All-Russian Scientific and Educational Forum "Mother and Child")	22
REVIEW International algorithms for the management of patients with uterine cervical dysplasia Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova	27
REVIEW To the question about diagnostics, prevention and therapy of pathology of the cervix S.O.Dubrovina, O.A.Ardintseva, L.V.Krasilnikova, M.V.Varicheva, O.A.Afrikyan	33
CLASSICAL ARTICLE Rehabilitation therapy as a component of the complex approach to the treatment of chronic forms the pelvic inflammatory disease in women T.Yu.Pestrikova, E.A.Yurasova, I.V.Yurasov	37
REVIEW Features of pregravid preparation in women with connective tissue dysplasia I.Yu.Ilina, Yu.E.Dobrokhotova, V.O.Malikova, A.A.Chikisheva	42
CLASSICAL ARTICLE Comparative assessment of effectiveness of new drugs for targeted therapy of endometriosis by experimental model M.I.Yarmolinskaya, M.A.Petrosyan, M.S.Florova, A.S.Molotkov, A.S.Denisova, E.V.Suslova, S.Sh.Tkhazaplizheva	46
CLASSICAL ARTICLE Transvaginal echography in the diagnosis of localization foci of deep infiltrative endometriosis Said Danesh Sh., V.D.Chuprynin, A.I.Gus, S.S.Lunkov, M.V.Melnikov, A.V.Asaturova, N.A.Buralkina	52
REVIEW Possibilities of preservation and realization of reproductive function in girls with Turner syndrome (analytical review) Z.Kh.Kumykova, Z.K.Batyrova	56
CLASSICAL ARTICLE Efficiency of cryoperenosis depending on various factors N.V.Protopopova, E.B.Druzhinina, U.V.Myl'nikova, N.A.Boldonova, J.A.Dvoryanov, K.V.Krylova, A.V.Labygina, I.I.Kovalenko	59
CLASSICAL ARTICLE Modern approaches to endovascular treatment of uterine leiomyoma L.S.Kokov, M.M.Damirov, G.E. Belozеров, O.N.Oleynikova	63
REVIEW Vitamin D deficiency: a modern approach to pathogenesis and therapy N.A.Lomova, T.E.Karapetyan, E.L.Dolgoplova, E.T.Malbakhova	68

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-63961
Общий тираж 15 тыс. экз.
Учредитель ЗАО «Медицинские издания».
Издание распространяется бесплатно.
Каталог «Пресса России» 29572.
Авторы, приславшие статьи для публикации,
должны быть ознакомлены с инструкциями
для авторов и публичным авторским договором.
Информация для авторов на сайте www.hnmp.ru.
Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов,
которая может не совпадать с мнением редакции
журнала.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного разрешения
редакции.
Все права защищены. 2018 г.
Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и
распространение данного производственно-
практического издания допускается без
размещения знака информационной продукции.
Издатель: ИП Берлин А.В.
Адрес издателя:
125239, Москва, б-р Матроса Железняка, 33/1
Адрес типографии:
107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21

«Объединённая редакция»
Адрес: 127055, г. Москва, ул. Новослободская, д. 31,
строение 4, помещение V, эт. 1
Телефон/факс: +7 (495) 098-03-59
www.hnmp.ru
E-mail: or@hnmp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов
Исполнительный директор:
Э.А. Батова
Научный редактор издания:
Д.В. Волкова
Научные редакторы:
М.Б. Капелович, Д.А. Караев, Е.В. Наумова

ММА «МедиаМедика»
Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, стр. 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83
E-mail: media@con-med.ru
Электронная версия: con-med.ru
Советник по управлению и развитию: Т.Л. Скоробогат
Директор по рекламе: Н.М. Сурова
Менеджер по работе с ключевыми клиентами: Н.А. Зуева
Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,
А.С. Баринаева, Е.Д. Кандина, А.С. Спирина
Работа с подписчиками:
Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)
E-mail: subscribe@con-med.ru

Юбилей доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Веры Николаевны Прилепской

В 2018 г. отмечает юбилей доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова», главный редактор журнала «Гинекология» Вера Николаевна Прилепская.

Свою профессиональную деятельность, энергию и талант настоящего доктора Вера Николаевна посвящает одной цели – здоровью женщины и будущих поколений.

Прилепская Вера Николаевна после окончания в 1966 г. Смоленского государственного медицинского института в течение трех лет по распределению работала врачом акушером-гинекологом в акушерско-гинекологическом объединении Медсанчасти №53 г. Узловая Тульской области и по совместительству преподавала в медицинском училище. С 1969 по 1973 г. Вера Николаевна – врач акушер-гинеколог родильного дома №11 им. Клары Цеткин г. Москвы. С 1973 по 1975 г. обучалась в городской клинической ординатуре на базе кафедры акушерства и гинекологии 2-го ММИ (ныне РНИМУ) им. Н.И.Пирогова (зав. кафедрой – академик Г.М.Савельева). Неоднократно усовершенствовалась во Всесоюзном научно-исследовательском центре по охране здоровья матери и ребенка, на форумах, конгрессах по проблеме акушерства и гинекологии. Вскоре В.Н.Прилепская была назначена на должность главного гинеколога-эндокринолога Ждановского района г. Москвы. С 1976 г. творческая деятельность В.Н.Прилепской была связана с Московским областным научно-исследовательским институтом акушерства и гинекологии (МОНИИАГ), директором которого был профессор В.И.Кулаков, во многом определивший ее профессиональное становление. Здесь она впоследствии прошла путь от младшего научного сотрудника до руководителя отделения. Именно в МОНИИАГ Вера Николаевна помимо разносторонней клинической деятельности стала заниматься научными исследованиями, по-прежнему уделяя особое внимание проблемам гинекологической эндокринологии. После успешной защиты кандидатской диссертации, посвященной одной из самых актуальных проблем гинекологии, – «Лечение больных с дисфункциональными маточными кровотечениями норстероидами» (1981 г.), В.Н.Прилепская была назначена руководителем научно-поликлинического отделения МОНИИАГ, работу которого значительно усовершенствовала не только с позиций клинициста, но и ученого. Совершенствуя амбулаторно-поликлиническую помощь, она делала акцент на развитии научных исследований врачами первичного звена акушерства и гинекологии, внедряла новые достижения в лечебные учреждения Московской области, оказывала им консультативную и методическую помощь, выезжала в разные районы Московской области. В 1987 г. после успешного прохождения по конкурсу Вера Николаевна назначена руководителем научно-поликлинического отделения ВНИЦ ОЗМиР МЗ СССР (ныне – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России, директор – академик РАН Г.Т.Сухих). Она сразу приступила к созданию из небольшой поликлиники большого научно-поликлинического отдела, который вскоре стал осуществлять клиническую, научную и организационно-педагогическую работу по существу в качестве головного амбулаторно-поликлинического учреждения России. Вскоре на базе отдела было организовано постоянное обучение врачей, научных сотрудников, ординаторов, аспирантов, открыты специализированные приемы, кабинеты, стационар дневного пребывания, информационные центры и др.

Проведя, начиная еще с МОНИИАГ, фундаментальное исследование по изучению физиологии и патологии менструального цикла, в 1989 г. В.Н.Прилепская защитила докторскую диссертацию «Вторичная аменорея. Клиника, диагностика и лечение», которая открыла новые горизонты в лечении ряда сложных заболеваний репродуктивной системы и была удостоена номинации ВАК за «Лучшую диссертацию года». В 1994 г. Вере Николаевне было присвоено звание профессора, в 1999 г. – звание «Заслужен-



ный деятель науки РФ». С 2006 г. профессор В.Н.Прилепская – заместитель директора Центра по научной работе и руководитель научно-поликлинического отделения.

Профессор В.Н.Прилепская по праву считается основателем отечественной научной школы по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ее руководством защищены 52 кандидатские и докторские диссертации, подготовлена целая школа врачей. Ученики Веры Николаевны – ведущие специалисты в органах здравоохранения города Москвы, регионов России, за рубежом – вносят значительный вклад в развитие акушерско-гинекологической службы.

Основные направления научно-практической деятельности В.Н.Прилепской всегда сосредоточены на самых актуальных проблемах акушерства и гинекологии. Особое внимание она уделяет профилактике абортот и их осложнений, рациональной контрацепции, гинекологической эндокринологии. Одним из важных направлений ее клинической и научной работы является проблема заболеваний шейки матки, вульвы и влагалища, которая ориентирована в первую очередь на профилактику онкологических заболеваний женской репродуктивной системы и успешно решается

ею не только на отечественном, но и на международном уровне.

Результаты научных исследований В.Н.Прилепской нашли отражение в более чем 1200 научных работах, она является автором и соавтором 37 книг. Наибольшей популярностью среди врачей пользуются «Практическое руководство по гинекологической эндокринологии», «Руководство по планированию семьи», «Руководство по охране репродуктивного здоровья», «Кольпоскопия – руководство для врачей», «Гормональная контрацепция», «Внутриматочная контрацепция», «Практическая гинекология», «Эктопии и эрозии шейки матки, влагалища и вульвы», «Поликлиническая гинекология», «Руководство по контрацепции», «Клиническая гинекология», «Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии», «Гормональная контрацепция», «Руководство по профилактике рака шейки матки», «Заболевания шейки матки и генитальные инфекции». Вера Николаевна является научным редактором 15 медицинских книг иностранных ученых.

В.Н.Прилепская – высококвалифицированный врач акушер-гинеколог, руководитель консилиумов, ведет большую клиническую, организационную, лечебную, педагогическую, консультативную работу. В течение многих лет Вера Николаевна является консультантом Центральной клинической больницы с поликлиникой медицинской центра Управления делами Президента РФ и клиники Медицинского управления делами мэра и Правительства Москвы. Постоянно внедряет новые технологии в акушерско-гинекологическую практику, автор 27 методических рекомендаций и изобретений, за что была удостоена медалей ВДНХ.

За цикл исследований по разработке инновационных технологий для комплексной оценки состояния репродуктивного тракта женщин молекулярно-генетическими методами в числе других авторов Вера Николаевна удостоена премии Галена.

В.Н.Прилепская осуществляла руководство и координацию научных исследований по совершенствованию амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии, являясь председателем проблемной комиссии РАМН, председателем комиссии Фармакологического комитета МЗ РФ по препаратам, применяемым в акушерстве и гинекологии. Под ее руководством разработаны и внедрены новые технологии диагностики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, изучены и внедрены в клиническую практику различные новейшие методы эффективной рациональной контрацепции, разработана тактика их дифференцированного применения, детально изучены лечебные аспекты современных контрацептивных средств. В результате этих исследований было издано первое и многократно переизданное впоследствии национальное «Руководство по контрацепции» (2006, 2011, 2014, 2018 г.).

Под редакцией академика Г.Т.Сухих и профессора В.Н.Прилепской издано первое в России руководство для врачей «Профилактика рака шейки матки», в котором были отображены перспективы данной темы.

Одним из очень важных направлений деятельности Веры Николаевны является общественная работа. По инициативе В.И.Кулакова и В.Н.Прилепской в 1993 г. было создано Российское общество по контрацепции (президент – В.Н.Прилепская), результаты просветительской работы которого содействовали и содействуют

снижению числа аборт, профилактике нежеланной беременности, распространению в РФ знаний о вреде абортов, рациональной контрацепции, внедрению ее новых прогрессивных методов и т.д.

В 1997 г. В.Н.Прилепской создана Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии», содействующая повышению образования врачей и росту их профессионального уровня, внедрению в практическую деятельность современных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний шейки матки. Под руководством Веры Николаевны сотрудниками центра разработаны клинические рекомендации по скринингу патологических состояний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека.

В.Н.Прилепская является известным у нас в стране и признанным за рубежом главным исследователем многих международных и отечественных многоцентровых клинических исследований, имеет ряд сертификатов по GCP, в том числе международного класса.

Обучаясь за рубежом (Швеция, Англия, Венгрия и Германия), Вера Николаевна Прилепская совершенствовалась в области репродуктивного здоровья и контрацепции, являясь организатором, участником и приглашенным лектором многих международных форумов, конгрессов, семинаров, где достойно представляла Россию в качестве докладчика, руководителя симпозиумов, школ и члена экспертных советов. Вера Николаевна является одним из первых организаторов и руководителей научной программы форумов «Мать и Дитя». Организатор и руководитель ежегодных конгрессов по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии, пользующихся большой популярностью среди врачей.

В.Н.Прилепская – член президиума Российского общества акушеров-гинекологов, член Экспертного совета Минздрава РФ по охране материнства и детства и мониторингу смертности матерей и детей, заместитель председателя специализированного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций, член президиума Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC), Европейского общества гинекологов, член президиума Международной ассоциации по цервикальному раку (ECCA), Европейской федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки, Европейской ассоциации гинекологов-эндокринологов. Вера Николаевна – почетный профессор Венгерского общества акушеров-гинекологов, Смоленской государственной медицинской академии и ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава РФ.

Вера Николаевна – общепризнанный лектор, собирающий большие аудитории слушателей, и талантливый педагог.

Много времени отдает редакторской работе: в течение 20 лет является главным редактором журнала «Гинекология», членом редакционной коллегии журналов «Акушерство и Гинекология», «Проблемы репродукции», «Остеопороз и остеопения», «Фарматека», «Consilium Medicum», «Медицинский совет», «Медицинский оппонент», «Opinion Leader» и др.

За заслуги в области развития здравоохранения и многолетний добросовестный труд В.Н.Прилепская награждена государственными орденами: орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени, орденом Почета, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» I степени, Почетной грамотой Президента РФ, медалью «За заслуги в области развития здравоохранения», а также медалями «Ветеран труда», «За достигнутые успехи в развитии народного хозяйства СССР», «В память 850-летия Москвы» и почетными грамотами.

В 2016 г. за выдающиеся заслуги в области развития проблемы репродуктивного здоровья и контрацепции на международном и отечественном уровне В.Н.Прилепская награждена Медалью Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью.

В 2018 г. профессор В.Н.Прилепская отмечает свой 80-летний юбилей. Она активно и плодотворно продолжает свою научную и клиническую деятельность, являясь руководителем госзадания по теме «Разработка и внедрение маркеров ранней диагностики и прогнозирования риска развития ВПЧ-ассоциированных предраковых заболеваний и рака нижнего отдела половых путей», заканчивает работу над книгой, занимается большой клинической и педагогической работой, делится с учениками и коллегами клиническим, научным и жизненным опытом.

Редакция журнала «Гинекология», его читатели, коллеги и ученики Веры Николаевны выражают ей свое глубокое уважение и восхищение ее деятельностью, направленной на развитие российского здравоохранения и сохранение здоровья и жизни людей, ее активной жизненной позицией, широтой интересов и любовью к профессии.

От всего сердца поздравляем Веру Николаевну Прилепскую с юбилеем и желаем крепкого здоровья, активного долголетия и дальнейших профессиональных достижений на благо и здоровье людей!

Климактерический синдром и магний (обзор литературы)

В.Н.Прилепская[✉], А.Н.Мгерян, Е.А.Межевитинова

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

[✉]VPrilepskaya@mail.ru

Магний является одним из важнейших микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности организма человека. Он поддерживает нормальный обмен белков и нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), снижает спазм артерий, как периферических, так и коронарных, препятствует образованию тромбов, расслабляет матку при гипертонусе, восстанавливает ритм сердца при тахикардии, способствует нормальному течению беременности и т.д. Дефицит магния оказывает негативное влияние на здоровье, особенно у женщин в климактерическом периоде. Гипомагниемия усугубляет течение основных клинических проявлений и состояний, характерных для климактерического синдрома, в связи с чем применение препаратов магния у данной категории пациенток позволит улучшить состояние здоровья и качество их жизни.

Ключевые слова: климактерический синдром, магний, остеопороз.

Для цитирования: Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Межевитинова Е.А. Климактерический синдром и магний (обзор литературы). Гинекология. 2018; 20 (5): 6–8.

DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.6-8

Review

Climacteric syndrome and magnesium (literature review)

V.N.Prilepskaya[✉], A.N.Mgeryan, E.A.Mezhevitinova

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

[✉]VPrilepskaya@mail.ru

Abstract

Magnesium is one of the most important trace elements necessary for the life of the human body. It supports the normal exchange of proteins and nucleic acids (DNA and RNA), reduces spasm of the arteries, both peripheral and coronary, prevents the formation of blood clots, relaxes the uterus with hypertension, restores heart rhythm with tachycardia, contributes to the normal course of pregnancy, etc. Magnesium deficiency has a negative impact on health, especially in women in the menopause. Hypomagnesemia exacerbates the course of the main clinical manifestations and conditions characteristic of climacteric syndrome, and therefore the use of magnesium preparations in this category of patients will improve their health and quality of life.

Key words: climacteric syndrome, magnesium, osteoporosis.

For citation: Prilepskaya V.N., Mgeryan A.N., Mezhevitinova E.A. Climacteric syndrome and magnesium (literature review). Gynecology. 2018; 20 (5): 6–8.

DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.6-8

Климактерический период – это физиологический период в жизни каждой женщины [1], в течение которого преобладают инволютивные процессы, характеризующиеся прекращением сначала детородной, а затем и менструальной функции. Основным проявлением климактерического синдрома является снижение выработки эстрогенов, что приводит к нарушению или прекращению менструации, угасанию репродуктивной функции, а также к эндокринным нарушениям [2]. Характерными симптомами климактерического синдрома являются: нейropsychические (головная боль, бессонница, депрессия), вегетативно-сосудистые (приливы, потливость, тахикардия), эндокринно-обменные нарушения (метаболический синдром, сухость во влагалище, выпадение волос, ломкость ногтей). Принято выделять ранние проявления климактерического синдрома (приливы, гипергидроз, нарушение сна, раздражительность), средневременные (урогенитальная атрофия, атрофические изменения кожи и придатков, «сухие» конъюнктивиты) и поздние (остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, деменция).

В этом периоде у женщины обостряются многие хронические заболевания, оказывающие негативное влияние на качество жизни. В частности, известно, что со снижением уровня эстрогенов увеличивается риск развития гиперлипидемии и гипергликемии, что может привести к возникновению или усугублению сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4]. Понижение уровня половых гормонов увеличивает также риск поражения тканей головного мозга, костной системы [5].

Остеопороз является одним из характерных проявлений гипоэстрогении, что связано с нарушением в кальциевом, магниевом и фосфатном обмене. Известно, что в клетках кишечника, в остеобластах, остеокластах и в клетках почечных канальцев содержатся эстрогеновые рецепторы

(ERα, ERβ), с которыми непосредственно связывается эстроген. Также известно, что гормон эстроген оказывает косвенное транскрипционное воздействие на различные белки, участвующие в метаболизме магния в клетке [6].

Показано, что магний, совместно с такими микроэлементами, как цинк, кальций и медь, участвует в обмене веществ в костной ткани, обеспечивая синтез костного матрикса. Низкий уровень магния может привести к изменению структуры кристаллов в костной ткани, которые делают кость более хрупкой. По данным S.Castiglioni и соавт., дефицит магния приводит к уменьшению уровня паратиреоидного гормона и, соответственно, к уменьшению уровня витамина D [7].

Значимую роль играет магний и в предотвращении развития вазоконстрикции коронарных сосудов, что особенно важно в климактерическом периоде [8]. При дефиците магния повышаются внутриклеточный уровень Ca^{2+} , образование свободных радикалов и провоспалительных цитокинов в кардиомиоцитах. Гипомагниемия приводит к активации Ca^{2+} сигнальных путей, что лежит в основе ишемического повреждения миокарда [9]. Кроме того, дефицит магния сопряжен с внутриклеточным дефицитом калия, что также способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Одной из основных проблем при дефиците магния являются тромбозы. Известно, что Mg^{2+} увеличивает активность тромбосана A_2 , а дисбаланс $\text{Ca}^{2+}:\text{Mg}^{2+}$ является ведущим в реализации избыточного тромбообразования на фоне недостатка магния.

Особое место дефицит магния занимает в развитии артериальной гипертензии. Магний является антагонистом кальция и стимулирует продукцию простагландинов, оксида азота, изменяет сосудистую реактивность к действию вазоконстрикторов [10].

В 2004 г. J. Costello было показано, что применение лечебных доз солей магния (411–548 мг в день) на протяжении 4 нед приводит к снижению показателей артериального давления и секреции альдостерона [11]. Отмечалась также положительная динамика (повышение) содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и аполипротеина A₁.

Показано, что недостаток магния влияет на жирнокислотный состав липидов, снижает активность ферментов системы элонгации и десатурации жирных кислот, блокируя синтез арахидоновой кислоты. Низкий уровень магния в крови приводит к снижению уровня ЛПВП [12] и способствует развитию атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей [13].

Одной из ведущих причин развития метаболических нарушений, которые, как известно, характерны для климактерического синдрома, является гипомagneзemia. По данным литературы, метаболический синдром встречается у 28–88% женщин в постменопаузе и повышает риск [14, 15] развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета у женщин в постменопаузе. По данным О.А. Громова и соавт., в основе механизма его развития лежит активация каскада воспалительных реакций, что приводит к снижению чувствительности к инсулину, возникновению эндотелиальной дисфункции, развитию оксидантного стресса [16].

Магний является важным минералом, регулирующим активность сотен ферментов, охватывая ≈80% известных метаболических функций [17–20].

По данным американских ученых, около 45% жителей США страдают дефицитом магния, 60% не получают среднесуточную норму [21–24], которая составляет 3,6 мг/кг [25]. V. Fulgoni и соавт. показано, что суточная доза приема магния для женщин составляет 320, для мужчин – 420 мг в день [21].

Основным источником данного микроэлемента являются овощи и фрукты. Известно, что в достаточно высоком количестве магний содержится в зелени (78 мг в 1 порции), орехах (80 мг в 1 порции), крупах (46 мг в 1 порции). Однако, по данным W. Guo и соавт., за последние 100 лет уровень микроэлементов, в том числе и магния, достоверно снизился во многих фруктах и овощах на 80–90% [26].

Mg²⁺ занимает второе место после K⁺ по содержанию в клетке. До 53% магния концентрируется в костной ткани, дентине и эмали зубов и около 20% – в тканях с высокой метаболической активностью (сердце, мышцы, мозг, надпочечники, почки, печень). Магний участвует в формировании более 300 ферментов, в том числе ферментов, регулирующих каскад синтеза аденозинтрифосфорной кислоты [27].

Магнийсодержащие ферменты и свободные ионы Mg²⁺, кроме поддержания разнообразных энергетических и пластических процессов (главный – магнийзависимый синтез липопротеидных комплексов на рибосомах), обеспечивают фазу покоя при проведении нервно-мышечных импульсов [28], участвуют в регулировании осмотического баланса [29], регулируют синтез всех нейропептидов в головном мозге, синтез и деградацию катехоламинов (норадреналин) и ацетилхолина [30], баланс фракций липопротеидов высокой-низкой плотности и триглицеридов, восстанавливают чувствительность к инсулину [12]. Магний участвует в передаче генетической информации через продуцирование ДНК и РНК нуклеотидов [31].

Несмотря на необходимость и важность магния для здоровья человека, на сегодняшний день данный микроэлемент недостаточно изучен по сравнению с кальцием и железом, что, по мнению ученых, связано с неспецифичными клинико-диагностическими и лабораторными тестами [32, 33]. Симптомы недостаточности магния (повышенная утомляемость, снижение внимания, синдром хронической усталости и др.) зачастую маскируются клиническими проявлениями основного заболевания (сердечно-сосудистые, сахарный диабет и др.), что также усложняет диагностику дефицита магния.

Известно, что основной терапией климактерического синдрома является заместительная гормональная терапия, которая необходима для 15–25% женщин в постменопаузе. Заместительная гормональная терапия позволяет купировать симптомы климактерического синдрома, что,

безусловно, приводит к улучшению качества жизни женщины.

Еще в 1990-х годах было показано, что эстрогены способствуют поступлению магния в органы и ткани организма [34], в связи с чем уровень магния в циркулирующей крови гораздо ниже у молодых женщин по сравнению с мужчинами [35], особенно во время овуляции, при пероральном применении контрацептивов и заместительной гормональной терапии [36, 37], когда уровень эстрогена наиболее высок.

Прием эстрогенсодержащих препаратов приводит к снижению уровня магния в крови за счет изменения печеночного метаболизма, нарушения абсорбции магния в кишечнике, повышения активности парацитовой железы, развития дефицита в организме важного синергиста магния – В₆, напряжения системы адаптации [38, 39].

Таким образом, дефицит магния – одна из причин значимых осложнений климактерического синдрома, в связи с чем применение магнийсодержащих препаратов является необходимой терапией в этом периоде. Пероральный прием препаратов магния является профилактикой остеопороза, атеросклероза, метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, особенно для женщин, принимающих заместительную гормональную терапию.

Литература/References

1. Kbalifa A, Tiali A, Zemour L et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with lifestyle and cardiovascular biomarkers among postmenopausal women in western Algeria. *Int J Gynecol Obstet* 2017; 138 (2): 201–6.
2. Mendes KG, Theodoro H, Rodrigues AD. Menopausal status and metabolic syndrome in women in climacteric period treated at a clinic in Southern Brazil. *Open J Endocr Metab Dis* 2013; 3 (1): 31–41.
3. Parbizkar S, Latiff LA, Rahman SA et al. Preventive effect of nigella sativa on metabolic syndrome in menopause induced rats. *J Med Plants Res* 2011; 5 (8): 1478–84.
4. Pinkas J, Bojar I, Owoc A et al. Cardiovascular diseases, metabolic syndrome and health behaviors of postmenopausal women working in agriculture. *Arch Med Sci* 2017; 13 (5): 1040–8.
5. Stachowiak G, Pertynski T, Pertynska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Menopause Rev* 2015; 14 (1): 59–64.
6. Sonu Y, Avinash SS, Sreekantha et al. Effect of Oestrogen on Altering the Serum and Urinary Levels of Calcium, Phosphate and Magnesium in Hysterectomised Women Compared to Natural Menopausal South Indian Women: A Case Control Study. *Ind J Clin Biochem* 2016; 31 (3): 326–31.
7. Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W et al. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. *Nutrients* 2013; 5: 3022–33.
8. Kurabayashi M. Role of magnesium in cardiac metabolism. *Clin Calcium* 2005; 15 (11): 77–83.
9. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. *Magn Res* 2005; 18 (4): 275–84.
10. Sbechther M. Walnuts and Endothelial Function in Hypercholesterolemic. *Subjects Circulation* 2004; 110: e58.
11. Costello J. Nebulised magnesium in asthma. *Emerg Med J* 2004; 21 (5): 586–7.
12. Iannello S, Belfiore F. Hypomagnesemia. A review of pathophysiological, clinical and therapeutic aspects. *Panminerva Med* 2001; 43 (3): 177–209.
13. Iskra M, Baralkiewicz D, Majewski W et al. Serum magnesium, copper and zinc concentration changes in lower limb ischemia and postoperative treatment. *Magn Res* 2005; 18 (4): 261–7.
14. Abbasi M, Farzam SA, Mamaghani Z et al. Relationship between metabolic syndrome and its components with bone densitometry in postmenopausal women. *Diabetes Metab Syndrome. Clin Res Rev* 2017; 11: 73–6.
15. Nakhjavani M, Imani M, Larry M et al. Metabolic syndrome in premenopausal and postmenopausal women with type 2 diabetes: loss of protective effects of premenopausal status. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13 (1): 102–8.
16. Громова ОА, Гоголева ИВ. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии. Дефицит магния и концепция стресса. *Фарматека*. 2007; 12: 146. / Gromova OA, Gogoleva IV. Primenenie magniia v zerkale

- dokazatel'noi meditsiny i fundamental'nykh issledovaniy v terapii. Defitsit magniia i kontseptsii stressa. Farmateka. 2007; 12: 146. [in Russian]
17. Geiger H, Wanner C. Magnesium in disease. *Clin Kidney J* 2012; 5: i25–i38.
 18. Volpe SL. Magnesium in Disease Prevention and Overall Health. *Adv Nutr* 2013; 4: 378S–383S.
 19. McCarthy JT, Kumar R. Atlas of Diseases of the Kidney: Divalent Cation: Magnesium; Current Medicine. Philadelphia, PA, USA, 1999.
 20. De Baatj JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol Rev* 2015; 95: 1–46.
 21. Fulgoni VL, Keast DR, Bailey RL et al. Foods, Fortificants, and Supplements: Where Do Americans Get Their Nutrients? *J Nutr* 2011; 141: 1847–54.
 22. Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A et al. Perspective: The Case for an Evidence-Based Reference Interval for Serum Magnesium: The Time Has Come 12345. *Adv Nutr* 2016; 7: 977–93.
 23. Rosenstein DL, Ryschon TW, Niemela JE et al. Skeletal muscle intracellular ionized magnesium measured by ³¹P-NMR spectroscopy across the menstrual cycle. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 486–90.
 24. What We Eat in America, NHANES 2011–2012, Day 1 Food and Supplement Intake Data. Available online: https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400530/pdf/1112/Table_37_SUP_GEN_11.pdf
 25. Magnesium. Office of Dietary Supplements: National Institutes of Health, 2018. Accessed on 23 April 2018.
 26. Guo W, Nazim H, Liang Z et al. Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop J* 2016; 4: 83–91.
 27. Ребров ВГ, Громова ОА. Витамины и микроэлементы. М.: Алев-В, 2003. / Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitaminy i mikroelementy. M.: Alev-V, 2003. [in Russian]
 28. Еришов ЮА. Химия биогенных элементов. М.: Высшая школа, 2000. / Ersbov Yu.A. Khimiia biogennykh elementov. M.: Vysshaia shkola, 2000. [in Russian]
 29. Громова ОА, Никонов АА. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы. Неврология и психиатрия им. С.С.Корсакова. 2002; 12: 45–9. / Gromova O.A., Nikonov A.A. Rol' i znachenie magniia v patogeneze zabolevanii nervnoi sistemy. *Neurologiia i psikiatriia im. S.S.Korsakova*. 2002; 12: 45–9. [in Russian]
 30. Громова ОА, Бухарина ЕВ, Галицкая СА и др. Коррекция дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом. Акушерство и гинекология. 2003; 5: 48–52. / Gromova O.A., Bukharina E.V., Galitskaia S.A. i dr. Korrektsiia defitsita magniia u zhen'shchin s predmenstrual'nym sindromom. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2003; 5: 48–52. [in Russian]
 31. Снасов АА. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000. / Spasov A.A. Magnii v meditsinskoi praktike. Volgograd, 2000. [in Russian]
 32. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC et al. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016; 387: 907–16.
 33. Weaver CM, Peacock M. Calcium. *Adv Nutr* 2011; 2: 290–2.
 34. Seelig MS. Interrelationship of magnesium and estrogen in cardiovascular and bone disorders, eclampsia, migraine and premenstrual syndrome. *J Am Coll Nutr* 1993; 12: 442–58.
 35. Jankunas R, Driziene Z, Stakisaitis D et al. Gender-dependent Magnesium Urinary Excretion in Healthy Adolescents and Adults. *Acta Medica Lituanica* 2001; 8: 167–72.
 36. Dante G, Vaiarelli A, Facchinetti F. Vitamin and mineral needs during the oral contraceptive therapy: A systematic review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2016; 3: 1–10.
 37. Grossi E, Castiglioni S, Moscheni C et al. Serum magnesium and calcium levels in infertile women during a cycle of reproductive assistance. *Magn Res* 2017; 30: 35–41.
 38. Громова ОА, Лиманова ОА, Торшин ИЮ. Систематический анализ экспериментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 7 (3): 29–44. / Gromova O.A., Limanova O.A., Torsbin I.Yu. Sistematicheskii analiz eksperimental'nykh i klinicheskikh issledovaniy kak obosnovanie neobkhodimosti sovmestnogo ispol'zovaniia estrogenosoderzhashchikh preparatov s preparatami magniia i piridoksina. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiia*. 2013; 7 (3): 29–44. [in Russian]
 39. Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Межевитинова Е.А. Применение Магне В6 для профилактики побочных реакций гормональной контрацепции. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005; 5. / Prilepskaya V.N., Nazarova N.M., Mezhevitinova E.A. Primenenie Magne V6 dlia profilaktiki pobochnykh reaktii gormonal'noi kontratseptsii. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2005; 5. [in Russian]
 40. Макацария АД, Дадак К, Бицадзе В.О. Клинические особенности у пациенток с гормонально-зависимыми состояниями и дефицитом магния. Акушерство и гинекология. 2017; 5: 124–31. / Makatsariya A.D., Dadak K., Bitsadze V.O. Klinicheskie osobennosti u patsientok s gormonal'no-zavisimymi sostoiianiiami i defitsitom magniia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 5: 124–31. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Мгерян Анна Персесовна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова».

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова»

Генитоуринарный менопаузальный синдром – междисциплинарная проблема

Круглый стол по материалам XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя»

Для цитирования: Генитоуринарный менопаузальный синдром – междисциплинарная проблема. Гинекология. 2018; 20 (5): 9–14. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.9-14

Clinical Conference

Genitourinary menopausal syndrome – interdisciplinary problem

According to the materials of the XIX All-Russian Scientific-Educational Forum "Mother and Child"

For citation: Genitourinary menopausal syndrome – interdisciplinary problem. Gynecology. 2018; 20 (5): 9–14. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.9-14

Председатель: доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» **Вера Николаевна Прилепская.**

На прошедшем XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» и VI Съезде акушеров-гинекологов России были затронуты важнейшие темы организации здравоохранения, озвучены дискуссионные вопросы акушерства, гинекологии и смежных дисциплин. В рамках форума прошел симпозиум «Генитоуринарный менопаузальный синдром как междисциплинарная проблема», собравший ведущих лидеров в этой области. Заседание открыла председатель симпозиума, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России **Вера Николаевна Прилепская**, которая выступила с докладом: «Генитоуринарный менопаузальный синдром. Возможности эстрогенотерапии».

Согласно определению, предложенному Международной ассоциацией по менопаузе в 2014 г., генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) представляет собой симптомокомплекс, в основе которого лежит гипоестрогения, он проявляется изменениями в наружных половых органах, влагалище, уретре и мочевом пузыре. Гипоестрогения приводит к уменьшению или исчезновению гликогена из промежуточных клеток, изменению кислотности вагинальной среды. Отсутствие терапии способствует колонизации влагалища патогенной микрофлорой, инфицированию слизистых оболочек (СО) урогенитального тракта и развитию инфекционных процессов влагалища, шейки матки и мочевых путей.

Клиническая картина ГУМС: сухость, зуд, боль, жжение в области гениталий, дискомфорт во влагалище, диспареуния, контактные кровянистые выделения, неприятные ощущения в уретре и влагалище, ассоциированные с мочеиспусканием, вторичное инфицирование нижних отделов половых путей. Урогенитальные инфекции чаще встречаются у женщин старше 65 лет; 10–15% женщин страдают от повторных эпизодов рецидивирующей мочевой инфекции нижних отделов мочевых путей (вагинита, вульвита, цервицита, уретрита, цистита и др.). Гипоестрогения становится также причиной недержания мочи в постменопаузе (расстройством мочеиспускания страдают до 40% женщин 35–75 лет, и лишь 4% из них обращаются за медицинской помощью).

Результаты многоцентрового наблюдательного исследования, в котором участвовали женщины 50–60 лет с симптомами вульвовагинальной атрофии в период постменопаузы, показали, что без профилактики и терапии симптомы урогенитального синдрома не исчезают – более того, они с возрастом прогрессируют (рис. 1). Анализ с помощью логистической регрессии показал, что на проявления урогенитального синдрома значительно влияют два фактора: количество лет, прошедших с начала менопаузы, и сидячий образ жизни. Распространенность симптомов урогенитального синдрома у исследуемых через 1 год после наступления менопаузы составляла 64,7%, а через 6 лет – уже 84,2%.

Методы обследования пациенток с подозрением на наличие ГУМС включают клиническое, гинекологическое, цитологическое исследования (Пап-тест), жидкостную цитологию, бактериоскопическое и бактериологическое (по показаниям) исследования, кольпоскопию, определение кислотности влагалищного содержимого и кариопикнотического индекса (что позволяет оценить также эффективность терапии) и обследование на инфекции, передающиеся половым путем.

Основной метод лечения ГУМС – это заместительная терапия эстрогенами. Натуральные эстрогены, синтезируемые в организме, отличаются друг от друга по химической структуре (рис. 2) и биологическим эффектам. Из трех природных эстрогенов человеческого организма (эстриол, эстрадиол и эстрон) именно эстриол имеет самый короткий период полувыведения и наименьшую биологическую активность.

Эстриол обладает высокой селективностью к эстрогенным рецепторам уретры, мочевого пузыря и влагалища при сравнительно малом связывании с эстрогенными рецепторами в других тканях. Способствует созреванию эпителия влагалища и положительно влияет на его микрофлору (рис. 3). Эстриол характеризуется достойным уровнем безопасности и эффективности: его назначение не приводит к повышению риска развития рака молочных желез и эндометрия; не отмечено неблагоприятных эффектов при одновременном приеме и взаимодействии эстриола с другими лекарственными средствами, также в отношении эстриола отсутствуют данные о случаях тромбоэмболии. Оригинальным препаратом эстриола в России является Овестин в форме таблеток, крема и суппозитория (две последних формы отпускаются

Рис. 1. Без адекватной терапии и профилактики урогенитальные симптомы прогрессируют с возрастом!

Преувеличение урогенитальных симптомов по годам со времени наступления менопаузы



Palmaa F, Volpea A, Villa P, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. Maturitas 2016.

Рис. 2. Натуральные эстрогены, синтезируемые в организме, отличаются друг от друга по химической структуре и биологическим эффектам.



без рецепта). Показаниями к назначению Овестина являются климактерический синдром с вегетососудистыми и нейроэндокринными нарушениями (преимущественно приливы, ночная потливость, нарушение ритма сна и др.), ГУМС, гипопостроения разного генеза, пред- и послеоперационное лечение при проведении операций на влагалище женщинам в постменопаузе, лечение цервикальных форм бесплодия; также препарат используется как средство для дифференциальной диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии при атрофической картине цервикального мазка у женщин в постменопаузе.

Результаты 19 рандомизированных исследований, включавших более 4 тыс. пациенток, показали эффективность локальной эстрогенотерапии в лечении вульвовагинальной атрофии как в режиме монотерапии, так и в комбинации с системной менопаузальной гормонотерапией (МГТ) и пессариями. Из-за короткого времени воздействия на рецепторы эстриол не влияет на эндометрий матки и не вызывает пролиферации клеток, в этом отношении назначение препарата считается безопасным. Овестин (500 мг эстриола) назначают по 1 дозе (для профилактики возникновения местных нежелательных реакций стартовать лучше с крема) на ночь ежедневно в течение 2 нед, затем переходят на 1 дозу 2 раза в неделю в течение 2 нед. Поддерживающей становится 1 доза 1 раз в неделю на период 3 мес и более под контролем самочувствия пациентки и определения карпопикнотического индекса — КПИ (КПИ ≥ 30% свидетельствует о восстановлении функциональной активности ткани). При сочетанном поражении (атрофическом вульвовагините, уретрите и цистите) доза эстрогенов может быть увеличена в 2 раза (от 0,5 до 1 г на ночь). На период терапии каждые 1–2 нед необходимо проводить осмотры с определением КПИ для контроля за восстановлением СО влагалища. В одном из исследований показано, что уже через месяц терапии эстриолом (оригинальный препарат Овестин крем) восстановился нормальный уровень лактобактерий у 60% женщин, уменьшилась частота рецидивов с 5,9 до 0,5 в год и снизилось pH влагалища с $5,5 \pm 0,7$ до нормы — $3,6 \pm 1,0$.

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



Профессор В.Н. Прилепская подчеркнула, что терапия вагинальными эстрогенами снижает pH влагалища, способствует нивелированию микробиологических изменений, отмечающихся во влагалище после наступления менопаузы, и профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей. При применении вагинальных эстрогенов урогенитальные симптомы быстро исчезают. В качестве терапии первой линии при наличии симптомов гиперактивного мочевого пузыря рекомендованы изменение образа жизни и тренировки мочевого пузыря.

По данным рекомендаций Международного общества по менопаузе (International Menopause Society — IMS) и Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute of Health and Clinical Excellence — NICE) и клинических рекомендаций Минздрава России, не существует ограничений для длительности и возобновления приема местных эстриолсодержащих препаратов, причины для обязательного ограничения продолжительности МГТ отсутствуют. Пациенткам часто требуется длительная терапия, поскольку симптомы могут рецидивировать из-за отмены лечения, и при локальном применении эстрогенов с небольшой активностью в низких дозах системных рисков не обнаружено. Женщинам с урогенитальной атрофией (включая женщин, принимающих системную МГТ) оптимально назначать интравагинальное введение эстрогенов — лечение должно быть продолжено до купирования симптомов.

Таким образом, эстриол ввиду его специфических особенностей и отсутствия пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы является одним из эффективных, приемлемых и безопасных методов терапии генитоуринарного синдрома, подтвержденных многочисленными исследованиями, одобренными исследованиями по GCP.

Теме вульвовагинальной атрофии и современных принципов ее коррекции было посвящено сообщение доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России **Юлии Эдуардовны Доброхотовой**.

При росте ожидаемой продолжительности жизни женщины возраст наступления менопаузы остается на прежнем уровне, и это значит, что задачей акушера-гинеколога становится поддержание высокого качества жизни таких пациенток. В перименопаузе отмечается снижение уровня гормонов — прогестерона, эстрогена, тестостерона. С дефицитом эстрогенов ассоциированы климактерические расстройства. Известно, что органы и системы женского организма содержат эстрогеновые рецепторы, поэтому изменение гормонального фона отражается на функционировании всего организма. К средневременным расстройствам относят менопаузальный синдром, характеризующийся, в числе прочих, генитоуринарными патогенетическими изменениями. Они представляют собой комплекс вагинальных и мочевых симптомов, развитие которых является осложнением атрофических, ассоциированных с гипопостроение, процессов в эстрогензависимых тканях и структурах нижней трети мочевого тракта.

Индекс вагинального здоровья: сумма баллов = __ из 25 баллов					
Выделения	pH	Увлажненность	Эластичность	Характеристика эпителия	Индекс вагинального здоровья, баллы
Отсутствуют	>6,1	Выраженная сухость, воспаление	Отсутствует	Петехии, кровоточивость без контакта	1 – высшая атрофия
Скудные, желтоватые	5,6–6,0	Выраженная сухость, отсутствие воспаления	Слабая	Кровоточивость при контакте	2 – выраженная атрофия
Скудные, белые	5,1–5,5	Минимальная	Средняя	Кровоточивость при взятии мазка	3 – умеренная атрофия
Умеренные, белые	4,7–5,0	Умеренная	Хорошая	Тонкий эпителий	4 – незначительная атрофия
Обильные, белые и слизистые	<4,6	Нормальная	Отличная	Нормальный эпителий	5 – норма

Дефицит эстрогенов приводит к ишемическому поражению структур урогенитального тракта, что сказывается на снижении пролиферации уротелия и вагинального эпителия, изменении коллагеновых и мышечных структур. Следствием этих процессов становятся вагинальная и цистоуретральная атрофия, кольпоскопическая картина которых весьма характерна, а также пролапс гениталий, занимающий 3-е место в структуре показаний к оперативному лечению среди гинекологической патологии после доброкачественных опухолей и эндометриоза.

Частота встречаемости урогенитальной атрофии колеблется от 13% в перименопаузе до 60% в постменопаузе длительностью более 5 лет. Сухость во влагалище считается индикатором начала менопаузального перехода и появления генитоуринарного синдрома. Проблемой становится отношение и самих пациенток, и врачей к развивающейся патологии: лишь 25% женщин, страдающих от данных симптомов, действительно обращаются к специалисту, и 70% заявляют, что сам специалист редко спрашивает или совсем не интересуется таким вопросом, как сухость во влагалище. К сожалению, и пациенты, и врачи в одинаковой степени относят менопаузальные симптомы к естественной и неизбежной части процесса старения организма женщины. Крайне важно на приеме спрашивать о наличии генитоуринарных симптомов, так как нередко пациентки стесняются говорить о них или считают это возрастной нормой. Лишь 5–7% женщин отмечают, что подобные вопросы были заданы врачом.

На сегодняшний день существуют разные подходы к лечению атрофического вульвовагинита: медикаментозная терапия, использование лазерных и радиочастотных технологий и пр. Согласно данным IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy (2016), МГТ остается наиболее эффективным способом коррекции вазомоторных симптомов и урогенитальной атрофии. Назначение персонифицированной МГТ (в том числе и андрогенных препаратов в случае необходимости) может улучшить как сексуальность пациентки, так и качество жизни в целом. МГТ нужно рассматривать как часть общей стратегии, включающей рекомендации в отношении изменения образа жизни, диеты, физических упражнений, отказа от курения и безопасных уровней потребления алкоголя для поддержания здоровья в перименопаузе. Важно учитывать, что риски и преимущества МГТ различаются в зависимости от возраста пациентки и зависят от того, сколько времени прошло от последней менструации до назначения терапии. Симптомы урогенитальной атрофии и сексуальная дисфункция являются непосредственным показанием для назначения МГТ.

Урогенитальные симптомы хорошо поддаются лечению эстрогеном. Когда вульвовагинальная атрофия является единственным симптомом, выбор предпочтительнее сделать в пользу местной терапии. Назначение системной МГТ возможно при вазомоторных и психосоматических расстройствах, а также при сочетании системных расстройств с генитоуринарными; к топической МГТ стоит прибегнуть при изолированных генитоуринарных расстройствах, в большей степени сенсорного характера, атрофическом цистоуретрите, атрофическом вагините, сексуальных расстройствах генитосегментарного плана. Из препаратов местной терапии стоит выделить эстриолсодержащие средства, которые за 14 дней способствуют восстановле-

нию эпителия влагалища. Согласно результатам одной из работ, оценка состояния эпителиальной оболочки влагалища у женщин, получавших терапию эстриолом, показала исчезновение капилляров на поверхности, уменьшение вероятности травмирования эпителия при механическом воздействии и увеличение толщины эпителиальной оболочки влагалища, что, безусловно, сказалось на самочувствии пациенток.

Лечение следует начинать прежде, чем произошли необратимые изменения, при первых признаках атрофии эпителия влагалища, выявленных на осмотре при помощи зеркала; терапию необходимо продолжать для сохранения полученных преимуществ без ограничения по длительности лечения.

О тактике ведения пациенток с генитоуринарным синдромом доложила доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» **Инна Анатольевна Аполихина**. Она коснулась изменений в терминологии: так, раньше использовались понятия «урогенитальные расстройства», «урогенитальная, вульвовагинальная, вагинальная атрофия», а более современным, удачно отражающим суть процесса, стал термин «генитоуринарный синдром в менопаузе» (GSM, genitourinary syndrome of menopause, GSM). Смена парадигмы необходима, своевременна и очевидна: это понятие стало более точным, всеобъемлющим и приемлемым как для клиницистов, так и для пациенток. Так, понятие вульвовагинальной атрофии не отражает наличие нарушений со стороны мочевыводящих путей: urgentных позывов к мочеиспусканию, дизурии и рецидивирующих инфекций мочевых путей.

Сходство строения влагалищного эпителия и уретры, а также уникальная способность уротелия к синтезу гликогена изучены еще в 1947 г. Gifuentes. В тканях влагалища и уретры (в СО, мышцах и соединительной ткани, эндотелии сосудов, детрузоре, мышцах и соединительнотканых структурах тазового дна, круглой маточной связке) выявлены рецепторы к эстрогенам. Важно, что в СО верхней трети влагалища присутствуют тканеспецифичные белки клеточных мембран уротелия – уроплакины, которые входят в состав бляшек плазматической мембраны зонтикообразных клеток апикального слоя уротелия и придают ему способность контролировать проницаемость клеточной стенки. Ткани женского уротелия особенно чувствительны к эстрогенам, которые контролируют синтез и разрушение коллагена, возвращая объем его выработки к пременопаузальному уровню; увеличивают давление в уретре за счет повышения количества периуретральных сосудов, обеспечивающих треть уретрального давления, а также уменьшают частоту и амплитуду детрузора, способствуя его расслаблению.

Гипоэстрогения становится основным одним из этиологических факторов недержания мочи. По данным эпидемиологических исследований, менопауза является фактором риска развития дисфункции тазового дна, и тяжесть нарушений значительно возрастает после наступления менопаузы. Одним из наиболее доступных методов диагностики становится определение индекса вагинального здоровья (см. таблицу), который важен для оценки и базисного статуса пациентки, и эффективности терапевтических мероприятий. К другим немаловажным методам обследования относят заполнение дневника мочеиспускания, общий анализ мочи и при необходимости посев мочи, проведение кашлевой

пробы и пробы Вальсальвы, Q-tip-тест (с использованием прямого катетера), анализ степени опущения и/или выпадения по POP-Q, перинеометрию (оценку тонуса мышц тазового дна), проверку рефлексов (бульбокавернозный, анальный), проведение ультразвукового исследования мочевого пузыря, урофлоуметрии, комплексного уродинамического исследования и оценки сексуальной функции.

При определении уровня pH влагалища степень вульвовагинальной атрофии также можно оценить с помощью индекса вагинального здоровья (см. таблицу). При этом уточняются 5 показателей: объем и качество влагалищных выделений, уровень pH отделяемого влагалища и состояние эпителия влагалища: его увлажненность, эластичность, истонченность и, соответственно, подверженность травматизации. Каждый из параметров оценивается по 5-балльной шкале, затем баллы суммируются. Суммарно 25 баллов соответствуют нормальному состоянию эпителия влагалища, 20 – незначительной атрофии, 15 баллов и ниже – подразумевают уже значительные объективные проявления атрофических изменений СО влагалища и требуют лечебных мероприятий.

Целью терапии становятся восполнение дефицита эстрогенов, нормализация уровня pH, стимуляция синтеза коллагена, восполнение дефицита лактофлоры, улучшение кровоснабжения и увлажнения СО, стимуляция роста мышечной массы, профилактика пролапса и недержания мочи. С позиции доказательной медицины обоснована локальная эстрогенотерапия. Важно, что системная МГТ не купирует симптомы недержания мочи, тогда как препараты антимиокардиального действия в комбинации с локальными эстрогенами являются первой линией фармакотерапии у женщин в постменопаузе с симптомами гиперактивного мочевого пузыря. Кроме того, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2018 г.), для усиления эффекта от медикаментозной терапии пациенткам с ургентным или смешанным недержанием мочи следует рекомендовать тренировку мышц тазового дна и мочевого пузыря, электростимуляцию как дополнение к поведенческой терапии, снижение избыточной массы тела.

Продолжительная локальная МГТ, в частности введение интравагинального эстриолсодержащего крема, эффективно предотвращает возникновение инфекций мочеполовых путей. Эстриол (Овестин) имеет достойный профиль безопасности, поскольку связывается с рецепторами на короткое время (4–6 ч) и назначается по двухступенчатой схеме: первые 2–3 нед происходит насыщение эстриолом (1 доза крема или 1 свеча 1 раз в день на ночь), затем длительно для поддержания эффекта 1 доза крема или 1 свеча вводится 2 раза в неделю на ночь. NICE рекомендовано использовать локальные эстрогены женщинам при ГУСМ (включая получающих системную МГТ) столь продолжительно, сколько это необходимо для купирования симптомов. В постменопаузе длительное применение комбинированной терапии локальными эстрогенами в сочетании с М-холинолитиками купирует ургентные симптомы, удлиняет ремиссию и существенно улучшает качество жизни.

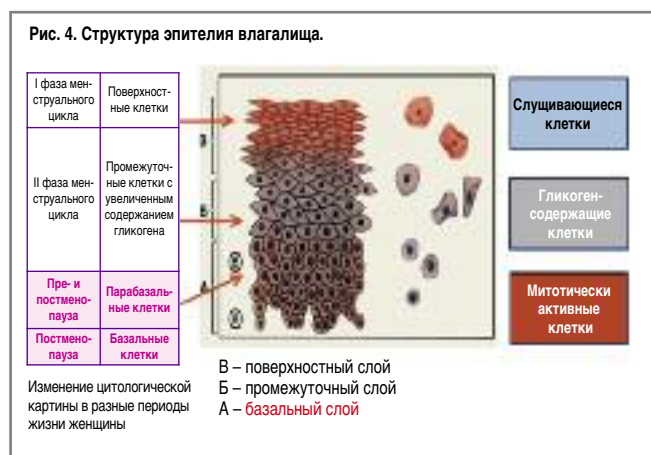
Елена Алексеевна Горбунова, акушер-гинеколог и физиотерапевт отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова», рассказала о сексуальной дисфункции у женщин в менопаузе. Гипоэстрогения, ассоциированная с ГУСМ, приводит к ряду нарушений в тканях влагалища, за счет чего ухудшаются эластичность тканей и лубрикация. Это провоцирует такие жалобы, как сухость и зуд во влагалище, диспареуния, – симптомы беспокоят 15% женщин в пременопаузе и до 57% – в постменопаузе.

На фоне возрастного дефицита эстрогенов меняются вся структура и качество СО влагалища и мочевыводящих путей: уплощаются сосочки СО, она становится гладкой и тонкой, почти исчезает ее складчатость, происходят прогрессирующее сокращение микроциркуляторного русла, гиалинизация коллагеновых и фрагментация эластических волокон, развивается умеренно выраженный склероз соединительной ткани, что провоцирует потерю эластичности тканей влагалища. В пре- и постменопаузе на фоне атрофических изменений эпителия влагалища и мочевыво-

дящих путей толщина эпителия сводится к минимуму – с 20 клеток до 4–5, исчезают клетки поверхностного и промежуточного слоя, сохраняется лишь тонкий слой базальных и парабазальных клеток, бедных гликогеном (рис. 4), что приводит к элиминации лактобактерий, смещению уровня pH влагалищного отделяемого в щелочную сторону и риску вторичного инфицирования СО. На таком фоне СО влагалища и вульвы легко травмируется при минимальном механическом воздействии, даже появляются участки, полностью лишенные эпителия, – с мелкими эрозиями. Кроме того, недостаток эстрогенов провоцирует неоправданно чрезмерное, но неэффективное воспаление на фоне замедления повторной эпителизации. Эти процессы непосредственно отражаются на качестве сексуальной жизни, приводя к диспареунии, снижению сексуального влечения и возбуждения и, как следствие, появлению сексуальной дисфункции.

При ГУСМ важно не пропустить так называемый феномен «молчаливой атрофии», когда пациентка стесняется говорить о симптомах или принимает их за возрастную норму, а при гинекологическом осмотре симптомы атрофии уже очевидны. При этом мы видим уменьшение объема подкожно-жировой клетчатки больших половых губ и потерю дефиниции между малыми и большими половыми губами, их истончение и уменьшение, избыточное обнажение либо атрофию клитора, сужение входа во влагалище, дефекты СО влагалища (петехии, микротрещины, изъязвления, воспаление), уменьшение складчатости СО влагалища, укорочение и сглаживание его сводов. Последствиями ГУСМ становятся опущение стенок влагалища, серозоцервикс, серозометра, декубитальная язва при пролапсе, появление грануляций и пролежней при использовании урогинекологических пессариев. Анализ данных интернет-опроса женщин в США и Западной Европе в возрасте от 40 до 75 лет (n=7058) для International Women's Health Study (2015 г.) позволил сделать вывод о том, что по влиянию на качество жизни ГУСМ сопоставимы с артритом, хронической обструктивной болезнью легких, астмой или синдромом раздраженного кишечника. Исследование The Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes (REVIVE) показало, что 44% из 3046 женщин, принявших участие в этой работе, беспокоила диспареуния, 55% – сухость и 37% – зуд и жжение во влагалище. Перечисленные симптомы ГУСМ в 2 раза снизили сексуальное удовлетворение у 59% женщин. При этом, согласно исследованию AGATA study (The Atrophy of the vagina in woman in postmenopause in Italy), проведенному в Италии в 2016 г., в котором участвовали 913 женщин с симптомами ГУСМ, сохранение активной сексуальной жизни может предотвратить или замедлить потерю эластичности вагинального эпителия.

С развитием номенклатуры и инструментов оценки ГУСМ, включая опросники качества жизни и оценки женской сексуальной функции, наступает новая эра терапевтических возможностей. В первую очередь ГУСМ корректируется восполнением дефицита эстрогенов. Для облегчения дискомфорта и диспареунии при легкой и умеренной сухости во влагалище при наличии противопоказаний к эстрогенотерапии, например, как у пациенток после лечения рака молочной железы, рекомендовано применять лубриканты и увлажняющие гели. Основное различие этих средств – в их предназначении для использования. Увлажняющие гели/кремы предназначены для негормонального облегчения симптомов вагинальной сухости за счет регидратации сухой ткани, они имитируют вагинальные выделения, эффект от их применения сохраняется 2–3 дня, но также их можно использовать ежедневно. А лубриканты уменьшают сухость и дискомфорт кратковременно – лишь при сексуальной активности, оказывая помощь при диспареунии, уменьшая трение, связанное с истонченной СО. Они действуют быстро, но коротко, поэтому используются не постоянно, а ситуативно. При подборе этих средств важно учитывать их уровень pH (который не должен усугублять нарушение уровня pH влагалища) и осмоляльность, чтобы средство еще более не способствовало травматизации уже истонченной СО.



Рекомендации IMS (2016 г.) утверждают: МГТ остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных и генитоуринарных симптомов в менопаузе. В Российских клинических рекомендациях «Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста» (2015 г.) показано отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий, что не требует добавления прогестагенов. В документе не лимитирован возраст первого назначения Овестина (локальный эстриол можно назначать пациенткам старше 60 лет, в отличие от системной МГТ) и не прописаны ограничения в перерывах и возобновлении приема препаратов эстриола. Именно эстриол таргетно отвечает за увлажнение, хорошее кровоснабжение, эластичность и регенерацию СО влагалища в III триместре беременности, что обуславливает выбор локальных форм этого препарата для терапии атрофических измене-

ний СО влагалища при ГУСМ. Преимущества и риски МГТ в значительной степени зависят от индивидуальных особенностей женщин.

Подводя итог выступлению, Е.А.Горбунова подчеркнула необходимость обсуждения сексуальных проблем с пациентками, страдающими ГУСМ. При этом беседа должна проводиться максимально деликатно и чутко. Кроме того, при консультировании важно донести до пациентки преимущества, безопасность и риски использования МГТ в четких и понятных формулировках. Назначение МГТ должно стать частью общей стратегии, включающей рекомендации относительно образа жизни, диеты и физической активности для поддержания здоровья женщины в пери- и постменопаузе. Надо объяснять пациенткам с ГУСМ, что при выборе лубрикантов стоит отдавать предпочтение тем, которые наиболее физиологически «похожи» на естественные вагинальные выделения (по типу замены), безопасны по составу и осмолальности, имеют сбалансированный pH. При этом наиболее физиологично и экологично будет назначение низких доз локального эстриола (крем или суппозитории Овестин), который способствует восстановлению трофики и структуры СО и выработке собственной естественной вагинальной смазки. С учетом интереса современной женщины к качественным продуктам не только в сфере питания, красоты, здоровья, но и в интимном плане крем Овестин становится препаратом выбора ввиду высокого европейского качества субстанции и вспомогательных веществ и экономичности: одной упаковки крема хватает на 4 месяца поддерживающей терапии.

Закljučая заседание круглого стола, В.Н.Прилепская подчеркнула еще раз, что обсужденная проблема носит междисциплинарный характер, затрагивает ряд специальностей и ее решения зависит от коллегиального подхода врачей к ее решению.

Круглый стол по материалам XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя» «Современная женщина: качество жизни, здоровье, красота»

Для цитирования: Круглый стол по материалам XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя» «Современная женщина: качество жизни, здоровье, красота». Гинекология. 2018; 20 (5): 15–17. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.15-17

Clinical Conference

Round table on the materials of the XIX All-Russian Scientific and Educational Forum "Mother and Child" "Modern Woman: Quality of Life, Health and Beauty"

For citation: Round table on the materials of the XIX All-Russian Scientific and Educational Forum "Mother and Child" "Modern Woman: Quality of Life, Health and Beauty". Gynecology. 2018; 20 (5): 15–17. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.15-17

Председатель – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России – **Вера Николаевна Прилепская выступила с докладом «Внешность женщины и гормональная контрацепция».**

Основными целями XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2018», прошедшего осенью 2018 г. в Москве, стали улучшение качества акушерско-гинекологической помощи в области акушерства и гинекологии, внедрение новых медицинских технологий, совершенствование знаний и навыков практикующих акушеров-гинекологов и врачей других специальностей, освещение достижений мировой и отечественной науки. Большая часть дискуссий была посвящена сохранению женского репродуктивного здоровья, а также повышению уровня жизни. Круглый стол «Современная женщина: качество жизни, здоровье, красота» открыла доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова», заслуженный деятель науки РФ **Вера Николаевна Прилепская.**

Сегодня гормональная контрацепция занимает достойное место в репродуктивной медицине. С момента появления гормональной контрацепции препараты из этой группы стали рассматриваться как наиболее эффективные и приемлемые для предупреждения нежеланной беременности. Сегодня важнейшим направлением развития контрацепции становится постоянная модернизация состава препаратов, расширение спектра действия активных веществ и создание новых средств с различными негормональными лечебными эффектами.

Внешность современной женщины является весьма значимым показателем качества жизни. В этом отношении большую роль играют эндогенные и экзогенные гормоны [1]. Если говорить о влиянии на кожу, то эстрогены и прогестерон стимулируют пролиферацию кератиноцитов и синтез коллагена, эстрогены подавляют лизис коллагена, апоптоз и таким образом предотвращают эпидермальную атрофию. Упругость и эластичность кожи достигается благодаря способности коллагеновых волокон растягиваться и снова возвращаться в изначальную форму. Эстрогены поддерживают достаточную увлажненность кожи за счет увеличения синтеза мукополисахаридов и гиалуроновой кислоты в дерме. Доказано, что эстрогены и прогестерон предотвращают атрофию, сухость кожи и появление морщин, препятствуя хронологическому и фотостарению [2].

Снижение уровня эстрогенов, которое начинается задолго до менопаузы, заметно ускоряет инволюционные процессы и является одной из важных причин старения кожи [3]. По мере старения коллагеновый каркас теряет прочность, кожа истончается, снижается ее тургор; нарушается микроциркуляция тканей; уменьшается выработка гиалуроновой кислоты и эластина, что провоцирует снижение гигроскопических свойств кожи; изменяются барьерные влагосберегающие свойства эпидермиса. Возраст-ассоциированное снижение уровня половых гормонов вызывает замедление деления клеток эпидермиса и нарушение процесса ороговения этих клеток, по той же причине происходит нарушение активности меланоцитов, что проявляется избыточным синтезом меланина и появлением пигментных пятен [2].

Эстроген-гестагенные контрацептивы, содержащие аналоги эстрогенов и прогестерона, оказывают положительное влияние на кожу.

Особого внимания заслуживает проблема гиперандрогении, кожным проявлением которой является андрогензависимая дермопатия: акне, гирсутизм, себорея и алопеция. Эти состояния встречаются у женщин в разные периоды жизни и вызывают психологический и социальный дискомфорт. Мишенями андрогенов в коже являются волосяные фолликулы и сальные железы [4].

Препаратам с антиандрогенными свойствами посвящено много публикаций, в частности, лечебный эффект препарата Белара в дерматологии освещают многочисленные исследования. Хотелось бы остановиться на его антиандрогенных эффектах, подтвержденных рядом исследований.

Андрогены, связываясь с рецепторами в сальных железах, приводят к избыточной секреции кожного сала, вызывая себорею – состояние кожи, которое проявляется на отдельных участках усиленным салоотделением и изменением состава кожного сала [5]. Андрогены вызывают гиперплазию и гиперсекрецию сальных желез, происходят нарушение кератинизации эпителия фолликулярного канала и его закупорка роговыми чешуйками, что провоцирует расширение волосяного канала, а в дальнейшем – сужение его просвета. Закупорка протоков приводит к полному прекра-

Риск венозных тромбозов на фоне приема препарата Белара сопоставим с риском тромбозов у здоровых женщин, не использующих КОК	
Тип гестагена	Число венозных тромбозмов на 10 тыс. женщин в год
Не принимающие КОК*	2
Дроспиренон, гестоден, дезогестрел*	6–12
Левоноргестрел*	5–7
ХМА**	2

*EMA, 2014; **Schramm GA, Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. Contraception 2011; 84 (4): 390–401.

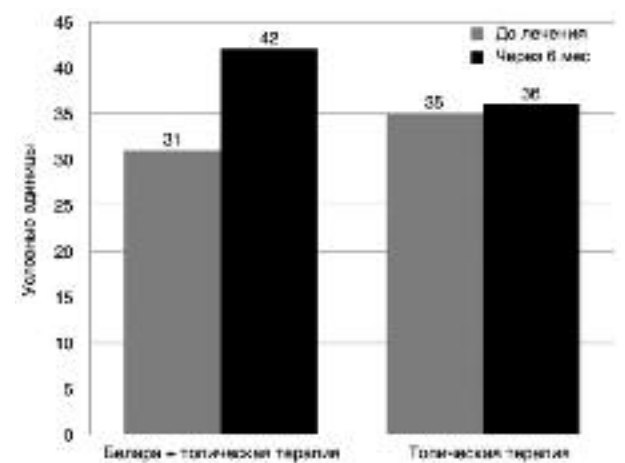
щению доступа кислорода в их полость; при активации пропионовых кислотных бактерий и стафилококков появляются воспалительные элементы угревой сыпи (acne vulgaris). Андрогены, стимулируя волосяной фолликул, ведут к избыточному росту стержневых и пушковых волос по мужскому типу, появлению гирсутизма. Самым негативно влияющим на качество жизни женщины фактором становится андрогензависимая алопеция – инволюция терминальных волос до волос пушкового типа с последующим их выпадением в лобной, центрально-теменной и височной поверхности головы. Косметические дефекты, в основе которых лежит андрогензависимая дерматопия, – причина глубоких психологических переживаний женщин вплоть до развития депрессивных состояний [4, 5].

Оптимальное соотношение половых гормонов – важное условие для сохранения здоровья кожи. Доказано, что поддерживать его способны, в частности, эстроген-гестагенные комбинированные контрацептивы с антиандрогенными свойствами, которые, подавляя эндогенную продукцию андрогенов, оказывают локальный антиандрогенный эффект. Этинилэстрадиол (ЭЭ), эстрогенный компонент некоторых пероральных контрацептивов, ингибирует периферические рецепторы к андрогенам, увеличивает содержание в крови глобулина, связывающего половые гормоны, и уменьшает уровень свободного тестостерона в крови. Следствием этого становится уменьшение салоотделения. Гестагенный компонент с антиандрогенным эффектом подавляет секрецию лютеинизирующего гормона и, следовательно, уменьшает обусловленную им продукцию андрогенов яичниками и надпочечниками. В целом комбинированные оральные контрацептивы (КОК) подавляют яичниковый стероидогенез и снижают выработку тестостерона и его предшественников, что также способствует снижению степени гиперандрогении. Некоторые из гестагенов влияют на активность 5 α -редуктазы 1-го типа – фермента, контролирующего чувствительность клеток тканей волосяных фолликулов и сальной железы к воздействию эндогенных андрогенов [4]. Гестагены с антиандрогенным действием: ципротерона ацетат, диеногест, дроспиренон, хлормадина ацетат (ХМА).

К гестагенам с антиандрогенным эффектом относят, среди прочих, ХМА, входящий в состав препарата Белара. Средство характеризуется высокой контрацептивной эффективностью, метаболической нейтральностью, хорошей переносимостью, низким риском развития тромботических осложнений (см. таблицу). ХМА представляет собой производное прогестерона с антиандрогенными свойствами, обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона и не обладает антиминералокортикоидным эффектом (см. таблицу).

Антиандрогенные свойства ХМА реализуются посредством конкурентного связывания с андрогенами за связывание с рецепторами клеток-мишеней в тканях волосяных фолликулов и сальных желез кожи, что приводит к снижению выраженности себореи, акне, алопеции, гирсутизма и других проявлений гиперандрогении. Кроме этого, ХМА снижает синтез андростендиона и дигидроэпиандростерона сульфата в яичниках и надпочечниках, тем самым непосредственно влияя на уровень циркуляции в крови этих андро-

Динамика показателей корнеометрии кожи лица [9].



В группе пациенток, принимавших препарат Белара, увеличение увлажненности кожи наблюдалось в среднем на 33%.

генов. Комбинация ЭЭ и ХМА ведет к активации выработки глобулина, связывающего половые гормоны, печенью, что способствует снижению абсолютного содержания циркулирующего свободного тестостерона крови [4].

Клинически доказано: при длительном применении (около 5 лет) препарат не влиял на артериальное давление, печеночные тесты, показатели гемостаза, липидного и углеводного обмена, не выявлено риска развития тромботических осложнений, атерогенных заболеваний, рака шейки матки [6, 7].

Лечебный эффект препарата в отношении андрогензависимой дерматопии показан в ряде исследований. Так, после 6 циклов приема Белары 92% пациенток отмечали снижение выраженности акне в зоне декольте, 86% – в области спины, на 63,6% снизилось количество папул и/или пустул на лице, на 54,8% – комедонов [8]. Согласно данным Н.В.Зильберберг и соавт., в группе пациенток, принимавших препарат Белара в течение 6 мес, наблюдалось статистически значимое увеличение увлажненности кожи в среднем на 33% (см. рисунок) [9]. Работа G.Plewig и соавт. [8] показала уменьшение симптомов гирсутизма к концу первого года приема препарата у 36% женщин. Прием препарата позитивно отражается и на состоянии волос: пациентки отмечали снижение жирности волос и процессов алопеции. Кроме того, после применения контрацептива (30 мкг ЭЭ + 2 мг ХМА) большинство женщин отмечали повышение самооценки и удовлетворения своим внешним видом (S.Anthuber и соавт., 2010) [10].

Результаты проведенного на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова» исследования, целью которого являлась оценка эффективности препарата Белара в отношении симптомов гиперандрогении (В.Н.Прилепская и соавт., 2015 [4]), показали, что уже через 1 мес приема большинство пациенток отметили улучшение состояния кожи на лице, через 3 мес снижение выраженности себорейного дерматита наблюдалось и в области лба; через 6 мес терапии у 69,7% женщин объем высыпаний значительно уменьшился, или они вовсе исчезли. Кроме того, субъективная оценка, полученная при помощи визуальной аналоговой шкалы, продемонстрировала, что после 1, 3 и 6 циклов 69, 93 и 98% пациенток соответственно были удовлетворены или очень удовлетворены эффектом терапии, что сопровождалось повышением самооценки и уверенности в себе. При этом контрацептивная эффективность препарата составила 100% [2].

При подборе контрацептива врачу стоит отдавать предпочтение тем препаратам, которые обладают высокой контрацептивной эффективностью, хорошей переносимостью, достойным профилем безопасности и могут быть подобраны с учетом индивидуальных потребностей пациенток, касающихся, в частности, их внешности.

Литература/References

1. Kersch M. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27 (5): 601–8.
2. Аганезова НВ, Аганезов СС. Комбинированные оральные контрацептивы: не только контрацепция. *Акуш. и гинекол.* 2015; 6: 118–23. / Aganezova NV, Aganezov SS. *Kombinirovannye oral'nye kontratseptivy: ne tol'ko kontratseptsiya. Akush. i ginekol.* 2015; 6: 118–23. [in Russian]
3. Reid RL, Westhoff C, Mansour D et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism. Consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 117–22.
4. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Кузмин А.А. Контрацепция и гиперандрогения. Клинические эффекты препарата, содержащего хлормадинона ацетат. *Гинекология.* 2015; 17 (4): 4–8. / Prilepskaya VN, Mezhevitynova EA, Kuzemin AA. *Contraception and hyperandrogenism. Clinical effects of a drug containing chlormadinone acetate.* *Gynecology.* 2015; 17 (4): 4–8. [in Russian]
5. Oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol reduces plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2 in women with polycystic ovary syndrome. *Gomes VA Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 111 (3): 211–6.
6. Zabradnik HP, Hanjalic-Beck. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage – an open-label, prospective, noncontrolled, ooc-based Phase III study. *Contraception* 2008; 77 (5): 337–43.
7. Jaisamrarn U, Santibenchakul S. A comparison of combined oral contraceptives containing chlormadinone acetate versus drospirenone for the treatment of acne and dysmenorrhea: a randomized trial. *Contracept Reprod Med* 2018; 3: 5.
8. Plewig G, Cunliffe WJ, Binder N et al. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Contraception* 2009; 80 (1): 25–33.
9. Зильберберг Н.В., Толстая А.И. Оценка эффективности и безопасности препарата Белара в комплексной терапии больных акне. *Фарматека.* 2015; с. 40–5. / Zil'berberg NV, Tolstaia AI. *Otsenka effektivnosti i bezopasnosti preparata Belara v kompleksnoi terapii bol'nykh akne. Farmateka.* 2015; s. 40–5. [in Russian]
10. Antuber S, Schramm GA, Heskamp ML. Six-month evaluation of the benefits of the low-dose combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg in young women: results of the prospective, observational, non-interventional, multicentre TeeNIS study. *Clin Drug Invest* 2010; 30 (4): 211–20.

Оценка качества жизни женщин при поражениях эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека

Е.Г.Сычева[✉], Н.М.Назарова, О.В.Бурменская, В.Н.Прилепская

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

[✉]el.bona@mail.ru

Цель исследования – оценить качество жизни (КЖ) женщин с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки и пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени тяжести (high grade squamous intraepithelial lesions – HSIL), ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого риска.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 274 женщины репродуктивного возраста, разделенные на две основные группы: женщины с ВПЧ-инфекцией («малые» формы поражения – 202 пациентки и с HSIL – 20) и здоровые женщины – 20. Всем исследуемым женщинам проведено анкетирование с использованием опросника EQ-5D-5L.

Результаты. Выявлено достоверное снижение КЖ на уровне психологического и эмоционального компонентов у пациенток групп с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки и HSIL ($p < 0,005$).

Выводы. В большинстве случаев у пациенток с ВПЧ-инфекцией был задействован психологический компонент КЖ, оказывающий влияние на их общее благополучие.

Ключевые слова: вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, рак шейки матки, опросник EQ-5D-5L, цервикальные интраэпителиальные неоплазии, «малые» формы поражения.

Для цитирования: Сычева Е.Г., Назарова Н.М., Бурменская О.В., Прилепская В.Н. Оценка качества жизни женщин при поражениях эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Гинекология. 2018; 20 (5): 18–21. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.18-21

Classical Article

Evaluation of health-related quality of life the women with human papillomavirus-associated lesions of the cervical epithelium

E.G.Sycheva[✉], N.M.Nazarova, O.V.Burmenskaya, V.N.Prilepskaya

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

[✉]el.bona@mail.ru

Abstract

Objective – to evaluate the health-related Quality of life the women with “lesser” abnormalities of cervical epithelium and patients with high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) associated with human papillomavirus (HPV) infection.

Materials and methods. The investigation was performed 274 women of reproductive age, divided into two main groups: HPV infection (“lesser” abnormalities 202 patients and with HSIL – 20) and healthy women – 20. All the studied women of health-related quality of life by using the EQ-5D-5L.

Results. Revealed a significant reduction in the level of health-related quality of life in the psychological and emotional components of the patients with “lesser” abnormalities of cervical epithelium and patients with HSIL associated with HPV infection ($p < 0,005$).

Conclusions. In most cases, patients with HPV infection was involved psychological component of health-related quality of life, anxiety, fear of further fertility affects the overall well-being of patients.

Key words: human papillomavirus high cancerogenic risk, cervical cancer, questionnaire EQ-5D-5L, cervical intraepithelial neoplasia, “lesser” abnormalities.

For citation: Sycheva E.G., Nazarova N.M., Burmenskaya O.V., Prilepskaya V.N. Evaluation of health-related quality of life the women with human papillomavirus-associated lesions of the cervical epithelium. Gynecology. 2018; 20 (5): 18–21. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.18-21

Актуальность

Папилломавирусная инфекция является наиболее распространенной инфекцией, передающейся половым путем. Известно, что 82% женщин инфицируются вирусом папилломы человека (ВПЧ) через 2 года после сексуального дебюта [1]. Длительное нахождение ВПЧ высокого риска (BP) может привести к пролиферативной активности глубоких слоев эпителия и возникновению предрака (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – cervical intraepithelial neoplasia, CIN 1–3) и рака шейки матки (РШМ). Доказано, что все случаи цервикального рака вызваны ВПЧ. Американское общество по кольпоскопии и цервикальной патологии (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP) предложило использовать термин «малые» формы поражения эпителия шейки матки» для обозначения групп пациенток с персистенцией ВПЧ BP и/или аномальными результатами цитологического мазка: атипичные клетки неясного значения (atypical squamous cells undetermined significance – ASCUS) или плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести (low grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) [1]. Данная группа пациенток, как правило, не испытывают серьезных

проблем в сфере физического здоровья, однако ряд исследований отмечает снижение качества жизни (КЖ) по сравнению с здоровыми женщинами.

КЖ – это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [2]. Для унификации подходов оценки КЖ используются специально разработанные опросники. Они подразделяются на общие и специальные. Специальные опросники применяются для характеристики КЖ в узких областях медицины (онкология, кардиология, гинекология, неврология и т.д.), а также для повышения эффективности программ лечения, определения состояния больных. В настоящее время в мире широко используется общий опросник EuroQol, EQ-5D. Опросник разработан в 1990 г. и официально переведен на 150 языков мира.

Несмотря на отсутствие проблем с работоспособностью, общим и физическим здоровьем, пациентки с ВПЧ-инфекцией и аномальными результатами цитологического мазка испытывают боязнь за общее состояние здоровья. Страх заболеть РШМ иногда приводит к глубокой депрессии, а боязнь возможных осложнений, связанных с ВПЧ-инфек-

Оценка КЖ в исследуемых группах по анкете EQ-5D-5L							
Домены КЖ	Нумерация вопросов		Группы пациентов				
			Контрольная группа 1 (n=52)	«Малые» формы поражения шейки матки			HSIL 3 (n=20)
				ВПЧ-позитивные 2a (n=150)	ASCUS 2b (n=19)	LSIL 2c (n=33)	
Физический компонент	1	1	52 (100%)	149 (99,3%)	19 (100%)	33 (100%)	20 (100%)
		2	-	-	-	-	-
		3	-	1 (0,7%)	-	-	-
		4	-	-	-	-	-
		5	-	-	-	-	-
	2	1	52 (100%)	150 (100%)	19 (100%)	33 (100%)	20 (100%)
		2	-	-	-	-	-
		3	-	-	-	-	-
		4	-	-	-	-	-
		5	-	-	-	-	-
Социальный компонент	3	1	52 (100%)	138 (92,0%)	18 (94,7%)	30 (90,9%)	15 (85%)
		2	-	11 (7,3%)	1 (5,3%)	3 (9,1%)	3 (15%)
		3	-	1 (0,7%)	-	-	-
		4	-	-	-	-	-
		5	-	-	-	-	-
		1	50 (96,2%)	92 (61,3%)	11 (57,9%)	17 (51,5%)	10 (50%)
Эмоциональный и психологический компоненты	4	2	1 (1,9%)	57 (38,0%)	6 (31,6%)	16 (48,5%)	7 (35%)
		3	1 (1,9%)	1 (0,7%)	2 (10,5%)	-	3 (15%)
		4	-	-	-	-	-
		5	-	-	-	-	-
	5	1	44 (84,6%)	29 (19,3%)	1 (5,3%)	2 (6,1%)	1 (5%)
		2	8 (15,4%)	90 (60,0%)	12 (63,2%)	17 (51,5%)	7 (35%)
		3	-	27 (18,0%)	5 (26,3%)	11 (33,3%)	8 (40%)
		4	-	3 (2,0%)	1 (5,3%)	3 (9,1%)	3 (15%)
		5	-	1 (0,7%)	-	-	1 (5%)

цией, приводит к дисбалансу в сексуальной жизни женщины и отражается не только на взаимоотношениях женщины с противоположным полом, но и на реализации репродуктивных планов.

Цель исследования – оценить КЖ женщин с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки и пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени тяжести (high grade squamous intraepithelial lesions – HSIL), ассоциированными с ВПЧ ВР.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 274 женщины репродуктивного возраста, обратившиеся на прием в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова». Были сформированы две группы: основная и группа контроля. Критерии включения для основной группы: возраст 18–45 лет, наличие ВПЧ ВР и цитологическое заключение, соответствующее NILM (no intraepithelial lesion or malignancy – цитогрaмма без особенностей), ASCUS, LSIL и HSIL. Критерии включения группы контроля: возраст 18–45 лет, отрицательный тест на наличие ВПЧ, цитологический мазок, соответствующий NILM.

Для оценки КЖ женщин в исследовании был применен общий опросник EQ-5D-5L. Первая часть опросника EQ-5D-5L состоит из вопросов, охватывающих такие аспекты здоровья, как физическое (подвижность, уход за собой), социальное (привычная повседневная деятельность), эмоциональное и психологическое (дискомфорт, тревога/депрессия) функционирование. Каждый вопрос имеет 5 вариантов ответов в зависимости от степени выраженности показателя: от отсутствия проблем (1 балл) до крайней их выраженности (5 баллов). Таким образом, 5 вопросов с 5 уровнями оценок дают возможность определить до 3125 состояний здоровья, оценивая удельный вес каждого из

них. Вторая часть опросника – это визуальная аналоговая шкала (EQ VAS), которая представляет собой количественную оценку общего статуса здоровья, где 0 обозначает максимально плохое, а 100 – наилучшее состояние здоровья. EQ VAS определяет общее состояние исследуемого. Соответственно, результаты опросника EQ-5D-5L могут быть представлены в виде числового профиля, указывающего на общее состояние здоровья; индекса здоровья с использованием EQ VAS [3].

Подсчет результатов проводился с использованием формулы χ^2 Пирсона:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^L \frac{(E_i - O_i)^2}{E_i}.$$

Известно, что корректность проведения теста χ^2 определяется двумя условиями: во-первых, ожидаемые частоты менее 5 должны встречаться не более чем в 20% полей таблицы; во-вторых, суммы по строкам и столбцам всегда должны быть больше нуля.

Для подсчета результатов второй части анкеты, шкалы EQ VAS, использовалась формула U-критерия Манна–Уитни:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x$$

где n_1 – количество элементов в первой выборке, а n_2 – количество элементов во второй выборке.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ для статистического анализа Statistica для Windows (версия 10.0).

Результаты

На основе результатов клинико-лабораторного исследования были сформированы три группы женщин: 1-я (контрольная) – с ВПЧ-негативными результатами ($n=42$); 2-я – с

«малыми» формами поражения эпителия шейки матки, которая, в свою очередь, в зависимости от цитологического заключения представлена подгруппами: 2a – с NILM ($n=150$), 2b – с ASCUS ($n=19$), 2c – с LSIL ($n=33$); 3-я группа – с ВПЧ-позитивным результатом и цитологическим заключением HSIL ($n=20$). Различий по возрасту и количеству сопутствующих заболеваний между исследуемыми группами выявлено не было.

Отклонений в показателях физического функционирования в исследуемых группах не было обнаружено. У всех женщин с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки (группы 2a, 2b, 2c) и пациенток с HSIL (группа 3) не было выявлено снижения физического компонента и достоверного отличия от группы контроля ($p=1$). Пациентки считали себя полностью физически здоровыми, однако группы ВПЧ-позитивных пациенток (2a, 2b, 2c, 3) испытывали боязнь за общее состояние здоровья.

На вопросы социального компонента КЖ группа женщин с наличием ВПЧ-инфекции ответили неоднозначно. Социальное здоровье связано с влиянием на человека других людей или даже целого общества. Наличие инфицирования ВПЧ ВР оказывает влияние на отношение женщины к окружающим ее людям и влияет на отношение в коллективе. Страх заболеть раком, изменение уровня физического здоровья: боль, зуд, дизурия, диспареуния, снижение самооценки, снижение и потеря работоспособности – меняют стиль жизни пациенток. Так, по данным исследования, у 12 (8%) женщин из 2a группы, 1 (5,3%) – из 2b, 3 (9,1%) – из 2c и 3 (15%) – из 3-й группы отмечается снижение активности в повседневной деятельности. Достоверной корреляции между женщинами с «малыми» формами поражения шейки матки и группой контроля выявлено не было ($p=0,1$).

У пациенток с «малыми» формами поражения эпителия шейки матки (2a, 2b, 2c) и с HSIL (3-я группа) выявлено снижение уровня КЖ в эмоциональном и психологическом компоненте. Так, эмоциональный дискомфорт испытывали 58 (38,7%) женщин из 2a группы, 8 (42,1%) – 2b, 16 (48,5%) – 2c и 10 (50%) – 3-й группы. Ответы респондентов в большей степени были связаны не с физической болью, а с психологическим дискомфортом на момент опроса. Чувство тревоги, депрессию испытывали большинство опрошенных женщин с наличием ВПЧ-инфекции: 121 (71%) женщина из 2a группы, 18 (94,8%) – из 2b, 31 (93,9%) – из 2c и 19 (95%) – из 3-й группы (см. таблицу). Депрессивные расстройства были вызваны боязнью развития РШМ, а также невозможностью реализации репродуктивных планов в будущем.

Таким образом, при проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые отличия только в психологическом компоненте КЖ в сравнительном аспекте между группой контроля и ВПЧ-позитивными пациентками групп 2a, 2b, 2c, 3 ($p<0,005$).

Результаты нашего исследования совпадают с данными зарубежных исследований. Так, работа D.Whyne и соавт. показала, что КЖ женщин с аномальными цитологическими мазками снижено за счет психологического компонента [4, 5].

Для оценки значений между исследуемых групп по шкале EQ VAS использовалась формула U-критерия Манна-Уитни. По данным исследования, наилучший результат был отмечен в группе контроля (здоровые), среднее значение которого составило 88 ± 9 баллов. У пациенток с ВПЧ-инфекцией показатели КЖ ранжируются в таблицу в порядке убывания согласно результатам изменений по данным цитологического заключения. Так, у пациенток группы 2a среднее значение EQ VAS составило 78 ± 12 , 2b – 78 ± 13 , 2c – 69 ± 15 , 3 – 70 ± 14 баллов соответственно (рис. 1).

Среднее значение EQ VAS пациенток с «малыми» формами поражения составило 76 ± 13 баллов (рис. 2).

Оценка значений по общему состоянию здоровья с использованием шкалы EQ VAS между контрольной группой и пациентками с «малыми» формами поражения шейки матки показала достоверно значимые отличия ($p<0,00001$). Несмотря на бессимптомное ВПЧ-носительство, пациентки с «малыми» формами поражения эпите-

Рис. 1. Оценка общего состояния здоровья по шкале EQ VAS в исследуемых группах.

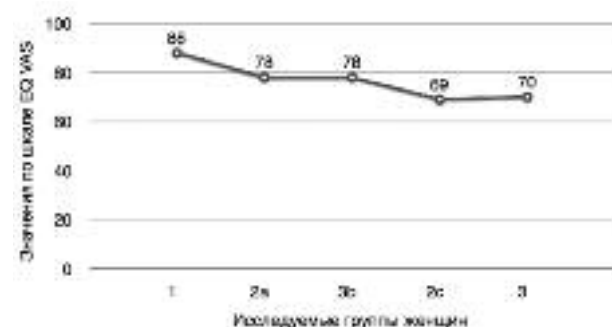
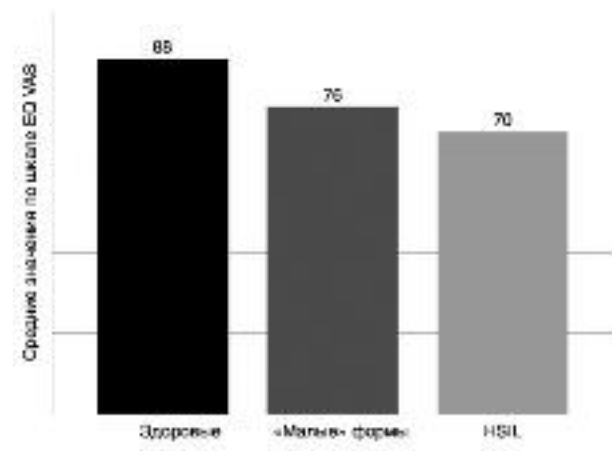


Рис. 2. Значения по шкале EQ VAS группы контроля и пациенток с «малыми» формами поражения и HSIL.



лия шейки матки испытывают чувство тревоги, что является причиной неоднократных визитов к врачу. Женщины, которые получают аномальные результаты цитологического исследования, испытывают страх перед предстоящими инвазивными манипуляциями. Отсутствие психологического благополучия сказывается на общем состоянии здоровья. Пациентки считают себя неизлечимо больными, ожидая клинических проявлений, связанных с ВПЧ-инфекцией.

С использованием опросника EQ-5D было проведено исследование по оценке КЖ пациенток с РШМ. У женщин с ВПЧ-ассоциированным РШМ выявлено значительное снижение как физического, так и психологического компонентов КЖ [6]. Особенно это выражено у молодых женщин [7]. Показатели КЖ по общему состоянию здоровья у пациенток с РШМ достоверно ниже по сравнению с контрольной (здоровой) группой ($p<0,001$) [8]. С использованием опросника EQ-5D было достоверно выявлено снижение суммарного балла КЖ, охватывающее все аспекты здоровья – физическое, социальное, психическое и эмоциональное состояния ($p<0,05$).

При анкетировании пациенток с РШМ I, II, III и IV стадий оценка КЖ показала, что у 67,8% женщин наблюдается хроническая боль, у 57,5% – депрессия [9].

Заключение

Сравнительный анализ результатов исследования с использованием опросника EQ-5D-5L показал снижение КЖ во всех группах пациенток с ВПЧ-инфекцией. У пациенток с «малыми» формами поражения достоверно снижен психологический аспект КЖ, что проявляется чувством тревоги, сексуальной дисфункцией и неоднократными визитами к врачу по сравнению с контрольной группой. Метод оценки КЖ позволяет глубже понять состояние пациента и является исключительно полезным для оптимизации и индивидуализации

защиты ведения пациентов не только с HSIL и РШМ, но и с «малыми» формами поражения шейки матки.

Литература/References

1. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM et al. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. *Obstet Gynecol* 2012; 120 (6): 1465–71.
2. Новик АА, Ионова ТИ, Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб: Элби, 1999. / Novik AA, Ionova TI, Kaind P. Kontseptsia issledovaniia kachestva zhizni v meditsine. SPb: Elbi, 1999. [in Russian]
3. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the Euro-Qol Group. *Ann Med* 2001; 33: 337–43.
4. Whynes DK. Does the correspondence between EQ-5D health state description and VAS score vary by medical condition? *Health Qual Life Outcomes* 2013; 13 (11): 155.
5. Whynes DK, Sharp L, Cotton SC et al. Impact of alternative management policies on health-related quality of life in women with low-grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169 (1): 88–92.
6. Marcellusi A, Capone A, Favato G et al. Health utilities lost and risk factors associated with HPV-induced diseases in men and women: the HPV Italian collaborative study group. *Clin Ther* 2015; 37 (1): 156–67.
7. Zhi-Mei Zhao, Xiong-Fei Pan, Si-Han L et al. Quality of life in women with cervical precursor lesions and cancer: a prospective, 6-month, hospital-based study in China. *Chin J Cancer* 2014; 33 (7): 339–45.
8. Lang HC, Chuang L, Shun SC et al. Validation of EQ-5D in patients with cervical cancer in Taiwan. *Support Care Cancer* 2010; 18: 1279–86.
9. Endarti D, Riewpaiboon A, Thavorncharoensap M et al. Evaluation of Health-Related Quality of Life among Patients with Cervical Cancer in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16 (8): 3345–50.
10. Bertram CC, Magnussen L. Informational needs and the experiences of women with abnormal Papanicolaou smears. *J Am Acad Nurse Pract* 2008; 20 (9): 55–62.
11. Waller J, McCaffery K, Kitchner H et al. Women's experiences of repeated HPV testing in the context of cervical cancer screening: a qualitative study. *Psycho-Oncology* 2007; 16: 196–204.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сычева Елена Геннадьевна – врач ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: el.bona@mail.ru

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

Бурменская Ольга Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: bourmenska@mail.ru

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Женское репродуктивное здоровье: мужской взгляд

(по материалам XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя»)

Для цитирования: Женское репродуктивное здоровье: мужской взгляд (по материалам XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя»). Гинекология. 2018; 20 (5): 22–26. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.22-26

Clinical Conference

Female reproductive health: a man's view

(based on the materials of the XIX All-Russian Scientific and Educational Forum “Mother and Child”)

For citation: Female reproductive health: a man's view (based on the materials of the XIX All-Russian Scientific and Educational Forum “Mother and Child”). Gynecology. 2018; 20 (5): 22–26. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.22-26

В сентябре 2018 г. в рамках XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2018» специалисты отечественной и зарубежной медицины собрались на одной площадке для живого общения и обсуждения актуальных вопросов сохранения и развития репродуктивного потенциала будущих матерей, рождения здоровых детей и развития семьи. В рамках форума состоялись конгрессы и конференции, посвященные ультразвуковой диагностике в акушерстве, гинекологии и перинатологии, невынашиванию беременности, а также курсы по экстренному акушерству, эстетической гинекологии, инфекционно-воспалительным заболеваниям в неонатологии, заболеваниям шейки матки и генитальным инфекциям. Немало внимания было уделено нарушениям менструального цикла, а также пери- и постменопаузальному периоду в жизни женщин.

Во 2-й день форума при поддержке компании «Бионорика» состоялся крутой стол, посвященный дисгормональным заболеваниям женской репродуктивной сферы. Вступительное слово произнес доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов **Игорь Иванович Баранов**. Он отметил, что название крутого стола «Мужской взгляд на женские проблемы» очень символично, так как есть некоторая разница в восприятии болезненных состояний, связанных с полом, среди врачей-мужчин и врачей-женщин. Невольно последние воспринимают проблемы пациентки через призму своих собственных переживаний, переоценивая или недооценивая их силу. На сегодняшний день общество не готово к серьезному восприятию таких сугубо женских недугов, как предменструальный (ПМС), климактерический синдромы, тогда как это серьезные социальные проблемы, требующие внимания и коррекции для улучшения качества жизни женщин. Учитывая эти предпосылки, было решено предоставить слово с докладами исключительно мужчинам, которые будут стараться дать объективную оценку обсуждаемым проблемам.

Первый докладчик – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» **Олег Григорьевич Пекарев** – выступил с докладом «Знакомый и незнакомый предменструальный синдром».

С древних времен известно, что ПМС, в том числе его нейropsychическая форма, крайне негативно отражается на работоспособности и качестве жизни пациентки в целом.

ПМС – это патологический симптомокомплекс, возникающий за 2–10 дней до начала менструации и проявляющийся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Всего насчитывается около 150 симптомов ПМС, у 80% пациенток он проявляется эмоциональной лабильностью, беспокойством, раздражительностью, 60% страдают от булимии, масталгии, увеличения массы тела, 40% жалуются на головную боль, утомляемость, повышенный аппетит, 20% – на плаксивость, депрессию, ухудшение памяти. У 3 из 4 женщин с нормальным менструальным циклом появляются отдельные признаки ПМС, у каждой 4-й пациентки клиническая картина ПМС достаточно яркая.

Согласно классификации выделяют цефалгическую форму ПМС, кризовую, нейropsychическую и отечную, которая отличается превалированием в клинической картине таких симптомов, как масталгия, жажда, прибавка массы тела, а также отеки лица, конечностей и пр. К атипичным формам относят гипертермию, «менструальную мигрень», язвенный гингивит и стоматит, циклическую неукротимую рвоту, циклическую «бронхиальную астму» и аллергические реакции. По данным проф. И.В. Кузнецовой, подавляющее большинство женщин (80–90%) репродуктивного возраста испытывают боль в молочных железах, страдают от отечности, акне и обстипации накануне менструации – это состояние носит название «предменструальный дискомфорт» и не требует лечения, но его купирование с благодарностью воспринимается пациентками.

Первой линией терапии ПМС считаются контрацептивы. Однако в том случае, если прием комбинированного орального контрацептива противопоказан или женщина самостоятельно отказывается от приема препаратов этой группы, целесообразно предложить средства с иным составом, к примеру, на основе витекса священного (Agnus castus). Согласно публикациям Национальной ассоциации по исследованию ПМС (National Association for Premenstrual Syndrome, NAPS, 2016) доказательность рекомендаций средств на основе экстракта плодов Agnus castus отнесена к уровню B. Мастодион® является одним из таких препаратов и оказывает опиоидергическое и антипролиферативное действие, позитивно влияет на эмоциональную сферу, обладая вегетостабилизирующим действием. Подтверждено, что Мастодион® активирует D2-дофаминовые рецепторы (in vitro) и оказывает дофаминергический эффект: подобно нейромедиатору, в предменструальный период препарат подавляет гиперсекрецию пролактина, участвующего в патогенезе ПМС (рис. 1). Этот факт доказан двойными слепыми рандомизированными клиническими исследованиями, проводимыми по стандарту GCP: в отли-

Рис. 1. Экстракт плодов витекса священного (BNO 1095), подобно дофамину, подавляет секрецию пролактина в лактотрофных клетках гипофиза, а также активирует D2-рецепторы (in vitro).

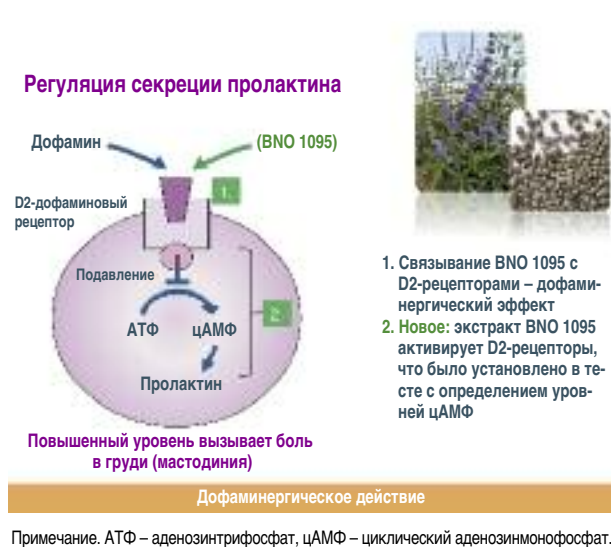


Рис. 2. Риск РМЖ у женщин с расстройствами сна: обычное и скорректированное ОР рака у пациенток с расстройствами сна.

	n	ЧЛ	Встреч.	ОР (ДИ)	КОР (ДИ)
Контроль	13 007	238 062	5,49	1,00	1,00
Расстройства сна	3081	45 907	6,61	1,74 (1,66–1,81)	1,71 (1,63–1,78)

ОР РМЖ у женщин с расстройствами сна

	Инсомния	Парасомнии	Синдром апноэ во сне
ОР	1,73	2,76	2,10
ДИ	1,57–1,90	1,53–5,00	1,16–3,80

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ЧЛ – человеко-лет, Встреч. – встречаемость, КОР – скорректированное отношение рисков.

J Cancer 2015; 6 (11): 1140–7.

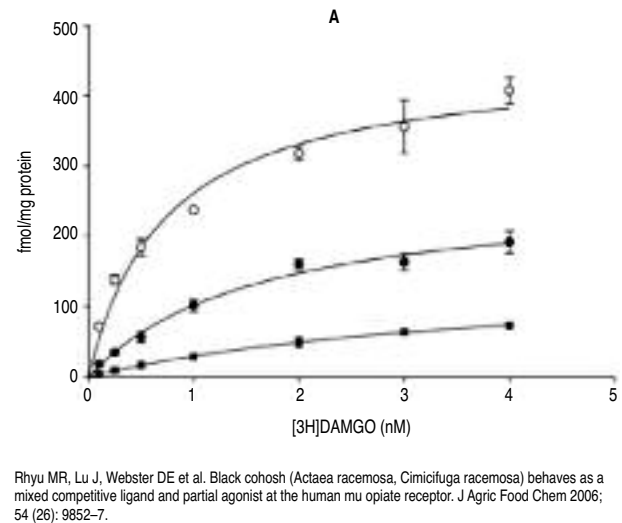
чие от плацебо Мастодинон® снижает базальный уровень секреции пролактина в 7,7 раза после 3 мес терапии (результат сравним с действием агонистов дофаминовых рецепторов, в частности бромокриптина).

Мастодинон® способствует снижению интенсивности мастодинии и мастопатии, что отчетливо продемонстрировано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании: улучшение отмечалось более чем у 70% пациенток, принимавших препарат в течение 3 мес. Мастодинон® снижает или устраняет проявления ПМС в монотерапии, нормализует менструальный цикл, значительно улучшает настроение и снижает интенсивность головных болей, способствует улучшению общего самочувствия.

Особенностям диагностики и терапии нарушений сна в перименопаузе свое сообщение посвятил **Денис Игоревич Бурчаков**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЦ НИО женского здоровья ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. Согласно статистике дефицит сна увеличивает общую смертность от различных заболеваний на 15% и повышает риск развития рака молочной железы (РМЖ) почти в 3 раза (рис. 2).

К типичным нарушениям сна в пери- и постменопаузе относят проявления климактерического синдрома (совместно с приливами), инсомнию на фоне острого и хронического стресса, тревожных и депрессивных расстройств и злоупотребления лекарствами, а также синдром

Рис. 3. Экстракт цимицифуги модулирует активность опиоидергической системы как агонист.

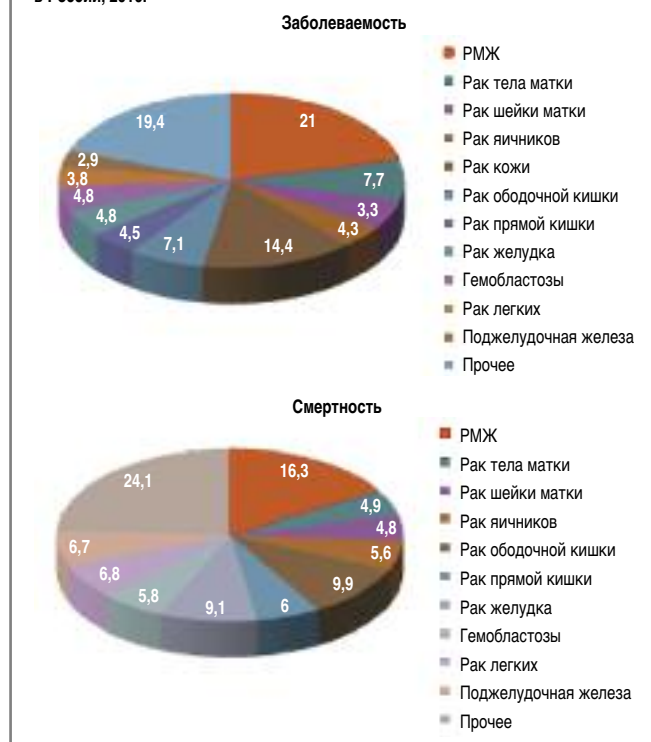


апноэ сна. В пери- и постменопаузе женщины могут предъявлять жалобы на затрудненное засыпание из-за повышенной тревожности или вовсе без явных причин, ночные пробуждения вследствие появления приливов жара и потливости, тревожных сновидений или позывов к мочеиспусканию (и этот симптом ведущий), ранние утренние пробуждения от тревоги и беспокойства или без явных причин, а также на ощущения неглубокого сна или его отсутствие. Критериями инсомнии можно считать нарушения сна (с частотой не менее 3 раз в неделю) у пациенток, имеющих достаточно возможностей для полноценного отдыха, а также нарушение дневной работоспособности. Различают адаптационную (острую) инсомнию, развивающуюся на фоне явного стрессового фактора (позитивного или негативного), длящуюся менее 3 мес, и хроническую инсомнию, характеризующуюся нарушениями сна не менее 3 раз в неделю более 3 мес подряд и постепенно усугубляющуюся. Для ассоциированной с депрессией инсомнии типичны утренние пробуждения вне зависимости от фармакотерапии, ощущения угрозы и тревоги в момент засыпания или пробуждения, отсутствие стабильного положительного эффекта от медикаментозного лечения.

Женщины после 45 лет, как и пациентки с синдромом поликистозных яичников или ожирением, входят в группу риска по развитию расстройств дыхания во сне, это состояние характеризуется его многократными остановками из-за обструкции верхних дыхательных путей. Синдром обструктивного апноэ сна характерен для пациенток с климактерическими расстройствами и высоким индексом массы тела. Негативные последствия этого синдрома включают ухудшение качества жизни и увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 5 раз. Диагностика синдрома апноэ проводится на основании жалоб и клинической картины: утренней головной боли, сонливости, ночных пробуждений, избыточной массы тела, никтурии, громкого храпа и резистентной к терапии гипертонии. Наличие хотя бы трех пунктов говорит о необходимости дополнительной диагностики дыхательных расстройств.

Медикаментозного лечения храпа и синдрома обструктивного апноэ сна не существует, хирургическое лечение показано при тяжелых формах заболевания. По данным метаанализа исследований с участием более 15 тыс. пациенток улучшению качества сна у женщин с вазомоторными симптомами могут способствовать препараты менопаузальной гормонотерапии. Пациентки, которым она противопоказана или которые отказываются от приема медикаментов этой группы, могут отдать предпочтение другим средствам для купирования менопаузальных симптомов, в частности, содержащим цимицифугу кистевидную (*Cimicifuga racemosa*). Согласно данным рандомизированного

Рис. 4. Структура женской онкологической заболеваемости и смертности в России, 2016.



платцебо-контролируемого исследования с участием пациенток в постменопаузе, страдающих от нарушений сна, доля женщин с низкой эффективностью сна в группе принимающих препарат цимицифуги (в течение 6 мес) достоверно снизилась с 70 до 50%. Кроме того, экстракт *Cimicifuga racemosa* способствовал уменьшению общего времени бодрствования пациенток после начала сна (wake after sleep onset, WASO) в среднем на 15,8%.

Экстракт *Cimicifuga racemosa* BNO 1055 (CR BNO 1055) является активной составляющей препарата Климадинон®, модулирует активность опиоидергической системы в качестве агониста (рис. 3).

Согласно результатам открытого проспективного многоцентрового исследования K.Raus (2006 г.) подтверждена безопасность длительного приема препарата в отношении эндометрия. Так, на фоне 12 мес терапии Климадиноном ни у одной из 375 пациенток не наблюдалось увеличения толщины эндометрия, а также не было получено ни одного патологического образца в ходе биопсии. Климадинон® является оригинальным препаратом, получаемым из высококачественного сырья, профиль безопасности и эффективность которого доказаны в многочисленных клинических исследованиях.

Назначая лечение, важно информировать пациентку о соблюдении общих рекомендаций, касающихся гигиены сна. Необходимо четко фиксировать время отхода ко сну и соблюдать продолжительность сна не менее 7–8 ч, утренние и вечерние ритуалы и ограничивать пространство сна, избавляясь от информационных, шумовых и световых раздражителей. Кроме того, пациентке стоит получить дополнительную консультацию у сомнолога.

Факторы риска и методы лекарственной коррекции дисгормональных заболеваний молочных желез в своем докладе озвучил **Валерий Витальевич Родионов**, доктор медицинских наук, заведующий отделением патологии молочной железы ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова». Согласно статистике РМЖ занимает лидирующее место в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности в России (рис. 4), а доброкачественными заболеваниями молочных желез страдают до 60–80% женщин репродуктивного возраста.

Одно из определений термина «мастопатия» предложено профессором Р.Ш.Хасановым. Так, мастопатия – группа

дисгормональных доброкачественных заболеваний молочных желез, характеризующихся гиперплазией их ткани. Эта группа различных по этиологическим, морфологическим и клиническим признакам гетерогенных состояний, сложность ведения которых заключается в отсутствии общепринятой терминологии и классификации, единой модели патогенетической терапии, четкой дифференцировки физиологических и патологических изменений в молочной железе, а также в наличии полипрагмазии из-за наблюдения у врачей разных специальностей.

Одной из оптимальных (в плане онконастороженности) классификаций фиброзно-кистозной болезни становится предложенная Американской ассоциацией патологов систематизация по степени разрастания эпителия: с пролиферацией, без нее и с атипичной пролиферацией клеток. Она удобна для практикующего врача, так как относительный риск развития РМЖ напрямую зависит от типа пролиферативных процессов в ткани железы. Клинико-рентгенологическая классификация (Н.И.Рожкова, 1985) предлагает разделять фиброзно-кистозную мастопатию на две формы: диффузную (с преобладанием железистого, фиброзного, кистозного компонента, смешанную форму и склерозирующий аденоз) и узловую.

Известно, что молочные железы являются мишенью для гипоталамических нейrogормонов, гормонов гипофиза, яичников, надпочечников, щитовидной железы и находятся в прямой зависимости от функционального состояния гипоталамо-гипофизарной и гонадной системы. Эстрогены вызывают пролиферацию протоков и соединительной ткани молочной железы, оказывают пролактин-стимулирующее действие. Прогестерон способствует пролиферации и дифференцировке преимущественно альвеолярного аппарата, что может сопровождаться увеличением размеров и, возможно, числа долек паренхимы. Пролактин усиливает васкуляризацию и задержку жидкости в междольковой рыхлой соединительной ткани, стимулирует пролиферативные процессы, увеличивает число эстрогеновых рецепторов в ткани молочной железы. Нарушение гормонального гомеостаза – гиперэстрогения, прогестерон-дефицитные состояния, физиологическая, патологическая или фармакологическая гиперпролактинемия – является патогенетическим моментом развития мастопатии.

Из этиологических факторов докладчик отметил длительные психотравмирующие ситуации, погрешности в диете (потребление пищи, насыщенной животными жирами и метилксантинами), патологию репродуктивной сферы (раннее менархе, поздняя менопауза, поздние первые роды в возрасте старше 35 лет или их полное отсутствие, короткий период грудного вскармливания, искусственное прерывание беременности), гинекологические заболевания (нарушение менструального цикла, опухоли яичников, воспалительные процессы в малом тазу, наличие гиперпластических заболеваний репродуктивной сферы), патологию щитовидной железы и печени. Для клинической картины диффузной мастопатии характерны масталгия, мастодиния, наличие уплотнений в молочных железах, патологические выделения из сосков.

Терапию заболевания необходимо направить на этиологические факторы процесса, лечение должно быть длительным (не менее 3–6 мес), комплексным и идти по пути от более простых и безопасных методов к более сложным. В базовую терапию, подходящую практически всем пациенткам, входят назначение легких седативных препаратов, коррекция диеты и образа жизни. Симптоматическая включает энзимотерапию и прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Патогенетическая терапия может быть как гормональной, включающей назначение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, гестагенов, комбинированных оральных контрацептивов, антагонистов гонадотропинов, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов, ингибиторов секреции пролактина, так и негормональной с использованием средств на основе индол-3-карбинола или содержащих лекарственные растения (например, на основе экстракта плодов *Vitex agnus castus*).

Более подробно лектор остановился на комбинированном растительном препарате Мастодинон®. Его комплекс-

ное воздействие на женский организм реализуется благодаря дофаминергическому эффекту (нормализация повышенного уровня пролактина), за счет которого восстанавливается баланс эстрогены/прогестерон и нормализуется лютеиновая фаза, опиоидергического (связывания с μ - и κ -рецепторами) и антиоксидантного (уменьшения активности пролиферативных процессов) эффекта. Помимо этого спикер отметил позитивное влияние компонентов препарата на психоэмоциональную сферу и вегетостабилизирующее действие. Валерий Витальевич привел результаты исследований, сходные с данными профессора О.Г.Пекарева о снижении базальной секреции пролактина и интенсивности мастодинии после 3-месячной терапии Мастодиномом, а также о положительной динамике на ультразвуковой маммографии после 6 мес приема препарата. Улучшение симптоматики

при приеме Мастодинона также подтверждено клинически: после 6 мес приема у 90% участниц одного из исследований наблюдалось снижение или исчезновение ПМС, у 71,1% – значительное уменьшение выраженности боли в молочных железах, а также снижение маммографической плотности ткани (после 4 мес терапии). Также препарат продемонстрировал свою эффективность у женщин с функциональными нарушениями менструального цикла, вызванными повышенным уровнем пролактина.

Подводя итог своего выступления, докладчик отметил, что роль акушеров-гинекологов в ранней диагностике заболеваний молочных желез неопределима. Важнейшей целью работы как маммологов, так и врачей других специальностей является сохранение здоровья молочной железы – символа материнства и женского здоровья.

Международные алгоритмы ведения пациенток с дисплазией шейки матки

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова✉

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

✉katyanikitina@mail.ru

В статье представлены алгоритмы ведения пациенток в зависимости от результатов мазка на онкоцитологию и в соответствии с возрастом пациентки.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, беременность, рак шейки матки, онкоцитология, вирус папилломы человека.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Международные алгоритмы ведения пациенток с дисплазией шейки матки. Гинекология. 2018; 20 (5): 27–32. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.27-32

Review

International algorithms for the management of patients with uterine cervical dysplasia

Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova✉

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

✉katyanikitina@mail.ru

Abstract

The article presents the algorithms of patient management, depending on the results of smear on oncology and in accordance with the age of the patient.

Key words: cervical dysplasia, pregnancy, cervical cancer, onco-cytology, human papillomavirus.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. International algorithms for the management of patients with uterine cervical dysplasia. Gynecology. 2018; 20 (5): 27–32. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.27-32

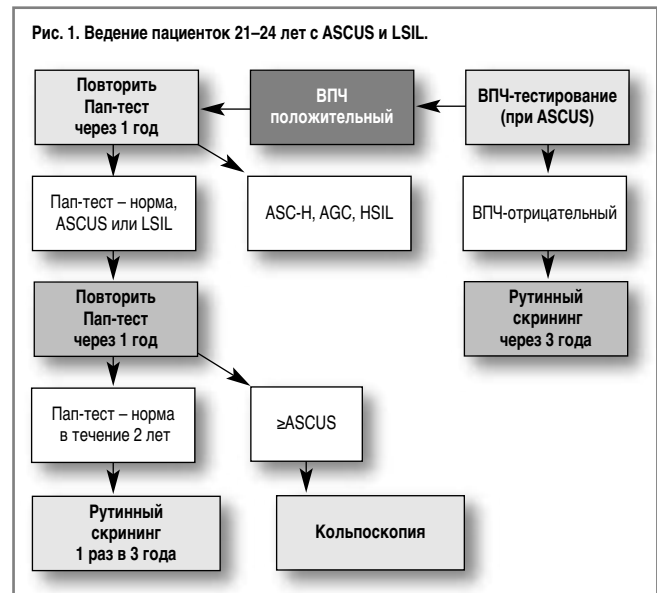
Термин «дисплазия» объединяет морфологические и клинические понятия, характеризующие нарушение пролиферации клеток с развитием ядерной атипии и утратой нормального слоистого строения эпителия без поражения базальной мембраны ткани [1, 2].

В зависимости от интенсивности пролиферации клеток и выраженности структурной и клеточной атипии различают легкую, умеренную и тяжелую дисплазию. Гистологические изменения при этом объединены в понятие «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) [2]. CIN – это изменение, при котором часть толщи эпителия замещена клетками с разной степенью атипии с утратой стратификации и полярности, но без изменений в строении. Нарушение дифференцировки плоского эпителия на уровне до 1/3 эпителиального пласта – это CIN 1 (легкая дисплазия), поражение до 1/2 эпителиального пласта – CIN 2 (умеренная дисплазия), поражение более 2/3 – CIN 3 (тяжелая дисплазия и carcinoma in situ) [3].

Цитологически для CIN 1 характерно наличие атипичных клеток с признаками дискариоза, фрагментацией хроматина, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения, патологических митозов. При CIN 2–3 отмечаются атипия клеток, тотальная базальноклеточная гиперактивность с нарушением вертикальной анизоморфности, увеличением числа митозов, пара- и гиперкератоза, нарушением стратификации и толщины слоев многослойного плоского эпителия ниже поверхностного слоя [3].

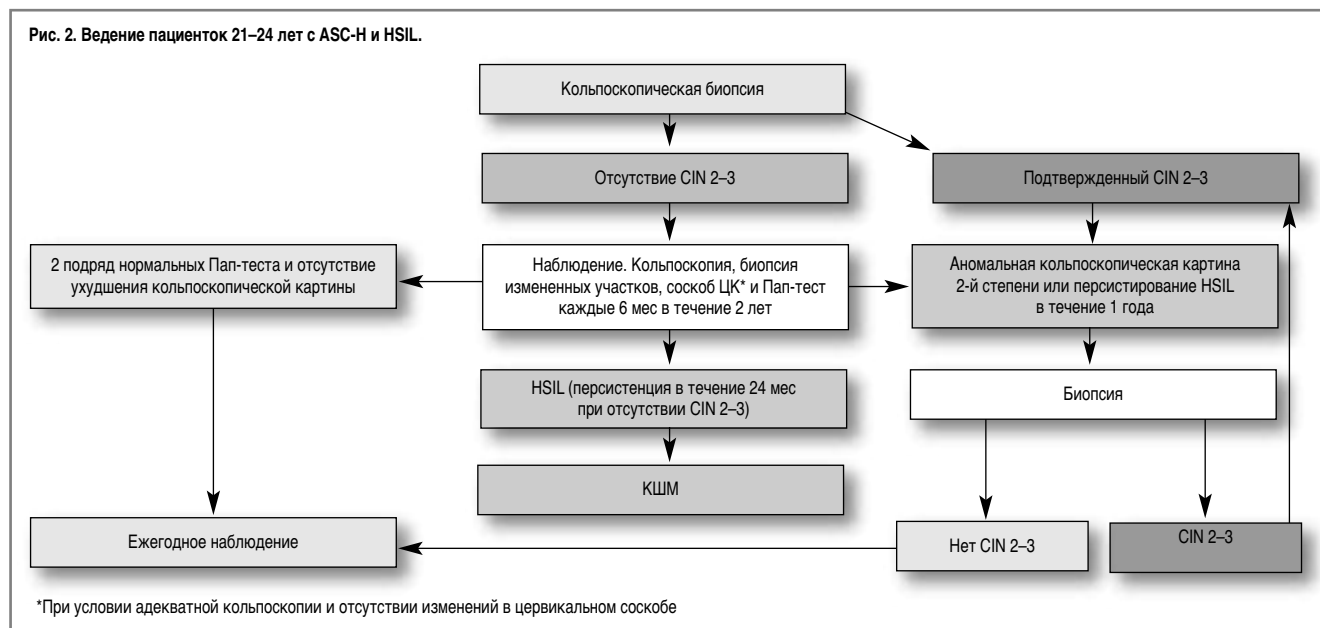
В 2001 г. была внедрена терминологическая классификация Бетесда, которая объединила все диспластические изменения разных степеней тяжести и преинвазивную карциному в плоскоклеточные интраэпителиальные пораже-

ния (squamous intraepithelial lesions – SIL) с градацией на низкую (low grade SIL – LSIL) и высокую (high grade SIL – HSIL) степени тяжести. При этом CIN 1 соответствует LSIL, а CIN 2–3 – HSIL. Позже была пересмотрена и гистологическая классификация, в результате чего большинство стран перешли на терминологию LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology), согласно которой гистологические из-



Соответствие цитологических и гистологических классификаций				
Система LAST	Цитология	LSIL	HSIL	
	Гистология	LSIL	Тест p16 отрицательный	HSIL
Классификация Бетесда	Цитология	LSIL	HSIL	
	Гистология	LSIL	CIN 2	CIN 3
Предыдущая терминология		Легкая дисплазия	Умеренная дисплазия	Тяжелая дисплазия Карцинома in situ

Рис. 2. Ведение пациенток 21–24 лет с ASC-H и HSIL.



менения тканей шейки матки структурированы на LSIL (соответствует CIN 1) и HSIL (соответствует CIN 2–3) [4, 5].

По результатам цитологического исследования дается заключение о наличии атипичных клеток плоского эпителия неопределенного значения (atypical squamous cell undetermined significance – ASCUS), LSIL, HSIL, плоскосточного рака, а также атипичии железистых клеток (atypical glandular cells – AGC) и аденокарциномы. По результатам гистологического исследования заключение формулируется по системе CIN (CIN 1, 2, 3, carcinoma situ) или согласно терминологии LAST – LSIL и HSIL. LSIL цитологически соответствует LSIL (ранее CIN 1) гистологически. HSIL гистологически при отсутствии инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ) и иммуногистохимической реакции с p16 соответствует CIN 2, а при положительной реакции на p16 – CIN 3 и карциноме in situ (см. таблицу) [4, 6, 7].

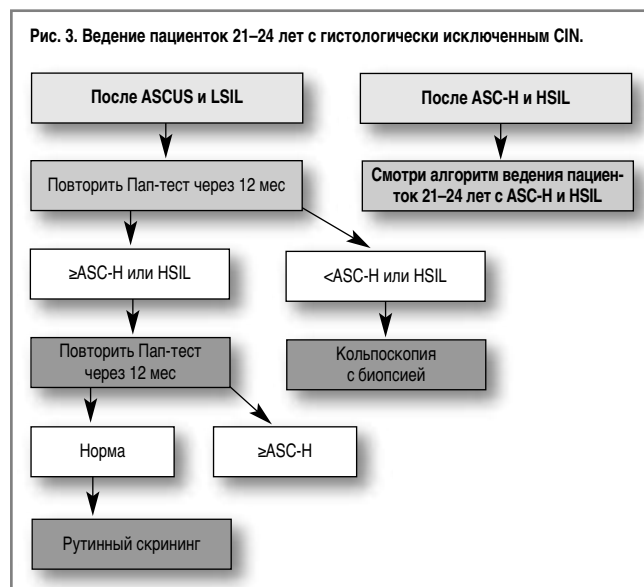
В 2012 г. Американское общество специалистов по кольпоскопии и патологии шейки матки совместно с 24 профессиональными сообществами, включая международные агентства, опубликовало Консенсус по ведению пациенток с различными изменениями цитологических результатов. Существует два подхода к сопровождению пациенток с дисплазией шейки матки. Первый – это консервативное наблюдение с проведением цитологического и вирусологического исследований (котест), а также кольпоскопии и биопсии шейки. Второй вариант – проведение эксцизионных процедур (конизации) или абляции переходной зоны. В некоторых клиниках применяется протокол «выявил – излечил», когда обнаруженные при кольпоскопии изменения подлежат незамедлительному удалению с выскабливанием цервикального канала (ВЦК) [4, 8–10]. Консервативное наблюдение рекомендовано в случае обнаружения изменений с низким потенциалом озлокачивания (LSIL).

Цитологический скрининг рака шейки матки (РШМ) по протоколам начинается с 21 года. В молодом возрасте практически всегда оправдана консервативная тактика, за исключением выявленного цитологически РШМ (0,15 случая на 100 тыс. женщин) [11–14].

При заборе материала на цитологическое исследование крайне важным являются соблюдение правил и получение достаточного количества материала. При неудовлетворительном результате цитологического мазка (воспаление, большое количество крови, недостаточное количество эпителиальных клеток) необходимо провести повторный тест после санации влагалища [4, 14].

Если в мазке на онкоцитологию отсутствует эндоцервикальный компонент, пациенткам до 30 лет повторный тест не проводится. Женщинам старше 30 лет показаны перезабор материала и обследование на ВПЧ онкогенной группы [4].

Рис. 3. Ведение пациенток 21–24 лет с гистологически исключенным CIN.



Вне зависимости от возраста в случае обнаружения по цитологии каких-либо отклонений от нормы рекомендовано проведение кольпоскопии.

Обнаружение дисплазии у пациенток молодого возраста (до 25 лет) является основанием для консервативного ведения в связи с крайне низким риском развития РШМ (рис. 1).

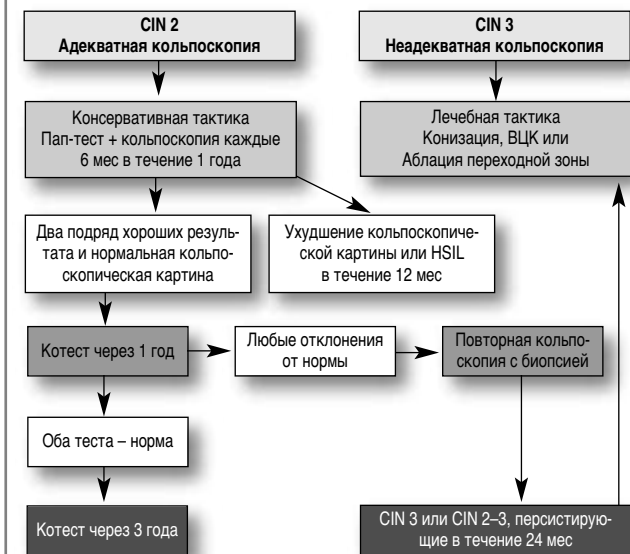
Риск развития РШМ в 21–24 года составляет 1,4% на 100 тыс. женщин, а в группе пациенток 25–39 лет – 5,9–14,2% на 100 тыс. женщин. Необходимо учитывать, что частота выявления ВПЧ у молодых женщин выше, а спонтанный регресс цитологических изменений происходит значительно чаще [14–16].

При обнаружении ASCUS проводится рутинное ежегодное цитологическое исследование, при выявлении любых ухудшений или при персистенции ASCUS более 2 лет показано проведение кольпоскопии и биопсии шейки матки. ВПЧ-тестирование не является обязательным, но может быть проведено [17–19].

Пациенткам 21–24 лет с цитологическим HSIL или атипичными клетками плоского эпителия, которые не исключают HSIL (ASC-H), показано проведение кольпоскопии с прицельной биопсией (рис. 2) [20, 21].

При гистологически подтвержденной CIN 1 (LSIL) повторное исследование (кольпоскопия, биопсия, ВЦК) проводится каждые 6 мес в течение 2 лет. Персистенция цитологического HSIL в течение 2 лет является основанием

Рис. 4. Ведение пациенток молодого возраста с гистологически подтвержденной CIN 2–3.



для выполнения конизации шейки матки (КШМ). При нормальных результатах цитологического исследования в течение 2 лет пациенток переводят на рутинный скрининг.

Сопровождение молодых пациенток с дисплазией в большинстве случаев выжидательно-наблюдательное. Это связано с высокой частотой регресса патологических процессов многослойного плоского эпителия и низким риском развития опухолевой трансформации (рис. 3). При исключении гистологических признаков дисплазии (CIN 1) у девушек с ASCUS или LSIL проводится повторное цитологическое исследование через 12 мес. Если прежние изменения сохраняются, то тест повторяют еще через 1 год. При нормализации цитологической картины пациентки переводятся на рутинный скрининг. При ее усугублении через 12 и 24 мес показано проведение кольпоскопической биопсии шейки матки [4, 16].

Для пациенток 21–24 лет с гистологически подтвержденным CIN 1, выявленным при цитологическом диагнозе ASC-N и HSIL рекомендовано консервативное наблюдение с проведением цитологии, кольпоскопии и биопсии измененных участков каждые 6 мес в течение 2 лет [5].

При получении двух подряд отрицательных результатов цитологии и удовлетворительной кольпоскопической картине (дополненной биопсией и ВЦК или только ВЦК без биопсии) пациентки переводятся на рутинный скрининг. HSIL по цитологии или аномальная кольпоскопическая картина 2-й степени, персистирующие в течение 1 года, являются основанием для проведения кольпоскопической биопсии. Если в результате биопсии выявляется CIN, ведение осуществляют в зависимости от степени тяжести дисплазии (рис. 4).

Возможны два варианта ведения пациенток [14]:

1. КШМ или абляция переходной зоны (при адекватной кольпоскопии и зоне трансформации 1-го типа).
2. При неадекватной кольпоскопии и невозможности визуализировать всю зону трансформации – конизация с ВЦК.

Цитологический HSIL у пациенток 21–24 лет подвержен регрессу в 70% случаев, риск прогрессирования гистологического CIN 3 в рак в течение 1 года не превышает 0,5%. При адекватной кольпоскопической картине возможно как консервативное, так и активное ведение пациенток. Наблюдение включает цитологию и кольпоскопию (с биопсией) каждые 6 мес в течение года. При двух отрицательных результатах через 1 год проводится котест. Если результат отрицательный, необходимо повторить котест через 3 года. Кольпоскопия с биопсией проводится повторно в случае, если котест аномальный через 2 или 5 лет наблюдения. При ухудшении кольпоскопической картины или

Рис. 5. Ведение пациенток с ASCUS, LSIL и персистенцией ВПЧ 16, 18-го типов (после биопсии и исключения CIN).

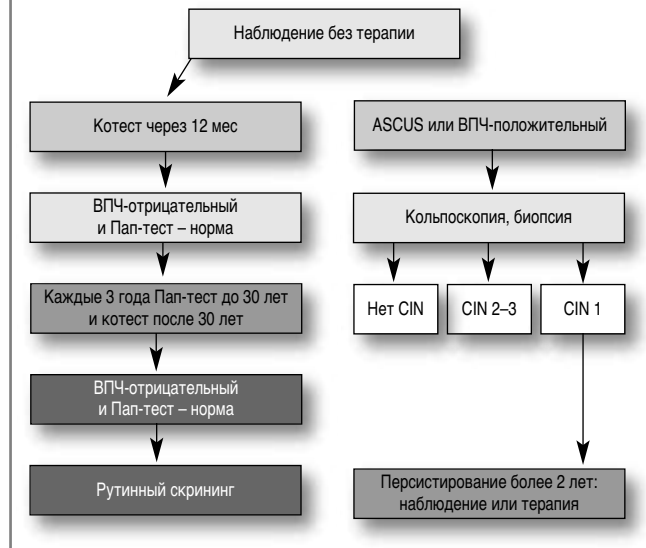
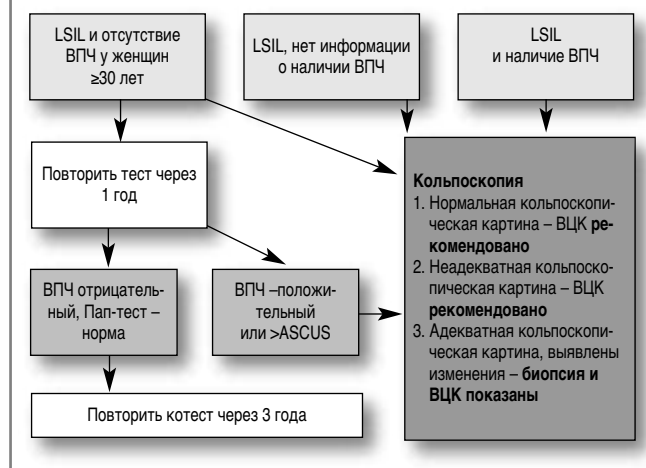


Рис. 6. Алгоритм ведения небеременных пациенток с LSIL.



персистенции изменений в течение 1 года, а также при получении цитологического HSIL необходимо провести кольпоскопическую биопсию. При персистенции гистологических CIN 2–3 в течение 24 мес показана КШМ. Альтернативой являются отказ от динамического наблюдения и сразу проведение конизации или абляции переходной зоны [14, 21].

После 30 лет при малых цитологических изменениях (ASCUS, LSIL) или обнаружении ВПЧ онкогенных типов (16 и 18) проводится кольпоскопическая биопсия (рис. 5) [4, 15].

При исключении гистологических аномалий показано консервативное ведение. Повторно котест проводится через 12 мес. Если результат исследования отрицательный, проводится повторное обследование через 3 года.

В случае ухудшения цитологической картины (ASC-N и более) или персистенции ВПЧ 16, 18-го типов показано проведение повторной кольпоскопии с биопсией. При отрицательном результате гистологии дальнейшее наблюдение и котест проводятся через 12 и 24 мес. Два подряд отрицательных результата позволяют в дальнейшем наблюдать пациентку 1 раз в 3 года. В случае выявления гистологических изменений (CIN 1) и их персистенции в течение 2 лет показано проведение электроэксцизии или абляции переходной зоны. Электроэксцизионные процедуры проводятся при неадекватной кольпоскопической картине, наличии изменений в цилиндрическом эпителии или в случае ранее выявленного и сохраняющегося CIN 1 (LSIL) [4, 15, 16].

При обнаружении LSIL по результатам цитологического исследования у женщин старше 30 лет необходимо прове-

Рис. 7. Ведение беременных с LSIL.

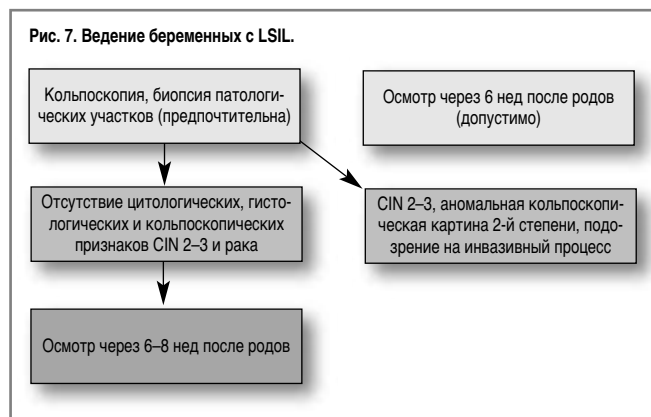


Рис. 8. Ведение пациенток с цитологическим ASC-H и HSIL с гистологически подтвержденным CIN 1.

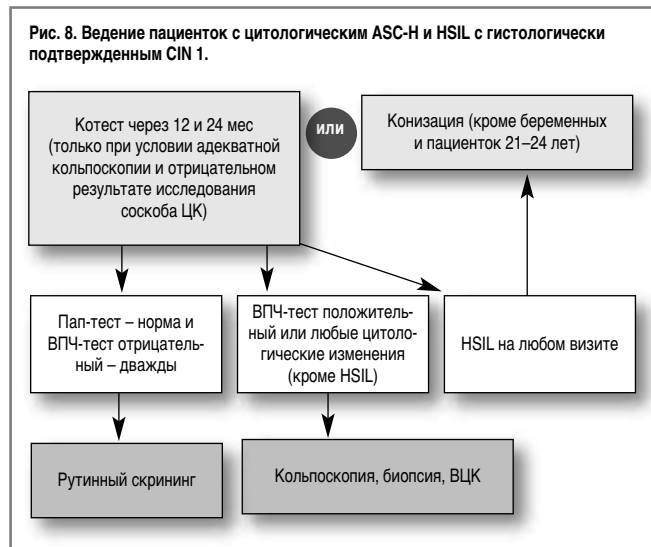
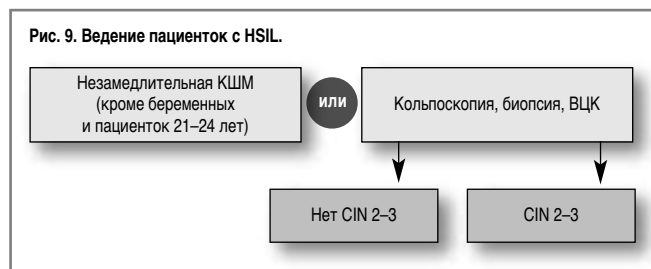


Рис. 9. Ведение пациенток с HSIL.



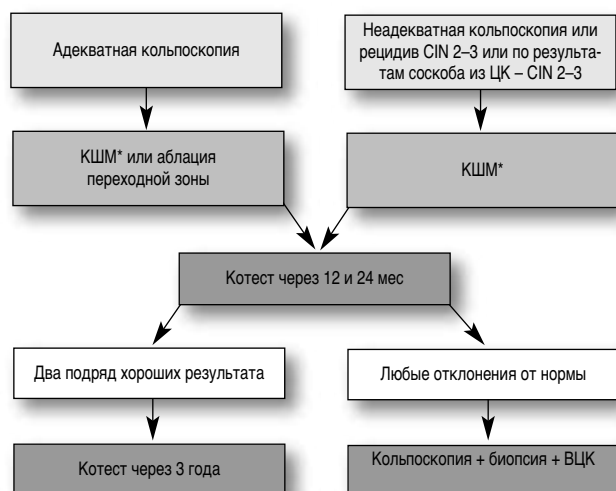
сти второй этап обследования: ВПЧ-тестирование и кольпоскопию. Если выявлен ВПЧ онкогенного типа, рекомендовано дополнить кольпоскопическое исследование прицельной биопсией и ВЦК (при невозможности визуализировать зону трансформации); рис. 6 [4].

Обнаружение любых цитологических изменений во время беременности требует проведения кольпоскопии. В случае, если кольпоскопическая картина нормальная, а по данным цитологии обнаружен LSIL, предпочтительно консервативное ведение с повторным осмотром через 6–8 нед после родов. Если по результатам кольпоскопии обнаружены аномалии, показано проведение прицельной биопсии. Биопсия может быть выполнена на любом сроке и не сопровождается повышением риска прерывания беременности. ВЦК категорически запрещено (рис. 7) [4].

Если по результатам гистологии подтверждается CIN 1 (LSIL), продолжится консервативное наблюдение с повторным осмотром через 6–8 нед после родов. При исключении инвазивного процесса и наличии CIN 2–3 (HSIL) возможны два варианта ведения [17–19]:

1. Повторять кольпоскопию и цитологию не чаще, чем 1 раз в 12 нед. Биопсия может быть повторена только в случае ухудшения кольпоскопии и невозможности исключения инвазивного процесса. ВЦК не проводится!

Рис. 10. Ведение пациенток с гистологически подтвержденной CIN 2–3 (кроме беременных и пациенток 21–24 лет).



*Если CIN 2–3 идентифицирована по краю зоны эксцизии или в соскобе из ЦК, то возможно проведение Пап-теста и соскоба из ЦК через 4–6 мес или повторной КШМ с ВЦК.

2. Повторный осмотр через 6 нед после родов без дополнительного обследования во время беременности.

Атипичная КШМ проводится только в случае подозрения на инвазивный процесс. Оптимальным сроком для нее являются 16–20 нед, конизация не проводится за 4 нед до родов.

При выявлении гистологического CIN 1 (LSIL) у небеременных пациенток старше 30 лет с цитологическими ASC-H и HSIL рекомендовано проведение КШМ с ВЦК. Данная тактика оправдана и рекомендована, так как при биопсии могут быть пропущены очаги с более высокой степенью атипии (рис. 8) [4, 22].

Консервативное ведение пациенток с CIN 1 также возможно, но оправдано только в случае нереализованных репродуктивных планов. Через 12 и 24 мес следует провести кольпоскопию и котест. В случае получения двух подряд отрицательных результатов пациентка может быть переведена в программу рутинного скрининга. При обнаружении любых отклонений от нормы или персистировании ВПЧ показано выполнение эксцизионных процедур и ВЦК [22].

При цитологически выявленной тяжелой дисплазии возможна или кольпоскопическая биопсия с ВЦК, или конизация. Выбор метода зависит от возраста женщины, ее репродуктивных планов, наличия ВПЧ и результатов кольпоскопии (рис. 9) [4, 5].

При гистологическом CIN 1 (LSIL) после цитологических ASC-H и HSIL возможны три варианта ведения [4–6, 11]:

1. Проведение котеста через 12 и 24 мес. В случае получения двух подряд отрицательных результатов женщины переводятся на рутинный скрининг (котест 1 раз в 3 года). Если по результатам теста обнаруживается ВПЧ или любые аномалии цитологической картины (за исключением HSIL), предпочтительно проведение кольпоскопической биопсии и ВЦК. Если по результатам биопсии выявляется гистологический HSIL, показано проведение конизации. Конизация предпочтительна, так как при биопсии могут быть пропущены участки с более серьезными изменениями эпителия.
2. КШМ может быть проведена без дополнительных последовательных обследований.
3. Принятие решения о тактике в зависимости от результатов последовательных цитологических, кольпоскопических и вирусологических исследований. Необходимо принимать во внимание репродуктивные планы пациентки, если наступление беременности запланировано в течение ближайшего года. Возможна консервативная тактика (рис. 10).

Пациентки с CIN 2–3 объединены в одну группу, так как зачастую гистологическая картина трудноразличима.

Рис. 11. Ведение пациенток с AGC.

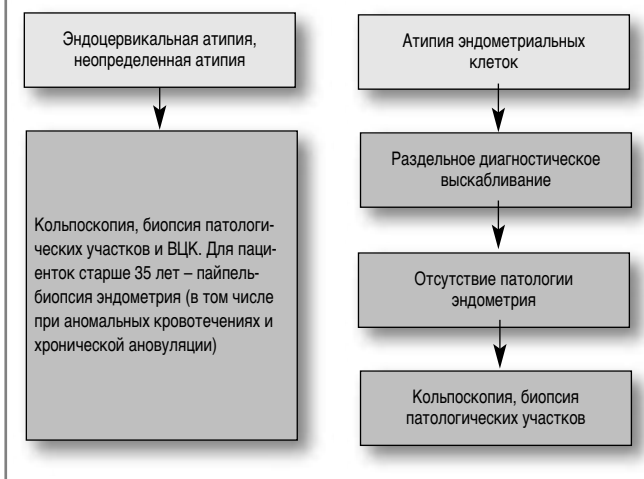
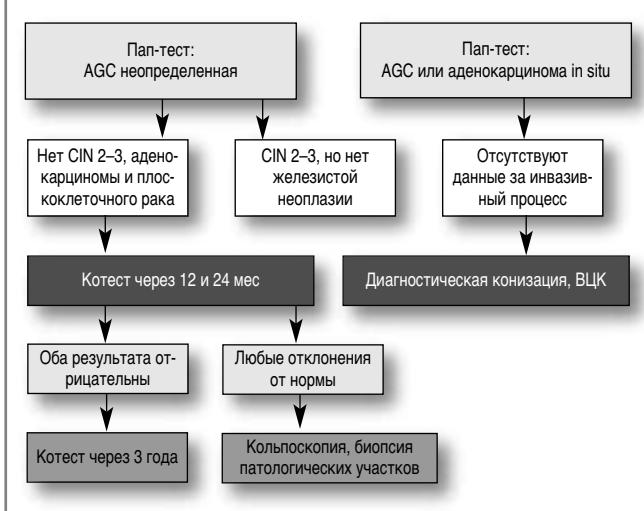


Рис. 12. Ведение пациенток с AGC.



В связи с высоким риском прогрессирования заболевания показано проведение КШМ, за исключением беременных, а также пациенток до 25 лет с нереализованными репродуктивными планами [4, 14, 21].

По статистике от 40 до 58% гистологического CIN 2 самостоятельно регрессирует, 22% прогрессирует в CIN 3 и 5% – в инвазивный рак. Однако вероятность обратного развития ниже у пациенток с ВПЧ-16. При CIN 3 вероятность регресса составляет от 32 до 47%, а от 12 до 40% прогрессирует в инвазивный рак. При отсутствии лечения у 20% развивается инвазивный рак в течение 10 лет, у 31% – в течение 30 лет. В случае проведения терапии (конизации) вероятность развития РШМ составляет 0,3 и 0,7% через 10 и 30 лет соответственно. В связи с этим не рекомендовано консервативное ведение пациенток с гистологически подтвержденным CIN 2–3.

В случае выявления у пациенток цитологических признаков AGC ведение зависит от характера выявленных изменений (рис. 11).

При неопределенной эндоцервикальной атипии показано проведение кольпоскопической биопсии шейки матки и ВЦК. При выявлении атипии эндометриальных клеток проводится гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием. Дальнейшее наблюдение зависит от результатов полученных исследований (рис. 12) [14, 22].

Заключение

Сталкиваясь с цитологическими изменениями шейки матки, врач стоит перед выбором между консервативной тактикой ведения пациентки или применением эксци-

зионных процедур. Первостепенным этапом в принятии решения является разделение пациенток по возрасту. До 25 лет практически все заболевания шейки матки подлежат консервативной терапии в связи с доказанной высокой частотой регресса даже выраженных изменений. Кроме того, необходимо учитывать нереализованный репродуктивный потенциал этих женщин и ограничения в проведении КШМ.

Консервативная тактика оправдана и у беременных. Недопустимо проведение ВЦК и КШМ в ее классическом варианте. Только при невозможности исключить инвазивный процесс проводятся биопсия шейки матки и в ряде случаев атипичная конизация. В подавляющем числе наблюдений даже при тяжелой дисплазии консервативная тактика оправдана и не влияет на прогноз заболевания и выбор метода родоразрешения.

Для небеременных пациенток старше 30 лет тактика ведения определяется наличием ВПЧ онкогенной группы и степенью дисплазии. Для уточнения диагноза оправданы кольпоскопическая биопсия шейки матки и ВЦК. В случае выявления атипии железистого эпителия проводится или пайпель-аспирационная биопсия, или диагностическое выскабливание стенок полости матки.

Представленные в статье алгоритмы являются результатом многолетней работы более 20 организаций, основывающих свои рекомендации на принципах доказательной медицины. Применение протоколов позволяет унифицировать подход к ведению пациенток с дисплазией шейки матки и улучшить качество оказания медицинской помощи.

Литература/References

1. Sabatino SA, White MC, Thompson TD et al. Cancer screening test use – United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 464.
2. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013; 2: 35.
3. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155: 687.
4. Massad LS, Einstein MH, Hub WK et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 829.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 463: Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 469.
6. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 147.
7. Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1222.
8. Hub WK, Ault KA, Chelmow D et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 330.
9. Wright TC, Stoler MH, Bebrems CM et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 189.
10. Perkins RB, Stier EA. Should U.S. women be screened for cervical cancer with pap tests, HPV tests, or both? *Ann Intern Med* 2014; 161: 295.
11. Dille SE, O'Donnell JA, Smith HJ et al. Scientific Plenary: Rethinking cervical cancer screening guidelines in an aging U.S. population. University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA. <https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2018/03/Abstracts-2018-SGO-Annual-Meeting-on-Womens-Cancer-1.pdf>
12. White MC, Shoemaker ML, Benard VB. Cervical Cancer Screening and Incidence by Age: Unmet Needs Near and After the Stopping Age for Screening. *Am J Prev Med* 2017; 53: 392.
13. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344: e900.
14. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. 2009 addendum. www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=14698&nbr=007268&string=HPV

15. FDA approves first human papillomavirus test for primary cervical cancer screening. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm394773.htm>
16. Moyer VA, US. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 156: 880.
17. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 394.
18. Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy: Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 3.
19. Morimura Y, Fujimori K, Soeda S et al. Cervical cytology during pregnancy – comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology. *Fukushima J Med Sci* 2002; 48: 27.
20. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678.
21. Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e111. Reaffirmed 2018.
22. Coleman DV, Poznansky JJ. Review of cervical smears from 76 women with invasive cervical cancer: cytological findings and medicolegal implications. *Cytopathology* 2006; 17: 127.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

E-mail: katyanikitina@mail.ru

К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки

С.О.Дубровина^{1,2}, О.А.Ардинцева¹, Л.В.Красильникова³, М.В.Варичева⁴, О.А.Африкьян¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

²ФГБУ «Ростовский Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43;

³Клинико-диагностический центр «ДА ВИНЧИ». 344091, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Толмачева, д. 117;

⁴МБУЗ «Городская больница №20 города Ростова-на-Дону». 344091, Россия, Ростов-на-Дону, пр. Коммунистический, д. 39

✉s.dubrovina@gmail.com

В обзоре проанализированы последние американские клинические рекомендации в отношении эффективности скрининговых программ рака шейки матки, а также литературные источники об использовании иммуномодулятора Изопринозина для лечения пациентов, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Показана высокая распространенность ВПЧ и его роль в развитии рака шейки матки. Изопринозин относится к иммуномодуляторам с противовирусной активностью. Он ингибирует репликацию вирусной ДНК и РНК путем связывания с клеточными рибосомами и изменения их стереохимической структуры. ВПЧ-инфекцию, особенно на ранних стадиях, возможно успешно вылечить до полной ликвидации вируса. Изопринозин, имеющий двойное действие, может быть признан оптимальным вариантом терапии.

Ключевые слова: ВПЧ-инфекция, рак шейки матки, скрининг.

Для цитирования: Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Красильникова Л.В. и др. К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки. Гинекология. 2018; 20 (5): 33–36. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.33-36

Review

To the question about diagnostics, prevention and therapy of pathology of the cervix

S.O.Dubrovina^{1,2}, O.A.Ardintseva¹, L.V.Krasilnikova³, M.V.Varicheva⁴, O.A.Afrikyan¹

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevskii, d. 29;

²Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344012, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. Mechnikova, d. 43;

³Medical Center "DA VINCI". 344091, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. Tolmacheva, d. 117;

⁴Clinical Hospital №20 of Rostov-on-Don. 344091, Russian Federation, Rostov-on-Don, pr. Kommunisticheskii, d. 39

✉s.dubrovina@gmail.com

Abstract

The review analyzes the latest American clinical guidelines on the effectiveness of cervical cancer screening programs, as well as references on the use of the immunomodulator isoprinosine for the treatment of patients infected with the human papilloma virus (HPV). The high prevalence of HPV and its role in the development of cervical cancer are shown. Isoprinosine belongs to immunomodulators with antiviral activity. It inhibits the replication of viral DNA and RNA by binding to cell ribosomes and changing their stereochemical structure. HPV infection, especially in the early stages, may be successfully cured till the complete elimination of the virus. Inosine Pranobex (Isoprinosin) having dual action and the most abundant evidence base, may be recognized as the optimal treatment option.

Key words: HPV-infected, cervical cancer, screening.

For citation: Dubrovina S.O., Ardintseva O.A., Krasilnikova L.V. et al. To the question about diagnostics, prevention and therapy of pathology of the cervix. Gynecology. 2018; 20 (5): 33–36. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.33-36

Рак шейки матки (РШМ) и возможности его профилактики остаются важнейшим вопросом во всем мире. Несмотря на то что рак этой локализации можно рано выявлять и профилактировать, в Российской Федерации уровень заболеваемости и смертности от него сохраняется крайне высокими. По данным 2012 г. РШМ в РФ занимает 5-е место по частоте встречаемости среди других онкозаболеваний, а также 1-е место по смертности у женщин до 45 лет (общий коэффициент заболеваемости на 100 тыс., РФ, женщины, 2012 г.) [1]. В США, напротив, после широкого внедрения скрининга РШМ смертность уменьшилась и продолжает снижаться с 2,8 на 100 тыс. женщин в 2000 г. до 2,3 на 100 тыс. в 2015 г. [2]. Большинство случаев цервикального рака отмечается среди женщин, которые не подвергались адекватному скринингу [3].

В августе 2018 г. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (the US Preventive Service Task Force – USPSTF) создала новые рекомендации по скринингу РШМ. Внесенные в них изменения основаны на очевидности как преимуществ, так и вреда скрининга. Авторы подчеркивают, что в выборе тактики ведения клиницисты должны основываться на рекомендациях, но необходимо подходить индивидуально к каждому пациенту в зависимости от специфики больного или ситуации [3].

Как и в 2012 г., USPSTF продолжает рекомендовать проводить РАР-скрининг у женщин от 21 до 29 лет каждые 3 года. После 30 лет тест на вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска рекомендуется как альтернатива цитологическому исследованию или РАР-скринингу. Кост-тест (цитология + ВПЧ) необязателен. До 21 года РШМ встречается крайне редко, поэтому скрининг в этом возрасте не показан в связи с очевидностью, что он не снижает уровень смертности. Рак прогрессирует очень медленно, а в возрасте до 21 года высока вероятность его регрессии, поэтому скрининг ведет к большему вреду, чем положительному эффекту. Кроме того, лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) II–III может повышать риск неблагоприятных исходов беременности [4]. По этой же причине не рекомендуется проводить ВПЧ-тестирование до 29 лет: в этой возрастной группе высока частота ложноположительных результатов в связи в транзитной ВПЧ-инфекцией.

Рекомендации изменены для женщин возрастной группы от 30 до 65 лет, поскольку доказано, что проведение цитологии (каждые 3 года) или ВПЧ-тестирования (каждые 5 лет) изолированно составляют закономерный баланс между преимуществами и ущербом от проведения указанных манипуляций. Выполнение комбинированного скрининга возможно каждые 5 лет. Женщины должны обсудить

с врачом способ обследования, который может быть лучшим для них. Скрининг с помощью только цитологического метода несколько менее чувствительный по сравнению с ВПЧ-тестированием для выявления CIN II–III. В то же время скрининг с применением ВПЧ увеличивает частоту последующих кольпоскопий при каждом положительном результате [3, 5].

Ко-тест не приводит к повышению частоты выявления CIN III или РШМ по сравнению с ВПЧ-тестированием [3].

После тотальной гистерэктомии скрининг не показан при отсутствии указаний в анамнезе на CIN III или цервикальный рак [3].

У женщин старше 65 лет проведение скрининга не рекомендовано при условии, что они подвергались адекватному обследованию до этого возраста и не имеют повышенного риска цервикального рака. Скрининг может быть продолжен при наличии повышенного онкологического риска (например, с предраковыми поражениями, или раком в анамнезе, или нарушениями в иммунной системе) либо при отсутствии указаний на адекватный предшествующий скрининг [6].

Рутинный скрининг должен быть продолжен в течение 20 лет после спонтанной регрессии или лечения предраковых поражений, даже если пациентка достигла 65 лет. Если скрининг уже прекращен, показаний для его возобновления у женщин старше 65 лет, в том числе при наличии нового полового партнера, нет [3]. Что касается интервала проведения цитологического скрининга или ВПЧ-тестирования, то частота более чем один раз в 3 года, или чаще 5 лет (для ВПЧ-тестирования), дает очень незначительные преимущества по сравнению с резким возрастанием негативных последствий от проведения манипуляций, включая затраты на дополнительные процедуры или лечение транзиторных поражений.

CIN II–III должны быть пролечены с помощью эксцизии, ранние стадии рака – с помощью гистерэктомии или химиотерапии. Преимущество жидкостной цитологии по сравнению с традиционной нет. Цитологическое исследование при CIN II и CIN III – это менее чувствительный метод по сравнению с ВПЧ-тестированием [3]. У женщин моложе 20 лет CIN III выявляется менее чем в 0,2% случаев при 3,1% ложноположительных цитологических данных. Представленные рекомендации не распространяются на пациенток с CIN III или цервикальным раком, а также с нарушениями иммунной системы (например, с ВИЧ).

Вакцинация против ВПЧ не дает долгосрочных эффектов, поэтому нет убеждения, что она может снизить частоту цитологического обследования и ВПЧ-тестирования. Увеличение числа вакцинированных пациентов способно привести к снижению позитивной предсказательной ценности ВПЧ-тестирования и повышению ложноположительных результатов при общем снижении числа РШМ. Поэтому стратегия скрининга может быть пересмотрена [3].

Ущерб от скрининга может быть связан с повышением числа необоснованных вмешательств на шейке матки – увеличением числа петлевых эксцизий и хирургических пластик шейки матки, ассоциированных с последующими неблагоприятными исходами беременности (преждевременными родами). Многие предраковые поражения могут спонтанно регрессировать, другие, неактивные, медленно растущие, не будут представлять клинической ценности. Выявление и лечение таких поражений способно приводить к гипердиагностике [6].

Современные данные о жизненном цикле различных типов ВПЧ свидетельствуют об их пагубном воздействии на местный иммунитет. Блокируя антигенпрезентирующую функцию макрофагов, вирусные белки способствуют тому, что макрофаги не стимулируют представление антигена Т-клеткам. Такой механизм самозащиты позволяет вирусу существовать в клетке хозяина достаточно длительный период, необходимый для репликационного цикла. «Ускользание» вируса от иммунной системы, а также известное иммуносупрессивное действие ВПЧ обуславливают целесообразность применения и эффективность иммуномодуляторов [7].

Задачи терапии папилломавирусной инфекции (ПВИ) и ВПЧ-ассоциированных заболеваний [8]:

- Профилактика персистенции ПВИ и противорецидивная терапия.
- Удаление экзофитных кондилом и атипически измененного эпителия шейки матки или других локализаций.

Медикаментозное лечение ПВИ целесообразно проводить в режиме монотерапии на этапе персистенции ВПЧ либо начальных изменений эпителия шейки матки (CIN I). ПВИ на этапе CIN I может быть взята под контроль с помощью иммуностимулирующей и противовирусной терапии, которая патогенетически обоснована, так как происходит стимуляция локального иммунного ответа за счет активации натуральных киллеров [9].

Изопринозин (инозин пранобекс) – синтетическое комплексное производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. Инозин пранобекс состоит из двух компонентов: активного – 1,9-дигидро-9-β-D-рибофуранозило-6Н-пурин-6-ОН; вспомогательного – соли 4-ацетамидо-бензойной кислоты с N, N-диметиламино-2-пропанолом. Считается, что второй компонент увеличивает доступность инозина для лимфоцитов [10].

Изопринозин восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает blastogenesis в популяции моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, предупреждает снижение активности лимфоцитарных клеток под влиянием глюкокортикостероидов, нормализует включение в них тимидина. Изопринозин оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию иммуноглобулина G, интерферона (ИФН)-γ, интерлейкинов (ИЛ)-1 и ИЛ-2, снижает образование провоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов [10].

Помимо иммуностимулирующего Изопринозин оказывает неспецифическое противовирусное действие за счет ингибирования вирусной РНК и фермента дигидроптератсинтазы, участвующего в репликации некоторых вирусов. Изопринозин усиливает подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитов, обладающих противовирусными свойствами ИФН-α и ИФН-γ. Это приводит к остановке процесса формирования новых вирионов [10].

Важно, что у Изопринозина нет специфичности в отношении какого-либо конкретного типа ВПЧ, что позволяет назначить терапию независимо от типирования вируса и вирусной нагрузки. Это при одновременной нормализации функциональной активности макрофагов приводит к ускорению элиминации ПВИ.

Инозин пранобекс как метаболит пуринов полностью выводится через почки и не обладает плеiotропными свойствами. Это отличает его от синтетических или рекомбинантных цитокинов.

Препарат имеет широкий спектр противовирусной активности [7, 10].

В европейском руководстве по лечению дерматологических болезней Изопринозин входит в список рекомендованных препаратов для терапии остроконечных кондилом и бородавок. Он также присутствует в Российском протоколе ведения больных с инфекциями, передаваемыми половым путем [11].

Для терапии ПВИ Изопринозин применяется в режиме монотерапии 14–28 дней по 2 таблетки 3 раза в день [10]. Продолжительность лечения имеет решающее значение: плоский многослойный неороговевающий эпителий шейки матки является продолжением эпителия влагалища и состоит из 30–40 слоев клеток [12, 13]. Каждые 7 дней происходит обновление 10–15 слоев клеток [14], и в среднем полный цикл обновления эпителия может составлять около 28 дней. Таким образом, обновление эпителия и элиминация вируса происходят под прикрытием медикамен-

тозной терапии, препятствующей его распространению и дальнейшей интеграции.

Двадцативосьмидневный курс Изопринозина соответствует естественному циклу обновления эпителия и способствует элиминации ВПЧ. При 28-дневном курсе лечения элиминация вируса у 93,7% больных была отмечена в течение 6 мес. Данный подход демонстрирует необходимость активной тактики при ведении пациенток с начальными поражениями эпителия шейки матки, ассоциированными с ВПЧ [7].

Результаты такой успешной терапии основаны на преимуществах препарата инозин пранобекс перед другими иммуномодуляторами, которые заключаются в следующих аспектах:

- 1) иммуномодулирующем действии в отношении различных звеньев иммунной системы;
- 2) противовирусном действии, связанном с нарушением репликации вирусных белков и снижением вирусной нагрузки;
- 3) ускорении элиминации ПВИ. Кроме того, необходимо понимать клиническую значимость 28-дневного курса терапии и ценность эффективной коммуникации «врач–пациент» [7].

После интеграции ВПЧ в ДНК клетки-хозяина обязательно удаление атипичных изменений эпителия шейки матки или других локализаций. Тем не менее профилактика персистенции и противовирусное лечение – важный компонент комбинированной терапии, потому что в ходе хирургического лечения возможно неполное иссечение участков CIN как со стороны эктоцервикса, так и со стороны эндоцервикса. Положительный край резекции – гистологически определяемая неоплазия в крае резецированной зоны трансформации или конуса – встречается в 5–48%, причем значительно чаще со стороны эндоцервикса из-за невозможности визуального контроля. Рецидив при положительном крае резекции развивается у каждой 3–4-й больной [15].

По данным исследования G.Sadoul и соавт., назначение Изопринозина позволяет повысить эффективность лазеротерапии цервикальных и вульвовагинальных кондилом до 100% [16].

В другом клиническом исследовании назначение противовирусного препарата Изопринозин до операции сопровождается значительным снижением активности вируса ВПЧ 16 и 18-го типов, определяемых при ПЦР-диагностике. При этом уже после первого курса лечения тест на ВПЧ-инфекцию отрицательный у 77,8% больных [17].

Результаты данных исследований еще раз подчеркивают необходимость противовирусного лечения как ключевого компонента комбинированной терапии ВПЧ, так как персистенция вируса является ключевым фактором для возникновения рецидива заболевания.

Эффективность инозина пранобекса отмечена как при клинической, так и при субклинической форме ПВИ (остроконечных кондиломах и CIN). При CIN препарат оказывается эффективным как на ранних стадиях, в том числе в качестве монотерапии, так и на поздних стадиях в составе комбинированной лекарственной и деструктивной терапии [17]. В комбинации с деструктивным лечением поражений шейки матки, вызванных ПВИ, препарат снижает частоту рецидивов в 3 раза [18].

Схема приема препарата Изопринозин [10]:

- При ПВИ взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза в день, детям – по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки в 3–4 приема в течение 14–28 дней в виде монотерапии.
- При рецидивирующих остроконечных кондиломах взрослым препарат назначают по 2 таблетки 3 раза, детям – по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки в 3–4 приема в день либо в качестве монотерапии или в комбинации с хирургическим лечением в течение 14–28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалами в 1 мес.
- При дисплазии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ, назначают по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней, далее проводят 2–3 аналогичных курса с интервалом в 10–14 дней.

Таким образом, Изопринозин, имеющий двойное действие, может быть признан оптимальным вариантом лечения ПВИ.

Литература/References

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G et al. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cancer. Russian Federation: Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2017 (October 7, 2016).
2. National Cancer Institute (NCI). Cancer Stat Facts: cervical cancer. NCI website. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>. This link goes offsite. Click to read the external link disclaimer. Accessed June 28, 2018.
3. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU et al. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2018; 320 (7): 687–705. DOI: 10.1001/jama.2018.10400
4. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. Obstet Gynecol 2012; 120 (5): 1117–23. DOI: <http://10.1097/AOG.0b013e31826e4609>
5. Kim JJ, Burger EA, Regan C, Sy S. Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Aug. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews.
6. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU et al. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force: Evidence Synthesis No. 158. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018. AHRQ publication 15-05224-EF-1.
7. Кедрова АГ, Леваков СА, Челнокова НН. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Акуш. и гинекол. 2014; 8. / Kedrova AG, Levakov SA, Chelnokova NN. Optimizatsiia medikamentoznoi terapii nachal'nykh povrezhdenii epiteliia sheiki matki, assotsirovannykh s virusom papillomy cheloveka. Akush. i ginek. 2014; 8. [in Russian]
8. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Под ред. С.И.Роговской, Е.В.Луговой. М.: StatusPraesentia, 2014. [in Russian]
9. Amador-Molina A, Hernández-Valencia JF, Lamoyi E et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. Viruses 2013; 5 (11): 2624–42. DOI: 10.3390/v5112624
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Изопринозин. / Instrukttsia po meditsinskoi primeneniui lekarstvennogo preparata Izoprinozin. [in Russian]
11. Кисина В.И., Воробьев П.А. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: НьюДиамед, 2011. / Kisina VI, Vorob'ev PA. Protokoly vedeniia bol'nykh. Infektsii, peredavaemye polovym putem. M.: N'udiamed, 2011. [in Russian]
12. Berek J, Novak E, Berek and Novak's Gynecology, 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; p. 548.
13. Hafez ES, Kenemans P. Atlas of Human Reproduction By Scanning Electron Microscopy. Springer Science & Business Media, 2012.
14. Hillery AM, Park K. Drug Delivery: Fundamentals and Applications, Second Edition. CRC Press, 2016.
15. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Rogovskaia SI. Prakticheskaia kol'poskopiia. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
16. Sadoul G, Beuret T. Treatment of cervical and vulvar condyloma with CO2 laser combined with an immunostimulant [in French]. Rev Franaise Gynecol Obstet 1984; 79 (11): 681–4.
17. Кедрова АГ, Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. Гинекология. 2005; 7 (3): 170–3. / Kedrova AG, Podistov IuI, Kuznetsov VV. i dr. Rol' protivovirusnoi terapii v kompleksnom lechenii bol'nykh epiteliial'nymi displaziiami i preinvazivnym rakom sheiki matki. Gynecology. 2005; 7 (3): 170–3. [in Russian]
18. Роговская С.И., Теребнева Л.И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. Акуш. и гинекол. 2013; 2: 139–43. / Rogovskaia SI, Terebneva LI. Klinicheskie aspekty ploskokletocnykh intraepiteliial'nykh porazhenii nizkoj stepeni. Akush. i ginek. 2013; 2: 139–43. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Ардинцева Оксана Александровна – аспирант ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: ardintsevadoc@yandex.ru

Красильникова Лилия Викторовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог КДЦ «ДА ВИНЧИ». E-mail: cool.dalida2014@yandex.ru

Варичева Марианна Владимировна – врач акушер-гинеколог гинекологического отделения МБУЗ «ГБ №20 г. Ростова-на-Дону»

Африкьян Олег Артурович – студент ФГБОУ ВО РостГМУ

Реабилитационная терапия как составляющая комплексного подхода к лечению хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин

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

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

[✉]typ50@rambler.ru

Вопросы лечения и реабилитации пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) до настоящего времени остаются весьма актуальными, так как рецидивы и хронизация воспалительных процессов ухудшают прогноз в отношении генеративной функции, что является важной социальной и экономической проблемой.

Цель исследования – мониторинг эффективности лечебных мероприятий реабилитационного этапа при хронических формах ВЗОМТ.

Материалы и методы. Обследованы 110 пациенток, которые обратились в женскую консультацию с жалобами на отсутствие беременности, из них была сформирована группа обследования. Длительность ВЗОМТ у больных данной группы не превышала 2 лет. Возраст женщин составил 25–35 лет. У пациенток группы обследования по данным клинико-лабораторного и ультразвукового исследования, лапароскопии, гистероскопии и результатам морфологического заключения были верифицированы ВЗОМТ, включая наличие хронического эндометрита и другой патологии эндометрия (полип эндометрия, простая гиперплазия эндометрия).

Результаты. Реабилитационный этап лечения (6 мес) у пациенток с ВЗОМТ был направлен на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений, к которым относится восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Данный этап лечения крайне важен, особенно при нарушениях репродуктивной функции. На этом этапе пациенткам группы обследования была проведена гормональная терапия и терапия вазоактивным препаратом (дипиридамол). Полученные результаты свидетельствовали о достоверной значимости восстановления сосудистого кровотока матки и функционального слоя эндометрия.

Заключение. Реабилитационная терапия у пациенток с ВЗОМТ была направлена в первую очередь на восстановление функциональной способности эндометрия. Гормональная терапия при этом имела приоритетное значение, но в настоящее время подчеркивается роль вазоактивных препаратов, влияющих на кровоток в матке. Одним из таких препаратов является дипиридамол, который способствует образованию коллатералей (обходных путей) в зонах ишемии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что по завершении 6-месячного реабилитационного этапа наличие трехслойного эндометрия было диагностировано (по данным ультразвукового исследования на 8–10-й день менструального цикла) у 85 (77,27±4,00%) пациенток группы обследования.

Ключевые слова: хронические формы воспалительных заболеваний органов малого таза, реабилитационная терапия, вазоактивный препарат дипиридамол.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Реабилитационная терапия как составляющая комплексного подхода к лечению хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Гинекология. 2018; 20 (5): 37–41. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.37-41

Classical Article

Rehabilitation therapy as a component of the complex approach to the treatment of chronic forms the pelvic inflammatory disease in women

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

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

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Issues of treatment and rehabilitation patients with pelvic inflammatory diseases are still remain highly relevant, so relapses and chronic inflammation processes are worsen the prognosis for generative function in women, which is an important social and economic problem in modern time.

Purpose of the study. Monitoring the effectiveness of therapeutic measures of rehabilitation step in chronic forms of this disease.

Materials and methods. We examined 110 patients who handled to the clinic for women with complaints about the absence of pregnancy, of which a survey group was formed. The duration of pelvic inflammatory disease (PID) in patients of the examination group did not exceed 2 years. The age of the patients was 25–35 years old. In patients of the examination group, according to clinical, laboratory and ultrasound findings, PID was verified including the presence of chronic endometritis and other endometrial pathology (for example, endometrial polyp, simple endometrial hyperplasia).

Results. The rehabilitation stage of treatment (6 months) in patients with PID was aimed at restoring the morphofunctional potential of the tissue and eliminating the effects of secondary injuries, which include the restoration of hemodynamics and activity of the endometrial receptors. This stage of treatment is extremely important, especially for reproductive disorders. At this stage, the patients of the examination group were given hormone therapy and treatment with vasoactive drug (dipyridamole). The obtained results testified to the significance of the restoration of the vascular blood flow of the uterus and the functional layer of the endometrium.

Conclusion. Rehabilitation therapy in patients with PID was primarily aimed at restoring the functional ability of the endometrium. Hormone therapy was a priority role, but at modern time, role of the vasoactive drugs that affect the blood flow in the uterus is emphasized. One of these drugs is dipyridamole, which contributes to the formation of collaterals (bypass paths) in ischemic zones. The results indicate that at the end of the 6-month rehabilitation phase, than of a three-layer endometrium was diagnosed (according to ultrasound on day 8–10 of the cycle) in 85 (77.27±4.00%) patients in the examination group.

Key words: chronic forms of inflammatory diseases of the pelvic organs, rehabilitation therapy, vasoactive drug dipyridamole.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Rehabilitation therapy as a component of the complex approach to the treatment of chronic forms the pelvic inflammatory disease in women. Gynecology. 2018; 20 (5): 37–41. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.37-41

Введение

Вопросы лечения и реабилитации пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) до настоящего времени остаются весьма актуальными, так как рецидивы и хронизация воспалительных процессов ухудшают прогноз в отношении генеративной функции, что является важной социальной и экономической проблемой [1, 2].

Хронический эндометрит (ХЭ), несмотря на ряд исследований и сведений о его большой распространенности

(до 60–65%), продолжает интересовать умы отечественных и зарубежных гинекологов [3].

В несостоятельности традиционно практикуемых схем лечения ХЭ убеждает фундаментальный анализ присущих воспаленному эндометрию характеристик уже на рецепторном уровне [1–3].

Потребность совершенствования существующих лечебных алгоритмов хронических форм ВЗОМТ, включая ХЭ, обусловлена значимостью данной проблемы при подго-

Таблица 1. Характеристика менструаций у пациенток ГО до и после лечения (М±m)			
Параметры	ГО до лечения (n=110)	ГО через 3 мес на фоне лечения (n=110)	ГО через 6 мес лечения (n=110)
1	2	3	4
Обильные менструации	42 (38,18±4,63%)	20 (18,18±3,68%); $p<0,001$	3 (2,73±1,55%); $p<0,001$
Умеренные менструации	15 (13,64±3,27%)	44 (40,00±4,67%); $p<0,001$	100 (90,91±2,74%); $p<0,001$
Скудные менструации	53 (48,18±4,76%)	46 (41,82±4,70%)	7 (6,36±2,33%); $p<0,001$
Дисменорея	25 (22,73±4,00%)	16 (14,55±3,36%)	0 (0,0±3,51%); $p<0,001$
Пред- и постменструальные кровянистые выделения	39 (35,45±4,56%)	20 (18,18±3,68%); $p<0,001$	0 (0,0±3,51%); $p<0,001$
Примечание. Результаты статистически значимы ($p<0,001$) между 2 и 3, 2 и 4, 3 и 4.			

Таблица 2. Результаты УЗИ органов малого таза у пациенток ГО на фоне проведенной терапии (М±m)			
Параметры ультразвуковой диагностики	ГО до лечения (n=110)	ГО через 3 мес на фоне лечения (n=110)	ГО через 6 мес лечения (n=110)
1	2	3	4
Параметры матки, мм			
Длина	60,55±4,56	59,70±4,71	59,70±4,00
Ширина	58,61±2,34	56,40±1,07	54,02±0,33
Переднезадний размер	50,40±1,10	45,12±0,89; $p<0,001$	39,41±0,19; $p<0,001$
Ультразвуковые диагностические признаки ХЭ			
Шаровидная форма матки	110 (100,0–3,52%)	72 (65,45±4,53%); $p<0,001$	57 (51,82±4,76%); $p<0,001$
Неоднородная структура эндометрия	78 (70,91±4,33%)	38 (34,55±4,53%); $p<0,001$	7 (6,36±2,33%); $p<0,001$
Мелкие экзогенные включения в проекции базального слоя	52 (47,27±4,76%)	29 (26,36±4,20%); $p<0,001$	3 (2,73±1,55%)
Атрофия эндометрия	7 (6,36±2,33%)	0 (0,0±3,51%)	0 (0,0±3,51%)
Неравномерность толщины базального слоя	78 (70,91±4,33%)	25 (22,73±4,00%); $p<0,001$	10 (9,09±2,74%); $p<0,001$
Неоднородная структура миометрия (субэндометриального слоя)	27 (24,56±4,10%)	10 (9,09±2,74%); $p<0,001$	3 (2,73±1,55%)
Параметры левого яичника			
Длина, см	3,70±0,10	3,00±0,25	2,80±0,28
Ширина, см	2,20±0,20	2,20±0,20	2,00±0,61
Толщина, см	1,90±0,10	1,70±0,50	1,50±0,30
Объем, см³	22,49±0,17	11,90±0,80; $p<0,001$	8,30±0,42; $p<0,001$
Мелкодисперсная структура внутрикистозных включений	49 (44,55±4,74%)	0 (0,0±3,51%); $p<0,001$	0 (0,0±3,51%); $p<0,001$
Параметры правого яичника			
Длина, см	3,80±0,20	3,40±0,10	2,9±0,40
Ширина, см	3,30±0,10	2,90±0,40	2,60±0,50
Толщина, см	2,00±0,20	2,00±0,10	1,80±0,70
Объем, см³	25,08±0,49	19,78±0,50; $p<0,001$	13,52±0,50; $p<0,001$
Мелкодисперсная структура внутрикистозных включений	69 (62,73±4,61%)	0 (0,0±3,51%); $p<0,001$	0 (0,0±3,51%); $p<0,001$
Ультразвуковые диагностические признаки сальпингита			
Наличие экзогенных линейных образований (внутрирубарные спайки)	22 (20,00±3,81%)	0 (0,0±3,51%); $p<0,001$	0 (0,0±3,51%); $p<0,001$
Наличие сактосальпинкса	15 (3,64±3,27%)	0 (0,0±3,51%); $p>0,05$	0 (0,0±3,51%); $p>0,05$
Примечание. Результаты статистически значимы ($p<0,001$) между 2 и 3, 2 и 4.			

товке пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий.

На основании изложенного целью нашего исследования было мониторингирование эффективности лечебных мероприятий реабилитационного этапа при хронических формах ВЗОМТ.

Материалы и методы

Нами были обследованы 110 пациенток, которые обратились в женскую консультацию с жалобами на отсутствие беременности, из них была сформирована группа обследования (ГО). Длительность ВЗОМТ у пациенток ГО не превышала 2 лет. Возраст женщин составил 25–35 лет.

Изучение репродуктивной функции показало, что у 53 (48,18±4,76%) участниц ГО первая беременность завершилась искусственным абортom; у 29 (26,36±4,00%) предыдущие беременности завершились самопроизвольными абортom; у 10 (9,09±2,74%) были неразвивающиеся бере-

менности; 40 (36,36±4,59%) имели в анамнезе роды; 3 (2,73%) – внематочную беременность.

У пациенток ГО по данным клинико-лабораторного обследования, ультразвукового исследования (УЗИ), лапароскопии, гистероскопии и результатам морфологического заключения были верифицированы ВЗОМТ, включая наличие ХЭ и другой патологии эндометрия (полип эндометрия, простая гиперплазия эндометрия).

К критериям исключения для пациенток ГО были отнесены миома матки, эндометриоз, опухоли яичников, сифилис, туберкулез половых органов, ВИЧ, злокачественные новообразования органов репродуктивной системы.

Лечебные мероприятия первоначально осуществлялись в условиях стационара с последующим продолжением реабилитационной терапии в амбулаторных условиях, которая проводилась в два этапа. На I этапе лечебных мероприятий пациенткам ГО были проведены антимикробная (с учетом характера микробных агентов и их чувствитель-

ности к антибиотикам) и неспецифическая иммуномодулирующая терапия. Тактика лечения на II этапе зависела от характера гистологических результатов, полученных в процессе обследования пациенток ГО.

Так, 21 (19,09±3,75%) пациентке с наличием полипов эндометрия после проведения антимикробной терапии был назначен дипиридамола (по 50 мг 3 раза в сутки, 21 день) в течение 3–6 менструальных циклов (МЦ).

У 82 (74,55±4,15%) женщин выявлено наличие простой гиперплазии эндометрия в сочетании с ХЭ. Терапия у данной категории женщин включала использование дипиридамола (по 50 мг 3 раза в сутки) и гестагенов (микронизированный прогестерон, вагинальные формы) с 12 по 25-й день МЦ по 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 циклов.

Семи (6,36±2,33%) пациенткам с атрофией эндометрия был также назначен дипиридамола в сочетании с комбинацией препаратов – эстрадиол валерат (2 мг) и вагинальные формы микронизированного прогестерона (400 мг) на протяжении 6 циклов.

Назначение вазоактивных препаратов (дипиридамола) было обусловлено наличием данных доплерометрии (исследования выполнялись на 18–20-й дни МЦ), свидетельствующих о снижении показателей гемодинамики в сосудах матки.

Контроль за эффективностью проведенного лечения осуществлялся в процессе клинического наблюдения через 3 и 6 мес методом ультразвукового сканирования срединного М-эхо. Обследование проводилось на 5–7-й день МЦ при сохраненном ритме менструаций. При подозрении на рецидив гиперплазии эндометрия по данным изучения срединного М-эхо проводилась аспирационная биопсия эндометрия под контролем УЗИ, а при наличии ациклических кровотечений – гистероскопия и биопсия эндометрия.

Результаты проведенных исследований были подвергнуты методикам статистической обработки информации с вычислением средней арифметической величины (M), средней арифметической ошибки (m) и достоверного различия между показателями (p) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента–Фишера.

Результаты и обсуждение

Купирование клинических симптомов заболевания было одним из критериев эффективности проводимой нами двухэтапной терапии. Нами был осуществлен анализ изменения менструальной функции у пациенток ГО в процессе лечения (табл. 1).

Как следует из данных, представленных в табл. 1, у пациенток ГО на фоне проводимых лечебных мероприятий зафиксированы положительная достоверная динамика в характеристике менструаций и исчезновение такой симптоматики, как дисменорея, пред- и постменструальные кровянистые выделения ($p<0,001$).

Кроме динамики клинической симптоматики на фоне проводимой терапии пациенткам ГО проводилось УЗИ органов малого таза с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков. Результаты УЗИ органов малого таза у пациенток ГО представлены в табл. 2.

Как следует из данных табл. 2, в результате проведенного хирургического лечения (стационар) и консервативной двухэтапной комбинированной терапии (амбулаторные условия) у пациенток ГО была получена положительная динамика в лечении ВЗОМТ, включая патологию эндометрия. Так, достоверно произошли уменьшение переднезаднего размера матки ($p<0,001$), размеров яичников и их объема ($p<0,001$), ликвидация признаков внутритубарных спаек и сактосальпинкса.

Получена положительная динамика в лечении ХЭ ($p<0,001$); см. табл. 2.

При проведении УЗИ органов малого таза у пациенток ГО через 3 и 6 мес (на фоне проводимой терапии) нами были получены результаты, представленные ниже.

Так, у 21 (19,09±3,75%) женщины, у которой по результатам гистологического исследования ранее были диагностированы полипы эндометрия, таковых выявлено не было. Величина М-эхо составила на 5–7-й дни МЦ (через 3 и 6 мес на фоне лечения) $4,90\pm0,52$ и $6,89\pm0,49$ мм ($p<0,001$); а на 19–21-й – $13,41\pm2,00$ и $16,98\pm1,65$ мм ($p<0,001$) соответственно.

До лечения величина М-эхо у 82 (74,55±4,15%) пациенток с наличием простой гиперплазии эндометрия без атипии в сочетании с ХЭ составляла $17,98\pm1,23$ мм. Величина М-эхо в динамике на 5–7-й дни МЦ (через 3 и 6 мес на фоне лечения соответственно) была $7,00\pm0,80$ и $8,50\pm0,38$ мм ($p<0,001$). Через 3 и 6 мес на фоне

Таблица 3. Показатели кровотока в сосудах матки у пациенток ГО до лечения и на фоне проводимой терапии (через 3 и 6 мес), М±m			
Параметры	ГО до лечения (n=110)	ГО через 3 мес на фоне лечения (n=110)	ГО через 6 мес лечения (n=110)
1	2	3	4
<i>Показатели кровотока в маточных артериях</i>			
Систолическое-диастолическое отношение S/D	6,48±1,08	3,92±0,91	2,59±0,21*
IR	0,96±0,10	0,87±0,05	0,81±0,07
PI	2,86±0,73	2,31±0,48	1,90±0,15
<i>Показатели кровотока в аркуатных артериях матки</i>			
Систолическое-диастолическое отношение S/D	5,32±1,29	3,21±0,76	2,28±0,49*
IR	0,85±0,09	0,76±0,04	0,69±0,05
PI	2,07±0,09	1,90±0,122	1,85±0,07**
<i>Показатели кровотока в радиальных артериях матки</i>			
Систолическое-диастолическое отношение S/D	3,69±0,89	2,48±0,81	2,00±0,61
IR	0,80±0,07	0,74±0,03	0,69±0,03
PI	1,47±0,53	1,44±0,41	1,41±0,33
Примечание: p – уровень статистической значимости различий; *p<0,001; **p<0,05 между 2 и 4.			

лечения на 19–21-й дни МЦ величина М-эхо соответствовала 11,94±1,89 и 13,09±1,39 мм ($p<0,001$).

До лечения величина М-эхо у 7 (6,36±2,33%) пациенток с атрофией эндометрия была 1,38±0,23 мм на 5–7-й дни МЦ. Величина М-эхо в динамике (через 3 и 6 мес на фоне лечения соответственно) была следующей: 4,90±0,85 и 5,9±0,66 мм ($p<0,001$). На 19–21-й дни МЦ величина М-эхо соответствовала 10,06±2,85 и 11,00±2,69 мм ($p<0,001$).

По завершении 6-месячного реабилитационного этапа наличие трехслойного эндометрия было диагностировано (по данным УЗИ на 8–10-й день МЦ) у 85 (77,27±4,00%) пациенток ГО.

Данные доплерометрических показателей кровотока в маточных, аркуатных и радиальных артериях у пациенток ГО представлены в табл. 3.

Данные кровотока в радиальных артериях матки у женщин ГО (до лечения) были следующими: систолическое-диастолическое отношение S/D – 2,49±0,21; индекс резистентности (IR) – 0,60±0,02 ($p<0,05$); пульсационный индекс (PI) – 1,41±0,25 (см. табл. 3).

Визуализация мелких спиральных артерий была затруднена у 62 (56,36±4,73%) пациенток ГО, а определялась лишь у 48 (43,64±4,73%). Полученные данные обусловлены тем, что морфологически при ХЭ сосудов в строме мало, а капилляры артериального типа сужены или облитерированы за счет пролиферации эндотелиальных элементов, склероза, гиалиновой дистрофии.

Как следует из данных, представленных в табл. 3, у пациенток ГО было выявлено изменение количественных показателей кровотока в маточных, аркуатных и радиальных артериях, что подтверждает снижение тканевой перфузии в матке. Проведение патогенетической (гормональные, вазоактивные препараты и т.д.) терапии свидетельствует о том, что только через 6 мес была получена достоверная динамика в восстановлении кровотока в матке. Улучшилась визуализация спиральных артерий эндометрия до 92 (83,64±3,53%) случаев (см. табл. 3).

Одним из маркеров ХЭ является нарушение кровотока в сосудах матки с преобладанием повреждений преимущественно на уровне базальных и спиральных артерий, а также встречающиеся сложности при визуализации концевых артерий, что свидетельствуют о значительном нарушении перфузии ткани на фоне хронического воспалительного процесса [1, 4, 5].

Таким образом II (реабилитационный) этап лечения (6 мес) пациенток с ВЗОМТ был направлен на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений – коррекцию метаболических нарушений и последствий ишемии, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Данный этап лечения крайне важен, особенно при нарушениях репродуктивной функции. На

этом этапе пациенткам ГО нами была проведена гормональная терапия и терапия вазоактивными препаратами (дипиридамолом).

Заключение

Основными патологическими процессами, сопровождающимися трофическими изменениями в эндометрии, являются эндометрит, особенно хронический, гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия. Наиболее выраженное изменение трофики ткани с резкой потерей функционального потенциала развивается при ХЭ. Характерное для воспаления резкое нарушение межклеточных взаимодействий, повреждение экстрацеллюлярного матрикса, преобладания незрелого коллагена, усиление апоптоза клеток, склероз сосудов стромы вокруг сосудов, нарушение ангиоархитектоники ткани, дисфункция стероидных рецепторов, ишемия – все это способствует резкому изменению функциональных параметров и трофики ткани [1, 4–7].

В этой связи обязательным этапом лечения патологии эндометрия являются терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию трофических нарушений.

Цель данной терапии заключается в восстановлении морфологического потенциала ткани, устранении последствий вторичных повреждений, включающих коррекцию метаболических нарушений, последствий ишемии, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Тактика терапии на этом этапе лечения определяется рядом факторов:

- особенностями морфологической картины эндометрия – интенсивностью воспалительных реакций, обширностью склеротических процессов, наличием атрофической формы;
- длительностью заболевания – более 2 лет, что свидетельствует о большой вероятности нарушения рецептивности эндометрия;
- наличием сочетанной гинекологической патологии, необходимостью подготовки к беременности и программам вспомогательных репродуктивных технологий [8, 9].

При неполноценности эндометрия гормональная терапия имеет приоритетное значение, но в настоящее время подчеркивается роль вазоактивных препаратов, влияющих на кровоток в матке. Одним из таких препаратов является дипиридамолом. Он оказывает сосудорасширяющее действие в основном на мелкие сосуды, но в больших дозах уменьшает сопротивление в артериолах всего организма. За счет расширения диаметра сосудов происходит усиление циркуляции крови и улучшается приток кислорода к клеткам, следовательно, нивелируется повреждающее действие гипоксии или ишемии. Дипиридамолом способствует образованию коллатералей (обходных путей) в зонах ишемии [10–12].

Литература/References

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / *Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. G.M.Savel'evoy, G.T.Sukhikh, V.N.Serova i dr. 2-e izd., pererab i dop. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]*
2. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии. М.: Литтерра, 2009. / *Pestrikova T.Yu., Yurasov I.V., Yurasova E.A. Vospalitel'nye zabolevaniia v ginekologii. M.: Litterra, 2009. [in Russian]*
3. Петров Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита. Фундаментальные исследования. 2011; 11 (ч.3): 563–5. / *Petrov Iu.A. Sovremennye aspekty lecheniia khronicheskogo endometrita. Fundamental'nye issledovaniia. 2011; 11 (ch.3): 563–5. [in Russian]*
4. Шуришалина А.В., Силантьева Е.С. Возможности трофических воздействий на эндометрий (обзор литературы). Гинекология. 2012; 14 (3): 50–2. / *Shurishalina A.V., Silant'eva E.S. Vozmozhnosti troficheskikh vozdeistvii na endometrii (obzor literatury). Gynecology. 2012; 14 (3): 50–2. [in Russian]*
5. Adgeboeva PA, Pey Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum Patol* 2010; 41: 33–7.
6. Bettocchi S, Achillarte MT, Ceci O, Luigi S. Fertility-enhancing hysterectomy surgery. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 75–82.
7. Kitaya R, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66: 405–10.
8. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Капушева Л.М. Гистероскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. / *Savel'eva G.M., Breusenko V.G., Kapusheva L.M. Gisteroskopiia. M.: GEOTAR-Media, 2012. [in Russian]*
9. Зароченцева Н.В., Ариакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2013; 5: 21–7. / *Zarochentseva N.V., Arsbakian A.K., Men'shikova N.S., Titchenko Iu.P. Khronicheskii endometrit: etiologiya, klinika, diagnostika, lechenie. Ros. vestn. akusheba-ginekologa. 2013; 5: 21–7. [in Russian]*
10. Юрасов И.В. Современные аспекты тактики при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2015. / *Yurasov I.V. Sovremennye aspekty taktiki pri vospalitel'nykh zabolevaniakh organov malogo taza u zhenshchin. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Volgograd, 2015. [in Russian]*
11. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / *Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaia V.N., Radzinskii V.E. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akushebstve i ginekologii. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]*
12. Медицинская инструкция по применению курантила. <https://www.tiensmed.ru/news/kurantil-ab1.html> / *Meditsinskaia instruktsiia po primeneniiu kurentila. https://www.tiensmed.ru/news/kurantil-ab1.html [in Russian]*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ

Особенности прегравидарной подготовки у женщин с дисплазией соединительной ткани

И.Ю.Ильина[✉], Ю.Э.Доброхотова, В.О.Маликова, А.А.Чикишева

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

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

[✉]iliyna@mail.ru

Широкая распространенность мультифакториальной патологии среди населения проявляется высокой частотой экстрагенитальной патологии в течение беременности, способствующей возникновению различных сочетанных патологических процессов. Женщины с дисплазией соединительной ткани относятся к группе высокого риска нарушений репродуктивной функции в отношении ряда осложнений в период беременности (угроза прерывания беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность). В период прегравидарной подготовки помимо общеизвестных назначений может быть рекомендован к применению Селцинк® Плюс. Кроме выраженного антиоксидантного свойства данный комплекс оказывает благоприятное воздействие на течение беременности за счет восполнения микроэлементов, дефицит которых может приводить к развитию различных осложнений.

Ключевые слова: прегравидарная подготовка, дисплазия соединительной ткани, дисфункция эндотелия, селен, цинк, преэклампсия.

Для цитирования: Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Маликова В.О., Чикишева А.А. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с дисплазией соединительной ткани. Гинекология. 2018; 20 (5): 42–45. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.42-45

Review

Features of antenatal preparation in women with connective tissue dysplasia

I.Yu.Ilina[✉], Yu.E.Dobrokhotova, V.O.Malikova, A.A.Chikisheva

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

[✉]iliyna@mail.ru

Abstract

The prevalence of multifactorial pathology among the population is manifested by a high frequency of extragenital pathology during pregnancy, contributing to the emergence of various combined pathological processes. Women with connective tissue dysplasia are at high risk for reproductive disorders with respect to a number of complications during pregnancy (threatened miscarriage, preeclampsia, placental insufficiency). In the period of antenatal preparation, in addition to well-known prescriptions, Selzinc® of pronounced antioxidant properties can be recommended for use, this complex has a beneficial effect on the course of pregnancy due to the replenishment of trace elements, the deficiency of which can lead to the development of various complications.

Key words: antenatal preparation, connective tissue dysplasia, endothelial dysfunction, selenium, zinc, preeclampsia.

For citation: Ilina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Malikova V.O., Chikisheva A.A. Features of antenatal preparation in women with connective tissue dysplasia. Gynecology. 2018; 20 (5): 42–45. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.42-45

Широкая распространенность мультифакториальной патологии среди населения проявляется высокой частотой экстрагенитальной патологии у женщин в течение беременности, способствующей возникновению различных сочетанных патологических процессов [1, 2].

У практически здоровых женщин беременность является в некотором смысле «стресс-тестом» для сердечно-сосудистой системы. Все изменения в сердечно-сосудистой системе во время беременности носят адаптационно-приспособительный характер: обеспечивают адаптацию организма к возрастающим метаболическим потребностям организма матери, направленную на доставку оксигенированной крови к периферическим тканям, матке, плаценте и плоду [3].

Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее успешное функционирование плаценты являются сложным процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией. Нарушение процессов инвазии трофобласта на фоне дисфункции эндотелия не приводит к физиологической перестройке спиральных артерий, и они остаются чувствительными к патологическим изменениям гемодинамики материнского организма. Прогрессирование беременности в таких условиях ведет к нарушению плацентарной перфузии и формированию последующих осложнений – невынашивание беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром задержки роста плода [4, 5]. Вероятно, именно дисфункция эндотелия, развивающаяся у беременных, страдающих сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией, аутоиммунными заболеваниями, тромбофилиями, приводит к нарушению микроциркуляции в плаценте и препятствует нормальному течению беременности [5, 6].

Одним из возможных состояний, которое может приводить к развитию различных акушерских осложнений, является дисплазия соединительной ткани (ДСТ), так как ДСТ может осложнять течение беременности, особенно при имеющихся патологических изменениях со стороны сердца и сосудов. Женщины с ДСТ относятся к группе высокого риска нарушений репродуктивной функции в отношении ряда осложнений в период беременности (угроза прерывания беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность).

Интенсивное внимание к проблеме ДСТ связано с широкой распространенностью отдельных ее проявлений в популяции: от 26 до 80%, по данным разных авторов [7–11]. Разнообразные сочетания внешних и внутренних признаков создают огромный спектр поражений соединительной ткани, которые представлены соединительнотканскими синдромами и несиндромными формами [12–15].

ДСТ – нутрициально и генетически детерминированное состояние, обусловленное нарушениями метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах и характеризующееся аномалиями структуры компонентов внеклеточного матрикса (волокон и основного вещества гелеобразной среды) с прогрессивными морфофункциональными изменениями различных систем и органов [16–18].

Контроль за синтезом коллагена осуществляется на всех его этапах и зависит от специфических ферментов (на разных этапах – это аскорбиновая кислота, медь, кальций, железо и т.д.) [15, 19]. Установлено, что в сложном биосинтезе экстрацеллюлярного матрикса при формировании соединительной ткани и морфофункциональном состоянии фибробластов важная роль принадлежит магнию. В частности, синтез фибробластами протеогликанов является магнием-зависимым процессом. На фоне дефицита магния происходит усиление деградации коллагеновых волокон;

усиление дегенерации поперечных связок приводит к грануляризации соединительной ткани, расслоению на «пластинки», состоящие из наполовину дегидрированных молекул коллагенов, что приводит к уменьшению механической прочности [11, 13, 20, 21].

Витамин С (аскорбиновая кислота) также является кофактором синтеза коллагена, который необходим для синтеза коллагена и проколлагена, способствует стабилизации молекулы коллагена, участвует в регенерации тканей, регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводном обмене, механизмах свертываемости крови, обладает антиоксидантным действием [22].

Витамин Е также стимулирует синтез коллагена. Это мощный антиоксидант, препятствующий развитию дегенеративно-дистрофических нарушений в сердечной мышце, связочном аппарате, суставах [22].

Состояние соединительной ткани в существенной степени влияет на течение и исход беременности, так как она образует «опорный каркас» для всех тканей и органов. Являясь сопоставимой по важности с костной системой, соединительная ткань имеет формоопределяющее значение. Нарушение ее метаболизма создает условия для возникновения самых разнообразных заболеваний, в частности ДСТ [23]. С ней могут быть связаны такие осложнения беременности и родов, как угроза прерывания беременности на разных сроках, истмико-цервикальная недостаточность, преэклампсия, плацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода, преждевременные роды, несвоевременное излитие околоплодных вод, несостоятельность рубца на матке, послеродовые кровотечения [23].

Кроме того, у больных ДСТ зачастую выявляются нарушения функции внешнего дыхания, гемодинамические расстройства, что находит отражение в содержании производных гемоглобина [24]. Так, по данным литературы, было выявлено статистическое повышение содержания метгемоглобина у больных ДСТ, при значительном повышении которого нарушается транспортная функция крови.

Рационально спланированная заблаговременная прегравидарная подготовка значительно снижает вероятность рождения детей с врожденными пороками развития: дефектами нервной трубки (ДНТ), пороками сердца и другими врожденными аномалиями, не связанными с наследственными дефектами, но обусловленными микронутриентным статусом матери [25].

При прегравидарной подготовке коррекция дефицита микронутриентов у будущей матери достоверно положительно влияет на соматическое здоровье, когнитивные способности и продолжительность жизни ее будущего ребенка [25].

Общеизвестно, что фолаты являются обязательным назначением женщине в

качестве прегравидарной подготовки. Для профилактики ДНТ, других пороков развития и осложненного течения беременности необходимо в течение 3 мес преемплантационного периода и как минимум на протяжении I триместра гестации принимать фолаты в дозировке 400–800 мкг/сут. А в группах высокого риска ДНТ доза должна быть увеличена до 4000 мкг/сут [25].

В йоддефицитных регионах (95% территории России) для профилактики эндемического кретинизма и врожденных заболеваний щитовидной железы у ребенка необходимо дополнительное назначение препаратов йода в течение 3 мес до зачатия: женщинам – в дозе 250 мкг/сут, мужчинам – 100 мкг/сут [25].

Также всем женщинам, готовящимся к зачатию, желательно получать витамин D в дозе 600–800 МЕ/сут. Решение о назначении более высоких доз витамина D необходимо принимать на основании определения его концентрации в крови.

У всех женщин в периконцепционный период желательно дополнительное поступление полиненасыщенных жирных кислот в дозировке 200–300 мг/сут с последующим продолжением на протяжении всей гестации для профилактики осложненного течения беременности и физиологического формирования структур головного мозга, органа зрения и иммунной системы плода.

Дефицит микроэлементов у матери во время гестации негативно сказывается на здоровье ребенка всю последующую жизнь, поскольку провоцирует специфические гормональные сдвиги и меняет вектор эпигенетического регулирования онтогенеза [25].

Беременность можно рассматривать как одну из форм оксидативного стресса в связи с возрастанием плацентарной митохондриальной активности и выработкой активных форм кислорода, в основном супероксид аниона. При патологии беременности (невынашивании или синдроме задержки роста плода) происходит избыточное образование активных форм кислорода, и на фоне изначально дефицитного фона микроэлементов – участников антиоксидантной защиты [26, 27]. Равновесие микроэлементов оказывает влияние на физическое развитие плода и его адаптацию к постнатальной жизни. При этом количество селена и цинка, накопленное плацентой к концу беременности, является биологическим маркером благоприятного физического развития и ранней неонатальной адаптации маловесного новорожденного ребенка [27].

Цинк входит в состав более 200 металлоферментов организма. При дефиците цинка в организме отмечается задержка физического развития и полового созревания, остеопороз, плохое заживление ран, нарушается нормальный рост кожи, волос, ногтей. Суточная потребность взрослого человека составляет 25 мг [22]. По данным Кокрановского руководства, прием цинка приводит к снижению частоты преждевре-

менных родов (относительный риск – ОР 0,86; 95% доверительный интервал – ДИ 0,76–0,98).

Селен – незаменимый микроэлемент. Дефицит селена может привести к возникновению остеоартрита и кардиомиопатии. Суточная потребность селена – 70 мкг.

Также известно, что, по данным Кокрановского руководства, достаточное потребление витамина А приводит к снижению материнской заболеваемости и смертности (ОР 0,6; 95% ДИ 0,37–0,97) [28], а прием магния при беременности может уменьшить частоту развития внутриутробной задержки роста плода и преэклампсии, увеличить массу тела новорожденных (ОР 0,67; 95% ДИ 0,46–0,96), уменьшить частоту преждевременных родов (ОР 0,73; 95% ДИ 0,57–0,94) [28].

По данным литературы, ключевую роль в патогенезе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) играет инсулинорезистентность, которая имеет значимую корреляцию с формированием оксидативного стресса [29–31]. К. Park и соавт. (2009 г.) продемонстрировали, что оксидативный стресс способствует развитию резистентности к инсулину независимо от того, имеется ожирение или нет [32, 33]. Некоторые авторы расценивают повышенное синглетное кислород-опосредованное перекисное окисление липидов как прогностический фактор инсулинорезистентности [31, 34]. V. Fenkci и соавт. (2003 г.) отметили, что оксидативный стресс и снижение антиоксидантной активности у женщин с СПКЯ способствуют не только инсулинорезистентности, но также могут приводить к увеличению риска кардиоваскулярной патологии [35].

Существуют публикации, свидетельствующие о значимой роли оксидативного стресса при СПКЯ в формировании онкопатологии, в частности рака эндометрия и рака яичников [31, 36, 37].

При проведении коррекции оксидативного стресса в клинической практике нашел широкое применение антиоксидантный витаминно-минеральный комплекс Селцинк® Плюс, в состав которого входят как неферментные низкомолекулярные антиоксиданты: α-токоферол (47 мг), β-каротин (4,8 мг), аскорбиновая кислота (180 мг), так и микроэлементы – цинк (7,2 мг) и селен (50 мкг). Рекомендуются Селцинк® Плюс принимать по 1 таблетке в день в течение 3 мес до наступления беременности.

Кроме того, в период прегравидарной подготовки помимо общеизвестных назначений также может быть рекомендован к применению Селцинк® Плюс. Помимо выраженного антиоксидантного свойства данный комплекс оказывает благоприятное воздействие на течение беременности за счет восполнения микроэлементов, дефицит которых может приводить к развитию различных осложнений.

Литература/References

1. Павлов О.Г. Сочетанная соматическая патология родителей и репродуктивная функция их дочерей. Вестн. новых мед. технологий. 2011; 18 (3): 248–50. / Pavlov O.G. Sochetannaiia somaticheskaiia patologiiia roditelei i reproduktivnaia funktsiia ikh docherei. Vestn. novykh med. tekhnologii. 2011; 18 (3): 248–50. [in Russian]
2. Козина О.В. Беременность и роды у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6 (1): 66–9. / Kozinova O.V. Beremennost' i rody u bol'nykh s nedifferentsirovannoi displaziei soedinitel'noi tkani. Vopr. ginekologii, akusberstva i perinatologii. 2007; 6 (1): 66–9. [in Russian]
3. Керчелаяева С.Б., Кузнецова О.В., Бурденко М.В. и др. Патология сердца и беременность. Учебное пособие. Под ред. Ю.Э.Доброхотовой. М., 2018. / Kercelaeva S.B., Kuznetsova O.V., Burdenko M.V. i dr. Patologiya serdtsa i beremennost'. Uchebnoe posobie. Pod red. Yu.E.Dobrokhotovoi. M., 2018. [in Russian]
4. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. Рус. мед. журн. 2002; 10 (1): 11–5. / Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Sandomirskaya A.P. Disfunktsiia endoteliia i arterial'naia gipertoniia: terapevticheskie vozmozhnosti. Rus. med. zhurn. 2002; 10 (1): 11–5. [in Russian]
5. Жсбава Э.М., Доброхотова Ю.Э. Дисфункция эндотелия и система гемостаза у беременных из групп высокого риска. Системный подход к диагностике и терапии. М., 2013. / Dzhobava

va E.M., Dobrokhotova Yu.E. Disfunktsiia endoteliia i sistema gemostaza u beremennykh iz grupp vysokogo riska. Sistemnyi podkhod k diagnostike i terapii. M., 2013. [in Russian]

6. Kupfermirc M.J. Thrombophilia and pregnancy. C Dr Des 2005; 11: 735–48.
7. Ильина И.Ю. Особенности диагностики, лечения, ведения гинекологических заболеваний у больных с дисплазией соединительной ткани. Автореф. ... д-ра мед. наук. М., 2013: 15–32. / Ilina I.Yu. Osobennosti diagnostiki, lecheniia, vedeniia ginekologicheskikh zabolevanii u bol'nykh s displaziei soedinitel'noi tkani. Avtoref. ... d-ra med. nauk. M., 2013: 15–32. [in Russian]
8. Бельский А.Г. Синдром гипермобильности суставов: номенклатура, клинические проявления и лечение. Consilium Medicum. 2001; 3 (9): 421–4. / Belen'kii A.G. Sindrom gipermobil'nosti sustavov: nomenklatura, klinicheskie proiavleniia i lechenie. Consilium Medicum. 2001; 3 (9): 421–4. [in Russian]
9. Куликов А.М., Медведев В.П. Роль семейного врача в охране здоровья подростка. Дисплазия соединительной ткани у подростков и ее распознавание. Рос. семейный врач. 2000; 4: 37–51. / Kulikov A.M., Medvedev V.P. Rol' semeinogo vracha v okhrane zdorov'ia podrostka. Displaziia soedinitel'noi tkani u podrostkov i ee raspoznavanie. Ros. semeinyi vrach. 2000; 4: 37–51. [in Russian]
10. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Типография Бланком, 2007. / Nechaeva G.I., Viktorova I.A. Displaziia soedinitel'noi tkani: terminologiiia, diagnostika, taktika vedeniia patsientov. Omsk: Tipografiia Blankom, 2007. [in Russian]
11. Трисветова Е.Л., Бова А.А. Наследственные дисплазии соединительной ткани: Учебное пособие. Минск: БГМУ, 2001. / Trisvetova E.L., Bova A.A. Nasledstvennye displazii soedinitel'noi tkani: Uchebnoe posobie. Minsk: BGMU, 2001. [in Russian]
12. Викторова И.А. Клинико-биохимическая диагностика дисплазий соединительной ткани. Автореф. ... канд. мед. наук. Омск, 1993. / Viktorova I.A. Kliniko-biokhimicheskaiia diagnostika displazii soedinitel'noi tkani. Avtoref. ... kand. med. nauk. Omsk, 1993. [in Russian]
13. Жданова М.С. Проллапс гениталий у женщин с дисплазией соединительной ткани, тактика ведения. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2009. / Zhdanova M.S. Prolaps genitalii u zhensbchin s displaziei soedinitel'noi tkani, taktika vedeniia. Avtoref. ... kand. med. nauk. M., 2009. [in Russian]
14. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клим. ревматология. М.: Медицина, 1989. / Nasonova V.A., Astapenko M.G. Klin. revmatologiiia. M.: Meditsina, 1989. [in Russian]
15. Glesby M.J. Association and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. JAMA 1989; 262 (4): 523–8. [in Russian]
16. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Громова О.А. и др. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии. М.: Союз педиатров России, 2009. / Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Gromova O.A. i dr. Displazii soedinitel'noi tkani u detei i podrostkov. Innovatsionnye statsionar-sberegaiushchie tekhnologii diagnostiki i lecheniia v pediatrii. M.: Soiuz pediatrov Rossii, 2009. [in Russian]
17. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магия. Рос. мед. журн. 2008; 16 (4): 228. / Torsbin I.Yu., Gromova O.A. Displaziia soedinitel'noi tkani, kletochnaia biologiiia i molekuliarnye mekhanizmy vozdeistviia magniia. Ros. med. zhurn. 2008; 16 (4): 228. [in Russian]
18. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь, 2005. / Yakovlev V.M., Glotov A.V., Yagoda A.V. Immunopatologicheskie sindromy pri nasledstvennoi displazii soedinitel'noi tkani. Stavropol', 2005. [in Russian]
19. Верещагина Г.Н., Донская Л.А., Висковатых М.А., Павлова Д.Ю. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани, метаболический синдром и артериальная гипертензия у лиц молодого возраста. Консилиум. 2000; 1 (11): 6–11. / Vereshchagina G.N., Donskaiia L.A., Viskovatyykh M.A., Pavlova D.Yu. Nedifferentsirovannaiia displaziia soedinitel'noi tkani, metabolicheskii sindrom i arterial'naia gipertenziia u lits molodogo vozrasta. Konsilium. 2000; 1 (11): 6–11. [in Russian]
20. Громова О.А., Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магия. Рус. мед. журн. 2008; 16 (4): 22–5. / Gromova O.A., Torsbin I.Yu. Displaziia soedinitel'noi tkani, kletochnaia biologiiia i molekuliarnye

- mekhanizmy vozdetsviia magniia. Rus. med. zburn. 2008; 16 (4): 22–5. [in Russian]*
21. Костючек Д.Ф., Ключовкина А.С., Лебедева Т.В. Содержание магния в слюне и в волосах больных с элонгацией шейки матки. Журн. акушерства и женских болезней. 2006; 55: 45–9. / Kostiusbek D.F., Kliukovkina A.S., Lebedeva T.V. Soderzhanie magniia v slune i v volosakh bol'nykh s elongatsiei sheiki matki. Zburn. akusberstva i zbenskikh boleznei. 2006; 55: 45–9. [in Russian]
 22. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: Элби, 2009; с. 576–626. / Kadurina T.I. Gorbunova V.N. Displaziia soedinitel'noi tkani. SPb.: Elbi, 2009; s. 576–626. [in Russian]
 23. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Сониная Н.П. и др. Влияние цитрата магния на течение беременности при дисплазии соединительной ткани. Гинекология. 2013; 15 (5): 76–82. / Kerimkulova N.V., Nikiforova N.V., Sonina N.P. Effect of magnesium citrate on pregnancy flow in connective tissue dysplasia cases. Gynecology. 2013; 15 (5): 76–82. [in Russian]
 24. Бескровная Е.В., Глотов А.В., Мосур Е.Ю. и др. Особенности газового состава гемоглобина у больных дисплазией соединительной ткани. Мед. биофизика. 2007; 1: 19–22. / Beskrovnaia E.V., Glovov A.V., Mosur E.Yu. i dr. Osobenosti gazovogo sostava gemoglobina u bol'nykh displaziei soedinitel'noi tkani. Med. biofizika. 2007; 1: 19–22. [in Russian]
 25. Радзинский В.Е. Перинеология. М.: Мед. информ. агентство, 2006. / Radzinskii V.E. Perineologiya. M.: Med. inform. agentstvo, 2006. [in Russian]
 26. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. Histochem Cell Biol 2004; 122 (10): 369–82.
 27. Сенькевич О.А., Комарова З.А., Ковальский Ю.Г. и др. Содержание в плаценте меди, цинка, селена как предиктор неблагоприятного исхода беременности. Дальневосточный мед. журн. 2011; 1: 47–50. / Sen'kevich O.A., Komarova Z.A., Koval'skii Yu.G. i dr. Soderzhanie v platsente medi, tsinka, seleno kak prediktor neblagopriatnogo iskhoda beremennosti. Dal'nevostochnyi med. zburn. 2011; 1: 47–50. [in Russian]
 28. Кокрановское руководство. Беременность и роды. М., 2010; с. 410. / Kokranovskoe rukovodstvo. Beremennost' i rody. M., 2010; s. 410. [in Russian]
 29. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Комплексный подход к диагностике и коррекции остеопоротических изменений у женщин в постменопаузе. Гинекология. 2015; 17 (3): 26–9. / Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Usbakova G.A., Wavin G.V. An integrated approach to the diagnosis and correction of osteoporotic changes in postmenopausal women. Gynecology. 2015; 17 (3): 26–9. [in Russian]
 30. Борисов В.В. Причины расстройств и перспективы улучшения репродуктивного здоровья населения России. Клиническая лекция. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 70–5. / Borisov V.V. Causes of disorders and prospects for improving reproductive health in Russia. Clinical lecture. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 70–5. [in Russian]
 31. Захаров И.С., Букреева Е.Л. Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции. Гинекология. 2018; 20 (1): 35–8. / Zakharov I.S., Bukreeva E.L. Oxidative stress in the syndrome of polycystic ovaries: prognostic value, correction possibilities. Gynecology. 2018; 20 (1): 35–8. [in Russian]
 32. Chen L, Xu WM, Zhang D. Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2014; 102 (4): 1167–74.
 33. Park K, Gross M, Lee D-H et al. Oxidative stress and insulin resistance. Diabetes Care 2009; 32 (7): 1302–7.
 34. Onyango AN. The Contribution of Singlet Oxygen to Insulin Resistance. Oxid Med Cell Longev 2017; 8765972.
 35. Fencki V, Fencki S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. Fertil Steril 2003; 80 (1): 123–7.
 36. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. Oxid Med Cell Longev 2016; 1–14.
 37. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. Steroids 2013; 78 (8): 782–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ильина Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: iilyna@mail.ru
Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»
Маликова Виктория Олеговна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»
Чикишева Айше Ахметовна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Сравнительная оценка эффективности перспективных препаратов для таргетной терапии эндометриоза на основании экспериментальной модели заболевания

М.И.Ярмолинская^{✉1,2}, М.А.Петросян¹, М.С.Флорова¹, А.С.Молотков^{1,3}, А.С.Денисова¹, Е.В.Суслова¹, С.Ш.Тхазаплизева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 99034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

✉m.yarmolinskaya@gmail.com

Актуальность. Хронический, прогрессирующий, рецидивирующий характер эндометриоза делает крайне актуальным поиск новых направлений таргетной терапии генитального эндометриоза, обладающих высокой терапевтической эффективностью и минимальными побочными действиями. В настоящий момент стандартом специфической терапии эндометриоза является применение диногеста 2 мг – производного 19-нортестостерона, доказавшего свою эффективность in vitro, in vivo и в клинической практике.

Цель: оценить эффективность новых видов таргетной патогенетической терапии эндометриоза на модели эндометриоза у крыс по сравнению с диногестом и отсутствием лечения.

Материалы и методы. Эндометриоз был индуцирован на 69 крысах линии Wistar путем аутоотрансплантации маточных фрагментов на внутреннюю поверхность брюшной стенки. Через 14 дней была произведена оценка сформировавшихся гетеротопий путем лапароскопии и рандомизация крыс в одну из 6 основных групп (диногест, летрозол, каберголин, метформин, витамин D, мелатонин) или группу контроля. Все препараты применялись ежедневно перорально в течение 3 нед, после чего были произведены вскрытие и повторная оценка размеров эндометриондных имплантатов.

Результаты. Наиболее выраженное уменьшение размеров эндометриондных имплантатов наблюдалось в группе животных, получавших диногест (полная резорбция – 48%, регресс – 48%, без динамики – 4%) и летрозол (полная резорбция – 44%, регресс – 56%), без статистически значимой разницы между группами, в остальных группах, получавших терапию, было продемонстрировано достоверное уменьшение размеров эндометриондных имплантатов по сравнению с контрольной группой, без статистически значимой разницы между группами.

Выводы. Представленное исследование подтверждает отсутствие в настоящий момент пероральных препаратов для лечения эндометриоза, сопоставимых по эффективности и безопасности с диногестом. Необходимо дальнейшее изучение различных схем применения агонистов дофамина, бигуанидов, витамина D, мелатонина в качестве дополнения к классической гормонотерапии эндометриоза или в качестве монотерапии у пациенток с наличием противопоказаний к стандартной гормональной терапии.

Ключевые слова: эндометриоз, экспериментальная модель, диногест, летрозол, каберголин, метформин, мелатонин, витамин D.

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Петросян М.А., Флорова М.С. и др. Сравнительная оценка эффективности перспективных препаратов для таргетной терапии эндометриоза на основании экспериментальной модели заболевания. Гинекология. 2018; 20 (5): 46–51. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.46-51

Classical Article

Comparative assessment of effectiveness of new drugs for targeted therapy of endometriosis by experimental model

M.I.Yarmoliskaya^{✉1,2}, M.A.Petrosyan¹, M.S.Florova¹, A.S.Molotkov^{1,3}, A.S.Denisova¹, E.V.Suslova¹, S.Sh.Tkhazaplizheva¹

¹D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Mendeleevskaia liniia, d. 3;

²I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;

³Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaia nab., d. 7/9

✉m.yarmolinskaya@gmail.com

Abstract

Introduction. The chronic, progressive, recurrent nature of the endometriosis results new avenues of targeted therapy for genital endometriosis with high therapeutic efficacy and minimal side effects must be explored. Nowadays, the standard of prolonged specific therapy for endometriosis is the dienogest 2 mg daily, which has already been proven to be effective in vitro, in vivo and in clinical practice.

Purpose: to evaluate the effectiveness of new types of targeted pathogenetic therapy for endometriosis on the model of endometriosis in rats compared to dienogest and without treatment.

Materials and methods. Endometriosis was induced on 69 Wistar rats by autotransplantation of uterine fragments onto the inner surface of the abdominal wall. After 14 days, the heterotopies had been measured by laparoscopy and then rats were randomized of into one of 6 experimental groups (dienogest, letrozole, cabergoline, metformin, vitamin D, melatonin) or a control group. All drugs were administered daily orally for three weeks, after which an autopsy and re-measuring of the size of endometrial implants were performed.

Results. The most pronounced decrease in the size of endometrial implants was observed in the group of animals treated with dienogest (complete resorption – 48%, regression – 48%, without dynamics – 4%) and letrozole (complete resorption – 44%, regression – 56%) without the statistically significant difference between groups. In other groups, a significant decrease in the size of endometrial implants was demonstrated compared with the control, without a statistically significant difference between the groups.

Findings. The presented study confirms the absence at the present time of oral drugs for the treatment of endometriosis, comparable in efficacy and safety with dienogest. Further research are needed to evaluate the different combinations of dopamine agonists, biguanides, vitamin D, melatonin as the supplement to the classic hormone-modulating therapy for endometriosis or as monotherapy in patients with contraindications to standard hormone therapy.

Key words: endometriosis, experimental model, dienogest, letrozole, cabergoline, metformin, melatonin, vitamin D.

For citation: Yarmoliskaya M.I., Petrosyan M.A., Florova M.S. et al. Comparative assessment of effectiveness of new drugs for targeted therapy of endometriosis by experimental model. Gynecology. 2018; 20 (5): 46–51. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.46-51

Введение

Эндометриоз – хроническое заболевание, которое встречается примерно у 10–15% женщин репродуктивного возраста. Этиология процесса до конца не выяснена и, вероятно, многофакторна [1, 2]. Эктопически расположенный эндометрий в большинстве случаев продолжает реагировать на изменения уровней стероидных гормонов, проходя через стадии пролиферации, дифференцировки и кровотечения. Симптомы эндометриоза включают дисменорею, диспареунию, тазовую боль, нарушения менструального цикла, бесплодие и невынашивание беременности. Это может приводить к значительному ухудшению качества жизни и сопровождаться различными психологическими и даже психическими изменениями (биполярное аффективное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, психотизм и депрессия) [3]. Несмотря на совершенствующиеся методы диагностики заболевания, согласно данным, опубликованным в 2017 г., средняя задержка с постановкой диагноза составляет 8,6 года [4]. О какой высокой эффективности лечения хронического, прогрессирующего заболевания можно говорить, если период его существования без предшествующего лечения столь длительный?

На протяжении долгого времени считалось, что хирургическое лечение является наилучшим подходом, так как позволяет элиминировать патологические очаги и эффективно устраняет симптомы заболевания [5, 6]. К сожалению, публикации последних лет подчеркивают высокую частоту рецидивов после операции и возможные осложнения, связанные с обширным хирургическим вмешательством, особенно в отношении снижения овариального резерва [7–11]. В отличие от онкологического принципа радикального удаления поражений, который исторически применялся к эндометриозу, современное лечение основывается на сохранении качества жизни и репродуктивных возможностей женщины путем применения гормональных препаратов с благоприятным профилем переносимости [12]. В настоящее время основная целью современной терапии наружного генитального эндометриоза (НГЭ) является не только подавление уровня эстрогенов, синтезируемых яичниками, но и патогенетическое влияние на сам очаг эндометриоза (подавление локальной выработки эстрогенов, преодоление «прогестеронорезистентности», антипролиферативный и антиангиогенный эффекты, повышение апоптоза).

Тем не менее наличие побочных эффектов применяемых в настоящее время медикаментозных препаратов в отношении минеральной плотности костной ткани, выраженных нейровегетативных и психосоматических нарушений, вызванных выраженной гипоэстрогемией, изменения липидного профиля, гепатотоксичности, нерегулярных кровотечений, увеличения массы тела, подчеркивают необходимость поиска новых методов лечения эндометриоза, совмещающих эффективную терапию с минимальными побочными явлениями.

В качестве эталона сравнения для оценки эффективности новых направлений медикаментозной терапии эндометриоза нами был выбран диеногест, который в настоящее время считается «специфической терапией заболевания» и доказал свою высокую эффективность как в экспериментальных исследованиях, так и в рутинной практике. Эффективность диеногеста на экспериментальной модели была впервые продемонстрирована в 1998 г. [13].

Диеногест является уникальным прогестином, который сочетает фармакологические свойства производных 19-нортестостерона и прогестерона и демонстрирует высокую специфичность и силу связи с рецепторами прогестерона, низкую аффинность к рецепторам андрогена [14]. Таким образом, диеногест проявляет сильную прогестагенную активность в эндометрии без значимой эстрогенной или глюкокортикоидной активности *in vivo* [15–17] и в отличие от других производных 19-нортестостерона обладает прямой антиандроидной активностью.

Применение диеногеста в дозировке 2 мг в день подавляет овуляцию. Концентрация эстрогенов снижается до уровня, соответствующего началу фолликулярной фазы менструального цикла, что подавляет прогрессирование эндометриоза, однако не оказывает значительного влияния

на минеральную плотность костной ткани [18, 19]. Кроме того, диеногест обладает противовоспалительной и антиангиогенной активностью [20–22], эффективно подавляет экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) и, следовательно, уменьшает «инвазивную способность» эндометриоза [23], влияя на снижение уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина – ИЛ-1 β и фактора некроза опухоли α – ФНО- α), подавляет экспрессию фактора роста нервов в очаге эндометриоза, способствуя уменьшению болевого синдрома [19], уменьшает ароматазную активность. *Уникальность механизма действия диеногеста при эндометриозе подчеркивает исследование, продемонстрировавшее прямой ингибирующий эффект препарата на пролиферацию эндометрий-подобной ткани вне зависимости от прогестагенных эффектов через рецепторы прогестерона [24]. В экспериментальном исследовании антипролиферативный и противовоспалительный эффекты диеногеста сохранялись даже при применении блокатора прогестероновых рецепторов [24]. Представленные данные объясняют эффективность действия препарата при лечении «прогестеронорезистентного заболевания».*

Высокая эффективность диеногеста в клинической практике подтверждается многочисленными исследованиями в разных странах [25–30].

Согласно данным ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта», 937 больных НГЭ получили 6-месячный курс терапии диеногестом 2 мг; 572 пациентки в дальнейшем продолжили данный вид лечения (продолжительность терапии в среднем составила 29,5 $\pm$ 8,2 мес). На фоне применения диеногеста отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома: выраженность дисменореи снизилась в 4,4 раза, диспареунии – в 2 раза, тазовой боли – в 2,5 раза, дизурии – в 3 раза, дисхезии – в 3,4 раза. После терапии диеногестом 2 мг беременность наступила у 33,8% женщин, страдающих бесплодием, из них у 41,5% – в естественном цикле, у 58,5% – в результате проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения. Важно отметить, что сниженный овариальный резерв до начала лечения наблюдался у 59,2% женщин. Частота рецидивов заболевания в группе пациенток, получавших диеногест 2 мг, оказалась невысокой (11,9%) по сравнению с другими видами гормональной терапии [31].

В качестве новых возможностей таргетной терапии эндометриоза нами были рассмотрены ингибиторы ароматазы, агонисты дофамина, бигуаниды, витамин D и мелатонин.

Ингибиторы ароматазы. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано повышение ароматазной активности в эндометриоидных гетеротопиях, которое приводит к увеличению локального синтеза эстрогенов [32, 33]. Кроме того, ароматаза катализирует внегонадный синтез эстрогенов в жировой ткани и коже [34]. Таким образом, благодаря повышенной экспрессии ароматазы, эндометриоидная гетеротопия способна продуцировать эстрогены. Летрозол относится к нестероидным ингибиторам ароматазы III поколения и является сильнодействующим и специфическим супрессором локального и системного производства эстрогенов [35]. Клинические исследования этой группы препаратов для лечения агрессивного рефрактерного эндометриоза впервые были проведены в 1998 г. у женщин в постменопаузе, терапия привела к достоверному уменьшению размеров имплантатов и снижению выраженности эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома [36]. Эти данные были подтверждены результатами лечения 75 пациенток репродуктивного возраста в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта». На фоне терапии ингибиторами ароматазы в сочетании с прогестагенами в течение 6 мес болевой синдром отсутствовал у 97,3% пациенток. После окончания лечения ингибиторами ароматазы у 30,8% пациенток с бесплодием, распространенным НГЭ и неоднократными курсами неэффективной гормональной терапии в анамнезе наступила беременность [37].

Агонисты дофамина. Механизмы, с помощью которых агонисты дофамина ингибируют действие васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) и ангиогенез, до конца не выяснены. Рассматриваются две гипотезы: опосредованное воздействие через дофаминергические рецепторы 2-го типа, что приводит к

ингибированию фосфорилирования VEGFR-2 и последующей внутриклеточной сигнализации (присутствие данных рецепторов в эутопическом и эктопическом эндометрии подтверждено), или прямое ингибирование экспрессии VEGF и VEGFR-2 [38]. Также были проведены исследования на экспериментальной модели с применением каберголина или хинаголида у мышей с индуцированным перитонеальным эндометриозом [39]. Использование агонистов дофамина было связано со статистически значимым снижением числа активных эндометриоидных очагов и увеличением некротических областей. Сниженный неоваскулогенез и экспрессия VEGF и VEGFR-2, сверхэкспрессия антиангиогенного ангиопоэтина 1-го типа и пониженное фосфорилирование тирозина VEGFR-2 951 свидетельствуют о поливалентном воздействии агонистов дофамина на ангиогенез [38, 39]. Также было проведено пилотное исследование по применению агонистов дофамина у 10 пациенток с тяжелым эндометриозом и диагностированной гиперпролактинемией (пролактин более 30 нг/мл) [40]. Во время первой лапароскопии были зарегистрированы местоположение и размер изолированных повреждений, после чего начата пероральная терапия хинаголидом. При завершении лечения выполнена повторная лапароскопия. Уменьшение площади поражений в среднем составило 69,5%. У 2 из 9 пациенток все эндометриоидные очаги исчезли. Гистологический анализ показал регрессию тканей в эндометриоидных гетеротопиях. Отмечено снижение экспрессии VEGF в очагах эндометриоза, а также плотности VEGFR-2.

Бигуаниды. Метформин – инсулиносенситайзер из семейства бигуанидов, широко используется при лечении сахарного диабета 2-го типа и синдрома поликистозных яичников. В исследовании Y.Takemura и соавт. было зафиксировано модулирующее влияние препарата на воспалительную реакцию и производство половых стероидов [41]. В клеточной культуре стромальных клеток эндометрия при инкубировании с метформином было показано статистически значимое дозозависимое снижение продукции ИЛ-8, уровень которого достоверно повышен при эндометриозе [41]. Применение метформина приводило к снижению способности стромальных клеток превращать андростендион в эстрон (ингибирование ароматазной активности) и синтезировать ДНК (ингибирование клеточной пролиферации).

На экспериментальной модели эндометриоза на крысах было показано уменьшение размера эндометриоидных гетеротопий под воздействием метформина. Эффективность такой терапии была аналогична эффективности ингибитора ароматазы – летрозола [42]. Аналогичное исследование, проведенное B.Yilmaz и соавт., показало, что метформин значительно уменьшает размер экспериментально индуцированных эндометриоидных имплантатов у крыс путем снижения уровня VEGF и MMP-9, на фоне увеличения уровня супероксиддисмутазы и тканевого ингибитора MMP-2 [43].

Витамин D. Традиционно считалось, что основная роль витамина D заключается в регуляции обмена кальция и фосфора, однако накопленные в настоящее время данные о неклассических эффектах, таких как противовоспалительное, антипролиферативное, антиангиогенное и иммуномодулирующее действия, значительно меняют общее представление о препарате и открывают новые возможности для его использования. Известно, что витамин D способен значительно увеличивать клеточную адгезию, но при этом способен уменьшать инвазию и пролиферацию клеток. Также известно, что витамин D снижает синтез провоспалительных цитокинов в моноцитах, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-12. Имеются данные о взаимодействии витамина D и белков класса forkhead box O, которые являются важными факторами транскрипции и участвуют во многих клеточных процессах, начиная от клеточной смерти до подавления опухолевой активности [44]. Описанные эффекты явились основанием для изучения возможностей прогормона витамина D в терапии генитального эндометриоза. В эксперименте на крысах применение витамина D₃ привело к уменьшению площади эндометриоидных имплантатов на 48,8%. Гистологическое исследование показало, что в эндометриоидных гетеротопиях у крыс, получавших витамин D, отмечены фиброз и апоптоз в стромальном компоненте [45].

Рис. 1. Оценка размеров эндометриоидной гетеротопии при диагностической лапароскопии *in vivo*.

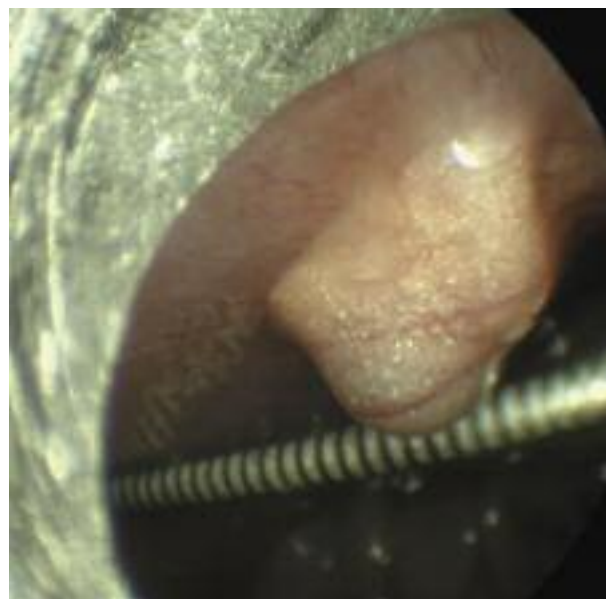


Рис. 2. Аутопсия. Резорбция эндометриоидной гетеротопии на фоне лечения диеногестом.



Мелатонин. Эндометриоз является заболеванием, связанным с дисбалансом окислительно-восстановительных процессов. Количество активных форм кислорода в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом повышается и защиты антиоксидантной системы организма оказывается недостаточно [46, 47]. Индол-N-ацетил-5-метокситриптамин, или мелатонин, является основным секреторным продуктом шишковидной железы млекопитающих. Мелатонин снижает чувствительность клеток передней доли к гонадотропин-рилизинг-фактору и может подавлять его секрецию, является акцептором свободных радикалов и антиоксидантом широкого спектра действия, также он влияет на ремоделирование внеклеточного матрикса путем регулирования цинксвязывающих протеолитических ферментов MMP [48]. В исследованиях модели эндометриоза у крыс ежедневное применение мелатонина приводило к значительному уменьшению объема эндометриоидных поражений. Молекулярные маркеры окислительного стресса, такие

как малондиальдегид, статистически достоверно снижались, а антиоксидантная активность, измеренная супероксиддисмутазой и каталазой, статистически достоверно увеличивалась [47, 49]. При индуцировании эндометриоза у крыс с разрушенным эпифизом объем поражений был статистически достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Введение мелатонина изменило эту картину – очаги эндометриоза достоверно уменьшались [50].

Цель исследования: оценить эффективность новых видов таргетной патогенетической терапии эндометриоза на модели хирургически индуцированного эндометриоза у крыс линии Wistar по сравнению с диеногестом и отсутствием лечения.

Материалы и методы

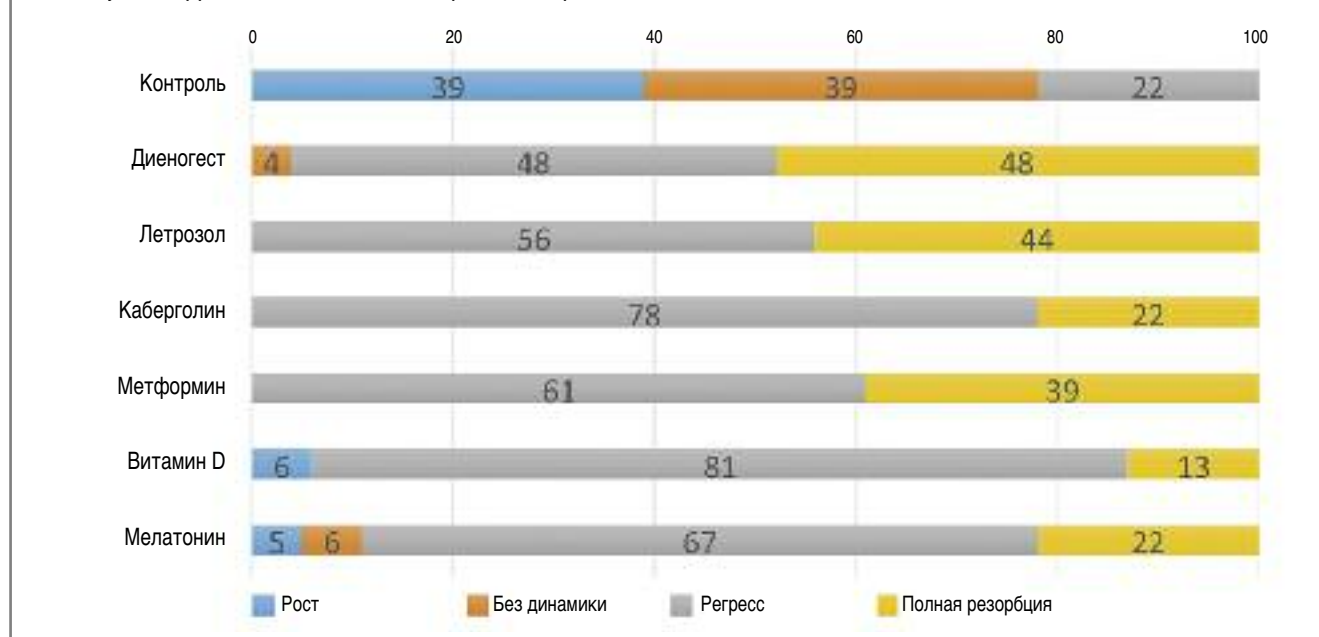
Эксперимент был выполнен на 69 крысах линии Wistar массой 200 ± 50 г. Все лабораторные животные были выведены в ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово»» и содержались в регламентированных условиях вивария ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта» при соблюдении всех правил (время и порядок проведения карантина, маркировка всех особей, постоянный санитарный контроль, стандартный рацион питания, свободный доступ к воде и пище, автоматический режим освещения «день-ночь»). Уход за животными и проведение экспериментов осуществлялись согласно основным морально-этическим принципам проведения биомедицинских экспериментов на животных, сформулированных в следующих документах: «Правила лабораторной практики в РФ» (Good Laboratory Practice), утвержденные Приказом Министерства здравоохранения и социального развития от 23.08.2010 N708н, и «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятые Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

На этапе подготовки была проведена оценка регулярности эстрального цикла у крыс путем исследования влагалищных мазков в динамике. Формирование модели производилось в фазу эструса, аналогичную фазе менструальной реакции у женщин. В ходе операции делали срединную лапаротомию, затем ревизию брюшной полости. После выделения левого рога матки производилась перевязка рога на уровне бифуркации маточных рогов и удаление левого рога и левого яичника, после этого выполнялась овариоэктомия справа. Удаленный рог матки рассекался продольно и из полученного участка вырезали фрагменты 3×3 мм, которые затем подшивали справа и слева на внутреннюю поверхность передней брюшной стенки, на область бифуркации сосудов. С целью создания эстрогенного фона все крысы дважды в неделю получали масляный раствор эстрадиола внутримышечно с момента овариоэктомии до конца исследования. Контроль эффективности заместительной гормональной терапии также осуществлялся путем анализа влагалищных мазков. Через 14 ± 2 дня после первой операции были произведены лапароскопия, осмотр и измерение сформировавшихся эндометриоидных имплантатов. Затем крысы были рандомизированы в группу лечения или группу контроля (11 крыс). Группа лечения включала 6 подгрупп: диеногест 1 мг/кг (10 крыс), летрозол 0,5 мг/кг (10 крыс), каберголин 0,1 мг/кг (9 крыс), метформин 300 мг/кг (9 крыс), витамин D₃ 2500 Ед/кг (11 крыс), мелатонин 1,5 мг/кг (9 крыс).

На следующий день после лапароскопии крысы начинали получать пероральную терапию в соответствии с группой рандомизации. Продолжительность введения препарата составила 21 ± 3 дня. Все крысы выводились из эксперимента путем помещения в эксикатор с высокой концентрацией паров эфира, затем производилось вскрытие для оценки характера и размеров эндометриоидных гетеротопий. При сохранении эндометриоидной гетеротопии производилась ее иссечение и фиксация в нейтральном формалине для последующего гистологического исследования. Также для гистологического исследования удалялся оставшийся рог матки.

Полученные экспериментальные данные обрабатывались в электронных таблицах Microsoft Excel с использованием статистических методов.

Рис. 3. Результаты эффективности медикаментозной терапии эндометриоза.



Результаты

На этапе рандомизации средние площади поверхности эндометриозидных имплантатов были сопоставимы во всех группах. Проводилась сравнительная оценка эффективности влияния различных препаратов с контрольной группой и сопоставление между группами. Средняя площадь эндометриозидных имплантатов была достоверно ниже во всех группах, получавших лечение, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, критерий Фишера). Наиболее выраженное уменьшение размеров эндометриозидных имплантатов наблюдалось в группе животных, получавших диенгест – рис. 1, 2 (полная резорбция – 48%, регресс – 48%, без динамики – 4%), и группе летрозола (полная резорбция – 44%, регресс – 56%) без статистически значимой разницы между группами.

Средняя площадь эндометриозидных очагов в группе, получавшей лечение каберголином (полная резорбция – 22%, регресс – 78%), метформином (полная резорбция – 39%, регрессия – 61%), витамином D₃ (полная резорбция – 13%, регрессия – 81%, рост – 6%), мелатонином (полная резорбция – 22%, регресс – 67%, рост – 5%), была значительно снижена по сравнению с группой контроля (рост отмечен в 39% случаев, регресс – в 22%, без динамики – в 39%) без статистически значимой разницы между группами (U-критерий Манна–Уитни). Полученные результаты представлены на рис. 3.

Заключение

Результаты экспериментального исследования подтвердили эффективность стандартной терапии эндометриоза диенгестом, при этом ингибиторы ароматазы продемонстрировали сопоставимые результаты. Применение агонистов дофамина, бигуанидов, витамина D, мелатонина, не оказывающих прямого влияния на стероидогенез, но имеющих возможное влияние на различные звенья патогенеза эндометриоза, также показало положительный терапевтический эффект по сравнению с контрольной группой, но менее выраженный, чем в группах диенгеста и летрозола.

Полученные данные подтверждают отсутствие в настоящий момент пероральных препаратов для лечения эндометриоза, сопоставимых по эффективности и безопасности с диенгестом. Ингибиторы ароматазы демонстрируют аналогичный эффект на резорбцию и регресс эндометриозидных имплантатов, однако наличие значимых побочных эффектов, финансовый и юридический аспекты не позволяют в настоящее время рекомендовать данную группу препаратов в качестве 1-й линии терапии эндометриоза.

Необходимы дальнейшие исследования различных доз и схем применения агонистов дофамина, бигуанидов, витамина D, мелатонина в качестве дополнения к классической терапии эндометриоза для повышения ее эффективности или в качестве монотерапии у пациенток с наличием противопоказаний к стандартной гормональной терапии.

Литература/References

1. Ярмолинская МИ, Айламазян ЭК. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб: Эко-Вектор, 2017. / Yarmolinskaya MI, Ailamazian EK. Genital endometriosis. Razlichnye grani problemy. SPb: Eko-Vektor, 2017. [in Russian]
2. Jones CJ, Inuwa IM, Nardo LG et al. Eutopic endometrium from women with endometriosis shows altered ultrastructure and glycosylation compared to that from healthy controls – a pilot observational study. *Reprod Sci* 2009; 16: 559–72.
3. Dinsdale NL, Crespi BJ. Revisiting the wandering womb: Oxytocin in endometriosis and bipolar disorder. *Hormon Behav* 2017; 69: 69–83.
4. Barbieri RL. Why are there delays in the diagnosis of endometriosis? *OBG Manag* 2017; 29 (3): 8, 10–11.
5. Angioni S, Peiretti M, Zirone M et al. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without bowel involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod* 2006; 21: 1629–34.
6. Angioni S, Maricosu G, Mereu L et al. Single Port Access Laparoscopy (SPAL) for endometrioma excision. *J Endometriosis Pelvic Pain Dis* 2010; 2: 95–8.
7. Busacca M, Candiani M, ChiIntera V et al. Guidelines for diagnosis and treatment of endometriosis. *Ital J Gynaecol Obstet* 2018; 30 (2): 7–15.
8. Pisanu A, Deplano D, Angioni S et al. Rectal perforation from endometriosis in pregnancy: case report and literature review. *WJ Gastroenterol* 2010; 16: 648–51.
9. Angioni S, Pontis V, Tinelli A et al. New trends of progestins treatment of endometriosis. *The official journal of the ISGE: Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (11): 1–5.
10. Rizzo A, Spedicato M, Mutinati M et al. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy: a review. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2010; 2: 481–94.
11. Litta P, D'Agostino G, Conte L et al. Mullerian hormone trend after laparoscopic surgery in women with ovarian endometrioma. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 452–4.
12. Vercellini P, Fedele L, Aimi G et al. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of current system. *Hum Reprod* 2006; 21: 2679–85.
13. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol* 1998; 138 (2): 216–26.

14. Oettel M, Breitbarth H, Elger W et al. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4 (1): 2–13.
15. Oettel M, Breitbarth H, Elger W et al. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4 (1): 2–13.
16. Katsuki Y, Sasagawa S, Takano Y et al. Animal studies on the endocrinological profile of dienogest, a novel synthetic steroid. *Drugs Exp Clin Res* 1997; 23: 45–62.
17. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–31.
18. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151 (2): 193–8.
19. Mita S, Shimizu Y, Sato A et al. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β . *Fertility and sterility* 2014; 101 (2): 595–601.
20. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol* 1998; 138 (2): 216–26.
21. Katayama H, Katayama T, Uematsu K et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Hum Reprod* 2010; 25 (11): 2851–8.
22. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y et al. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 1999; 386 (1): 33–40.
23. Mönckedieck V, Sannecke C, Hussen B et al. Progestins inhibit expression of MMPs and of angiogenic factors in human ectopic endometrial lesions in a mouse model. *Mol Hum Reprod* 2009; 15 (10): 633–43.
24. Okada H, Nakajima T, Yoshimura T et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *MHR: Basic Sci Reprod Med* 2001; 7 (4): 341–7.
25. Yarmolinskaya M, Makarova I, Veremiova R et al. A non-interventional study with dienogest 2 mg to assess the quality of life in patients with endometriosis (DIVA study) – 2016. SEUD, Barcelona.
26. Lee SR, Yi KW, Song JY et al. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci* 2018; 25 (3): 341–6.
27. Park SY, Kim SH, Chae HD et al. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: A single-center observational study over 12 months. *Clin Exp Reprod Med* 2016; 43 (4): 215–20.
28. Sugimoto K, Nagata C, Hayashi H et al. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41 (12): 1921–6.
29. Chandra A, Rbo AM, Jeong K et al. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61 (1): 111–7.
30. Romer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298 (4): 747–53.
31. Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2017; 23 (1): 70–9. / Yarmolinskaya M.I., Florova M.S. Vozmozhnosti terapii dienogestom 2 mg u bol'nykh naruzhnym genital'nym endometrioziem. Problemy reprodukcii. 2017; 23 (1): 70–9. [in Russian]
32. Bulun SE, Zeitoun K, Takayama K et al. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endo Rel Cancer* 1999; 6: 293–301.
33. Молотков А.С., Ярмолинская М.И., Полякова В.О. и др. Значение экспрессии ароматазы в патогенезе наружного генитального эндометриоза. Молекулярная медицина. 2012; 4: 41–4. / Molotkov A.S., Yarmolinskaya M.I., Poliakov V.O. i dr. Znachenie ekspressii aromatazy v patogeneze naruzhnogo genital'nogo endometrioza. Molekuliarnaya meditsina. 2012; 4: 41–4. [in Russian]
34. Meinhardt U, Mullis PE. The essential role of the aromatase/p450arom. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 277–84.
35. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 881–94.
36. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT et al. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998; 69: 709–13.
37. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Беженарь В.Ф. и др. Эффективность ингибиторов ароматазы в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева. 2014; 1 (1): 36–40. / Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Bezhenar' V.F. i dr. Effektivnost' ingibitorov aromatazy v kombinirovannom lechenii naruzhnogo genital'nogo endometrioza. Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F.Snegireva. 2014; 1 (1): 36–40. [in Russian]
38. Novella-Maestre E, Carda C, Noguera I et al. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 1025–35.
39. Delgado RF, Gomez R, Herrero H et al. The effects of ergot and non-ergot derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis. *Reproduction* 2011; 142: 745–55.
40. Gomez R, Abad A, Delgado F et al. Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated hyperprolactinemia. *Fertil Steril* 2011; 95: 882–8.
41. Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O et al. Metformin suppresses interleukin (IL)-1 β -induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3213–8.
42. Oner G, Ozcelik B, Ozgun M et al. The effects of metformin and letrozole on endometriosis and comparison of the two treatment agents in a rat model. *Hum Reprod* 2010; 25 (4): 932–7.
43. Yilmaz B, Sucak A, Kilic S et al. Metformin regresses endometriotic implants in rats by improving implant levels of superoxide dismutase, vascular endothelial growth factor, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and matrix metalloproteinase-9. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202 (4): 368.
44. An BS, Tavera-Mendoza LE, Dimitrov V et al. Stimulation of Sirt1-regulated FoxO protein function by the ligand-bound vitamin D receptor. *Molecular Cell Biol* 2010; 30 (20): 4890–900.
45. Yildirim B, Guler T, Akbulut M et al. 1- α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ Regresses Endometriotic Implants in Rats by Inhibiting Neovascularization and Altering Regulation of Matrix Metalloproteinase. *Postgrad Med* 2014; 126 (1): 104–10.
46. Guney M, Oral B, Karaban N et al. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil Steril* 2008; 89: 934–42.
47. Yildirim G, Attar R, Ozkan F et al. The effects of letrozole and melatonin on surgically induced endometriosis in a rat model: a preliminary study. *Fertil Steril* 2010; 93: 1787–92.
48. Paul S, Sharma AV, Mahapatra PD et al. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis. *J Pineal Res* 2008; 44: 439–49.
49. Guney M, Oral B, Karaban N et al. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil Steril* 2008; 89: 934–42.
50. Koc O, Gunduz B, Topcuoglu A et al. Effects of pinealectomy and melatonin supplementation on endometrial explants in a rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 153: 72–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ярмолинская Мария Игоревна – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта», рук. Центра диагностики и лечения эндометриоза; проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Петросян Мария Анатольевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. группы фармакологии ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта». E-mail: mariya@labpharm.spb.ru

Флорова Маргарита Сергеевна – аспирант отд-ния эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта». E-mail: fm.sergeevna@gmail.com

Молотков Арсений Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. оперативной гинекологии ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта»; доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: arseny.molotkov@gmail.com

Денисова Александра Сергеевна – аспирант отд-ния эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта». E-mail: al.ser.denisova@gmail.com

Суслова Елена Владимировна – аспирант отд-ния эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта». E-mail: new2005job@yandex.ru

Тхазапловича Саямат Шауаловна – аспирант отд-ния эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О.Отта». E-mail: saim86@yandex.ru

Трансвагинальная эхография в диагностике локализации очагов глубокого инфильтративного эндометриоза

Саид Данеш Ш.¹, В.Д.Чупрынин^{✉2}, А.И.Гус², С.С.Луньков², М.В.Мельников², А.В.Асатурова², Н.А.Буралкина²

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

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

✉v_chuprynin@oparina4.ru

Цель – оценить чувствительность и специфичность трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике локализации очагов глубокого инфильтративного эндометриоза.

Материалы и методы. В исследование были включены 142 пациентки с глубоким инфильтративным эндометриозом, которым было выполнено оперативное вмешательство в хирургическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России в период 2014–2016 гг. Критерии включения в исследование: информированное добровольное согласие пациента, репродуктивный возраст (от 18 до 44 лет), глубокий инфильтративный эндометриоз с подтвержденным гистологическим заключением. Критерии исключения: злокачественные опухоли малого таза и брюшной полости, отказ от оперативного лечения глубокого инфильтративного эндометриоза, пороки развития мочеполовой системы.

Результаты. Трансвагинальная эхография в выявлении локализации очагов глубокого инфильтративного эндометриоза обладает высокой чувствительностью в диагностике колоректального эндометриоза (88,9%) и эндометриоза мочевого пузыря (96%) при сравнительно невысокой специфичности исследования (35%). Размеры эндометриозных инфильтратов кишки, ретроцервикального эндометриоза, мочевого пузыря интраоперационно были большими в сравнении с данными, полученными при трансвагинальном УЗИ. При оценке точности метода диагностики обнаружено, что трансвагинальное УЗИ оценивает ретроцервикальный эндометриоз с точностью 41,5%, эндометриоз кишки – 37,7%, мочевого пузыря – 54,8%.

Вывод. Трансвагинальная эхография, основанная на количественной оценке характеристической кривой путем расчета площади под ней, размеров инфильтрата и их локализации, показала, что изученное диагностическое исследование имеет среднее качество диагностики в визуализации очагов глубокого инфильтративного эндометриоза и является достаточно объективным методом.

Ключевые слова: трансвагинальное ультразвуковое исследование, глубокий инфильтративный эндометриоз, эндометриозные гетеротопии, ретроцервикальный эндометриоз, эндометриоз мочевого пузыря, колоректальный эндометриоз.

Для цитирования: Саид Данеш Ш., Чупрынин В.Д., Гус А.И. и др. Трансвагинальная эхография в диагностике локализации очагов глубокого инфильтративного эндометриоза. Гинекология. 2018; 20 (5): 52–55. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.52-55

Classical Article

Transvaginal echography in the diagnosis of localization foci of deep infiltrative endometriosis

Said Danesh Sh.¹, V.D.Chuprynin^{✉2}, A.I.Gus², S.S.Lunkov², M.V.Melnikov², A.V.Asaturova², N.A.Buralkina²

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

²V.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

✉v_chuprynin@oparina4.ru

Abstract

The goal is to assess the sensitivity and specificity of transvaginal ultrasound (USI) in the diagnosis of localization of foci of deep infiltrative endometriosis.

Materials and methods. The study included 142 patients with deep infiltrative endometriosis, who underwent surgery in the surgical department of the V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russian Federation in the period 2014–2016. Criteria for inclusion in the study: informed agreement of the patient, the reproductive age (from 18 to 44 years), deep infiltrative endometriosis with a confirmed histological conclusion. Exclusion criteria were malignant tumors of the pelvis and abdomen, refusal to undergo surgical treatment of deep infiltrative endometriosis, and malformations of the urogenital system.

Results. Transvaginal echography in identifying the localization of foci of deep infiltrative endometriosis is highly sensitive in the diagnosis of colorectal endometriosis (88.9%) and endometriosis of the bladder (96%) with a relatively low specificity of the study (35%). The sizes of endometrial infiltrates of the intestine, retrocervical endometriosis, and bladder intraoperatively were large in comparison with the data obtained with transvaginal ultrasound. When assessing the accuracy of the diagnostic method, it was found that transvaginal ultrasound evaluates retrocervical endometriosis with an accuracy of 41.5%, endometriosis of the intestine – 37.7%, bladder – 54.8%.

Conclusion. Transvaginal echography, based on a quantitative assessment of the characteristic curve by calculating the area under it, the size of the infiltrate and their localization, showed that our study has middle diagnostic quality and visualization of DIE lesions with enough specificity.

Key words: transvaginal ultrasound, deep infiltrative endometriosis, endometrioid heterotopia, retrocervical endometriosis, bladder endometriosis, intestinal endometriosis.

For citation: Said Danesh Sh., Chuprynin V.D., Gus A.I. et al. Transvaginal echography in the diagnosis of localization foci of deep infiltrative endometriosis. Gynecology. 2018; 20 (5): 52–55. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.52-55

Неспецифичность клинических проявлений со значительным наслоением вторичных висцеральных изменений делает диагностику глубокого инфильтративного эндометриоза (ГИЭ) затруднительной, что, в свою очередь, осложняет своевременную диагностику заболевания. Изучение типичной локализации эндометриозных гетеротопий при глубоком эндометриозе представляет определенный интерес, поскольку эффективность хирургического лечения определяется полнотой destruction очагов эндометриоза, что невозможно без четких знаний об их преимущественном расположении. Понятие

ГИЭ является патоморфологической характеристикой и относится к очагам эндометриоза, прорастающим в глубину 5 мм и более от поверхности пораженной ткани. Понятие «инфильтративный эндометриоз» в официальной классификации, принятой в России, не введено [1]. Более точное определение инфильтративного эндометриоза дано С. Charpon и соавт. [2] (поражение мышечных структур влагалища, мочевого пузыря или толстой кишки) и Р. Koppinckx и соавт. (глубина инвазии более 5 мм) [3]. Считается, что глубокий инфильтрирующий эндометриоз и эндометриозные кисты яичников представляют собой конечные

стадии развития эндометриоза [4]. Для эндометриоза ретроцервикальной локализации представлена клиническая классификация, определяющая объем вмешательства и тактику лечения [5].

Тяжесть заболевания в первую очередь определяется сопутствующим рубцово-спаечным процессом, инфильтрацией окружающих тканей и клетчаточных пространств малого таза (вокруг шейки матки, мочеточников, дистального отдела толстой кишки) и клинической картиной конкретного варианта заболевания [6]. Понятие «распространенный эндометриоз» подразумевает массивное и глубокое расположение эктопического очага, обычно захватывающего область прямокишечно-маточного углубления, тканей передней стенки прямой кишки, задней стенки влагалища, матки, крестцово-маточных связок. Это приводит к облитерации позадиматочного пространства с изменением его анатомии за счет выраженного спаечного процесса указанных образований [7]. Множественное поражение соседних органов и клетчаточных пространств малого таза наблюдается в 59,9% случаев. Кишечник вовлекается в процесс в 6,7–35,1% (прямая и сигмовидная кишка поражается в 70–80% случаев, менее часто – тощая кишка, слепая и червеобразный отросток), органы мочевыделительной системы поражаются в 1–5% наблюдений (мочевой пузырь – 2%), брюшина заднего свода и широких связок – 23,1% [7–9]. Используемое в клинической практике определение «глубокий эндометриоз ректовагинальной перегородки» на сегодняшний день не считается корректным. В настоящее время общепринят термин «глубокий ретроцервикальный эндометриоз» (РЦЭ) с указанием степени распространения патологического процесса [4].

Предоперационная оценка ГИЭ играет ключевую роль в принятии решения об объеме операции [10]. Устремленность врача на поиск распространения патологического процесса за пределы органов репродуктивной системы является залогом достоверной правильной диагностики наружного генитального эндометриоза [11]. Успех хирургического лечения эндометриоза зависит от адекватности объема первичной операции, что особенно важно для пациенток молодого возраста [12]. В связи с этим все большее внимание на сегодняшний день привлекает проблема предоперационной диагностики локализации патологического процесса с помощью разных методов исследования [4, 13].

Цель исследования – оценить чувствительность и специфичность трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике локализации очагов ГИЭ.

Материалы и методы

В исследование были включены 142 пациентки с ГИЭ, которым было выполнено оперативное вмешательство в хирургическом отделении (руководитель – кандидат медицинских наук В.Д.Чупрынин) ФГБУ «НМИЦ АП им. В.И.Кулакова» в период 2014–2016 гг. Показаниями к оперативному лечению послужили клинические проявления ГИЭ и данные лабораторно-инструментальных методов исследования.

Критерии включения в исследование:

- информированное добровольное согласие пациента;
- репродуктивный возраст (от 18 до 44 лет);
- ГИЭ с подтвержденным гистологическим заключением.

Критерии исключения:

- злокачественные опухоли малого таза и брюшной полости;
- отказ от оперативного лечения ГИЭ;
- пороки развития мочеполовой системы.

На предоперационном этапе всем больным с целью определения локализации эндометриозных инфильтратов была выполнена трансвагинальная эхография органов малого таза. Согласно критериям включения из 142 женщин 119 вошли в группу исследования. УЗИ проводилось в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики (руководитель – доктор медицинских наук, профессор А.И.Гус) на ультразвуковом сканере Voluson E8 (General Electric, США) с использованием трансабдоминального конвексного мультисекторного датчика 4–8 МГц и трансва-

гинального датчика 5–10 МГц. Эхографическая оценка органов малого таза с целью диагностики эндометриоза выполнялась с определением размеров и положения матки, позиции шейки матки, эхогенности миометрия, величины и структуры М-эхо, ширины полости матки, оценки правых и левых придатков матки. Обращалось внимание на наличие или отсутствие инфильтратов малого таза. Особо тщательно исследовались состояние позадишеечной области, контуры задней стенки матки и прямой кишки. При выявлении в малом таза объемных патологических образований оценивали локализацию, глубину инвазии, форму, размеры, внутреннюю структуру этих образований, болезненность при исследовании.

Интраоперационно оценивались аналогичные параметры, и следующим этапом исследования выполнен сравнительный анализ полученных данных с результатами влагалищного УЗИ. Проведена оценка чувствительности и специфичности указанных методов с уточнением вспомогательных критериев информативности: точность или показатель диагностической эффективности. Количественную оценку характеристической кривой проводили путем расчета площади под ней (area under curve – AUC). При шкале значений AUC (отражающей качество диагностического теста) значение теста 0,9–1,0 принималось как отличное качество, AUC 0,8–0,9 – высокое, AUC 0,7–0,8 – хорошее, AUC 0,6–0,7 – среднее, AUC 0,5–0,6 – плохое (неудовлетворительное) качество [14]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистической программы MedCalc Statistical Version 12.1, MS Excel и Statistica 6.0.

Результаты

Средний возраст пациенток с ГИЭ составил 34,4±7,0 года. Всем пациенткам проведена стандартная предоперационная подготовка с оценкой клинко-анамнестических данных, лабораторно-инструментальных показателей. На предоперационном этапе при трансвагинальной эхографии (n=119) у 25 женщин обнаружены эндометриозные кисты правого яичника средними размерами: 3,0±0,3, 2,0±0,4, 2,8±0,3 см; у 21 – левого яичника со средними размерами: 2,9±0,2, 1,9±0,1, 2,5±0,2 см. У 13 женщин зарегистрированы двусторонние эндометриозные кисты. Диффузно-узловая форма эндометриоза у 20 женщин. У 20 (16,8%) женщин при УЗИ определялся очаг РЦЭ, средние размеры которого были равными: 3,2±0,4, 1,8±0,4, 2,7±0,2 см. У 21 (17,6%) обследованной был обнаружен колоректальный эндометриоз. Эндометриозный инфильтрат визуализировался в ректосигмоидном отделе толстой кишки и в среднем был длиной 2,2±0,2 см, шириной 1,32±0,2 см, толщиной 1,8±0,2 см. Эндометриоз аппендикса зарегистрирован в 1 случае. Эндометриоз мочевого пузыря отмечен у 19 (16,0%) пациенток. Инфильтрат мочевого пузыря в среднем был размерами 2,3±0,2, 1,9±0,2, 2,3±0,14 см.

Согласован предполагаемый объем операции. На следующем этапе выполнено оперативное вмешательство. У 142 женщин иссечение очагов эндометриоза выполнено лапароскопическим доступом, у 18 – лапаротомным. В ходе операции РЦЭ диагностирован у 102 (71,8%) паци-

Рис. 1. Структура локализации эндометриозных инфильтратов (n=142).

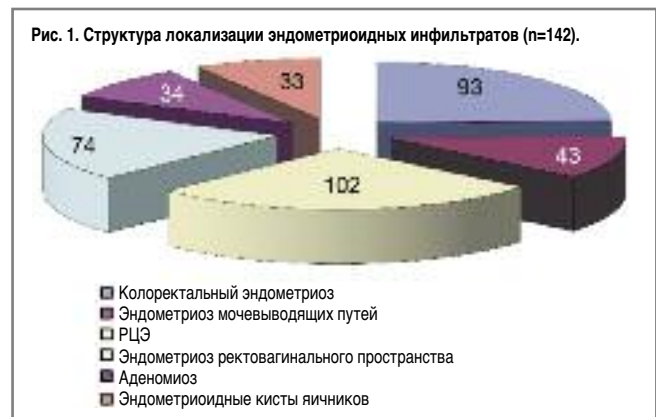


Рис. 2. Очаги РЦЭ. За маткой слева определяется образование пониженной эхогенности, резко болезненное при осмотре влагалищным датчиком, с четкими ровными контурами, при цветовом доплеровском картировании – без зон васкуляризации, 2,0х2,5 см.

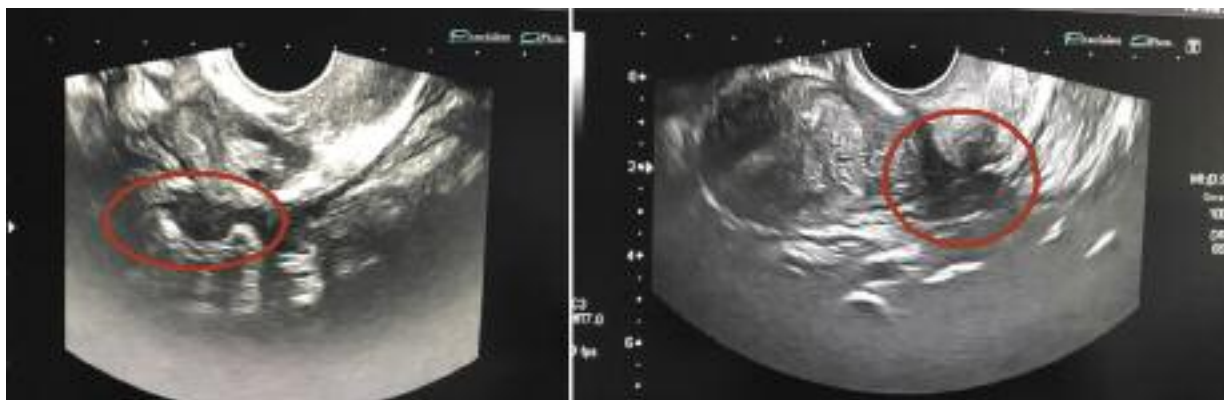
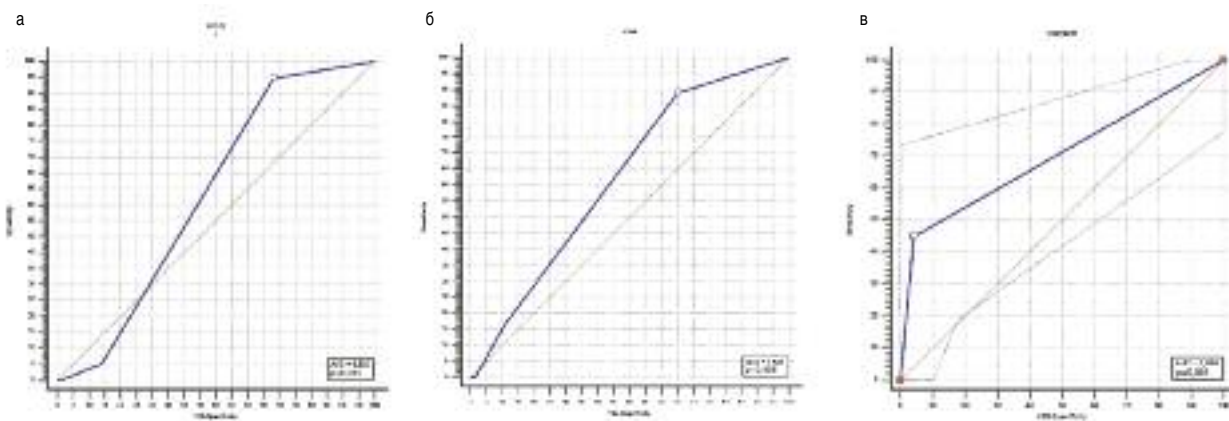


Рис. 3. ROC-кривая значений влагалищной эхографии в диагностике РЦЭ (а), колоректального эндометриоза (б), эндометриоза мочевого пузыря (в) у пациенток с ГИЭ.



енток, колоректальный эндометриоз – 93 (65,5%), эндометриоз мочевыводящих путей – 43 (30,3%). Почти в 1/2 случаев РЦЭ сочетался с поражением ректовагинального пространства (52,1%) и эндометриозом стенки кишки (80; 56,3%), реже – с вовлечением в процесс мочеточников и мочевого пузыря (28; 19,7%). Аденомиоз зарегистрирован в 34 (24%) случаях, эндометриоидные кисты яичников – 33 (23,2%), из них двустороннее поражение было у 13 пациенток, правостороннее – 25, левостороннее – 21 (рис. 1).

В структуре колоректального эндометриоза наиболее часто встречалось поражение эндометриозом прямой кишки (85; 60%), реже – сигмовидной (9; 6,3%), слепой – аппендикс (10; 7,0%) и тонкой (5; 3,5%). Прямая кишка чаще была вовлечена в процесс в ампулярном (верхнеампулярном) отделе (53; 62,4%), реже – в надампулярном или ректосигмоидном (32; 41,2%). В структуре поражений эндометриозом мочевыводящих путей чаще встречалось вовлечение в процесс мочевого пузыря (41; 28,9%), реже – мочеточников.

Мы сопоставили и провели сравнительный анализ результатов диагностирования РЦЭ интраоперационно и при трансагинальной эхографии (n=119); рис. 2.

Выявили, что специфичность обнаружения РЦЭ при трансагинальной эхографии была высокой и составила 94,7%, чувствительность – 32% (см. таблицу; рис. 3, а). Раз-

меры ретроцервикального инфильтрата интраоперационно были больше в сравнении с параметрами, полученными при трансагинальной эхографии ($4,0 \pm 0,4$, $3,0 \pm 0,4$, $3,3 \pm 0,3$ см против $3,23 \pm 0,38$, $1,82 \pm 0,4$, $2,7 \pm 0,2$ см; $p < 0,05$).

При оценке эндометриоидного инфильтрата при колоректальном эндометриозе чувствительность влагалищной эхографии была 88,9%, специфичность – 75,0% (рис. 3, б). Размеры инфильтрата кишки интраоперационно были достоверно больше в сравнении с данными УЗИ и в среднем составили: $4,4 \pm 0,6$, $2,9 \pm 0,8$ и $3,0 \pm 0,7$ см против $2,1 \pm 0,4$, $1,3 \pm 0,2$ и $1,8 \pm 0,2$ см при $p = 0,009$, $p = 0,04$.

При оценке эндометриоза мочевыводящих путей отмечено, что чувствительность трансагинальной эхографии в диагностике инфильтрата мочевого пузыря соответствовала 45,0% при высокой специфичности – 95,7% (рис. 3, в). Размеры инфильтратов мочевого пузыря интраоперационно были достоверно больше, чем по данным УЗИ, и в среднем составили: $2,9 \pm 0,02$, $2,5 \pm 0,21$ см и $2,34 \pm 0,2$, $1,9 \pm 0,2$ см соответственно при $p = 0,028$, $p = 0,04$.

Заключение

Предоперационная диагностика локализации, поражение смежных органов, размер эндометриоидных инфильтратов имеют большое значение для определения объема оперативного вмешательства у данной когорты пациенток.

Чувствительность и специфичность трансагинальной эхографии у пациенток с ГИЭ (n=119)					
Локализация эндометриоидных инфильтратов	Чувствительность	Специфичность	AUC	95% доверительный интервал	Уровень статистической значимости p
РЦЭ	31,8	94,7	0,582	0,468–0,690	0,0946
Колоректальный эндометриоз	88,9	34,9	0,623	0,508–0,728	0,0379
Эндометриоз мочевого пузыря	45,00	95,74	0,7	0,580–0,809	0,0006

При недостаточной предоперационной диагностике и, соответственно, неверной оценке объема предполагаемой операции пациентке будет оказана неадекватная хирургическая помощь. Формирование операционной бригады играет ключевую роль в успехе операции. И при вовлечении в эндометриозидный процесс смежных органов (кишка, мочеточники, мочевого пузыря) оперативное лечение таких женщин будет выполнено в стационарах 3-го уровня с привлечением опытных хирургов, урологов, проктологов.

Трансвагинальная эхография в диагностике локализации очагов ГИЭ обладает высокой чувствительностью в диагностике колоректального эндометриоза (88,9%) и эндометриоза мочевого пузыря (96%) при сравнительно невысокой специфичности исследования (35%). Размеры эндометриозидных инфильтратов кишки, РЦЭ, мочевого пузыря интраоперационно были большими в сравнении с данными, полученными при трансвагинальном УЗИ. При оценке точности метода диагностики обнаружено, что трансвагинальное УЗИ оценивает РЦЭ с точностью 41,5%, эндометриоз кишки – 37,7%, мочевого пузыря – 54,8%.

Вывод. Комплексная оценка качества трансвагинальной эхографии, основанная на количественной оценке характеристической кривой путем расчета площади под ней, размеров инфильтрата и их локализации, показала, что изученное диагностическое исследование имеет среднее качество диагностики в визуализации очагов ГИЭ и является достаточно объективным методом. Качество диагностического исследования, безусловно, зависит от опыта и уровня подготовки специалиста, выполняющего данное исследование, а также характеристик ультразвукового сканера.

Литература/References

1. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. В.И.Кулакова, И.Б.Манухина, Г.М.Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / *Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. V.I.Kulakova, I.B.Manukhina, G.M.Savel'evoy. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]*
2. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003; 18 (1): 157–61.
3. Koninckx P, Ussia A. Centers of excellence in endometriosis surgery or "centers of excellence in endometriosis". *Gynecol Surg* 2009; 7 (2): 109–11.
4. Chapron C. Глубокий инфильтрирующий эндометриоз: диагностика и терапевтические стратегии. Репродуктивная эндокринология. 2011; 1: 70–6. / *Chapron C. Glubokii infiltriruyushchii*
5. *endometrio: diagnostika i terapevticheskie strategii. Reproductivnaia endokrinologiya. 2011; 1: 70–6. [in Russian]*
5. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. Л.В.Адамян. 2013. / *Endometrio: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh. Pod red. L.V.Adamian. 2013. [in Russian]*
6. Ищенко АИ, Кудрина ЕА. Эндометриоз: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003; 2: 68–73. / *Ischenko AI, Kudrina EA. Endometrio: sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i lecheniya. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2003; 2: 68–73. [in Russian]*
7. Попов АА, Рамазанов МР, Мананникова ТН и др. Хирургическая тактика при инфильтративных формах эндометриоза в репродуктивном возрасте. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011; 4. / *Popov AA, Ramazanov MR, Manannikova TN. i dr. Khirurgicheskaya taktika pri infiltrativnykh formakh endometrioza v reproduktivnom vozraste. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2011; 4. [in Russian]*
8. Баскаков ВП. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина, 1990. / *Baskakov VP. Klinika i lechenie endometrioza. L.: Meditsina, 1990. [in Russian]*
9. Ищенко АИ, Кудрина ЕА. Эндометриоз. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. / *Ischenko AI, Kudrina EA. Endometrio. Diagnostika i lechenie. M.: GEOTAR-MED, 2002. [in Russian]*
10. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017. / *Iarmolinskaya MI, Ailamazian EK. Genital'nyi endometrio. Razlichnye grani problemy. SPb.: Eko-Vektor, 2017. [in Russian]*
11. Wong FW, Lim CE, Karia S et al. Cervical endometriosis: case series and review of literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 916–9.
12. Roman H, Vassilief M, Gourcerol G et al. Surgical management of deep infiltrating endometriosis of the rectum: pleading for a symptom-guided approach. *Hum Reprod* 2011; 26 (2): 274–81.
13. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Alcazar Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 534–45.
14. Румянцев П.О., Саенко ВА, Румянцева УВ, Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Ч. 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика. Проблемы эндокринологии. 2009; 55 (6): 48–56. / *Rumiantsev P.O., Saenko VA, Rumiantseva UV, Chekin S.Yu. Statisticheskie metody analiza v klinicheskoi praktike. Ch. 2. Analiz vyzhivaemosti i mnogomernaia statistika. Problemy endokrinologii. 2009; 55 (6): 48–56. [in Russian]*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сайд Данеш Шахрзад – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Гус Александр Иосифович – зав. отд-нием функциональной и визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова»

Луньков Станислав Сергеевич – врач функциональной диагностики отд-ния визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: l_lunkov@oparina4.ru

Мельников Михаил Викторович – зав. по клинической работе хирургического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: m_melnikov@oparina4.ru

Асатунова Александра Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова».

E-mail: a_asaturova@oparina4.ru

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

Возможности сохранения и реализации репродуктивной функции у девочек с синдромом Тернера (аналитический обзор)

З.Х.Кумыкова[✉], З.К.Батырова

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

[✉]zai-kumykova@yandex.ru

Синдром Тернера (СТ) является наиболее распространенной хромосомной аномалией у женщин. СТ ассоциирован с частичной или полной потерей второй X-хромосомы у фенотипических женщин и связан с увеличением заболеваемости и смертности. Существует много дискуссионных вопросов наблюдения, ведения и консультирования пациенток с СТ. Этот обзор подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода к изучению данной патологии для обеспечения возможностей реализации репродуктивной функции пациенток с СТ.

Ключевые слова: синдром Тернера, девочки-подростки, сохранение фертильности.

Для цитирования: Кумыкова З.Х., Батырова З.К. Возможности сохранения и реализации репродуктивной функции у девочек с синдромом Тернера (аналитический обзор). Гинекология. 2018; 20 (5): 56–58. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.56-58

Review

Possibilities of preservation and realization of reproductive function in girls with Turner syndrome (analytical review)

Z.Kh.Kumykova[✉], Z.K.Batyrova

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

[✉]zai-kumykova@yandex.ru

Abstract

Turner syndrome (TS) is the most common chromosomal abnormality in females. TS is associated with partial or complete loss of the second X-chromosome in phenotypic females and is associated with increased morbidity and mortality. There are many controversial issues of monitoring, management and counseling of patients with TS. This review emphasizes the need for a multidisciplinary approach to the study of this pathology to enable the realization of reproductive function in patients with TS.

Key words: Turner syndrome, adolescents, fertility preservation.

For citation: Kumykova Z.Kh., Batyrova Z.K. Possibilities of preservation and realization of reproductive function in girls with Turner syndrome (analytical review). Gynecology. 2018; 20 (5): 56–58. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.56-58

Синдром Тернера (СТ) – одна из наиболее распространенных хромосомных аномалий у женщин, средняя ежегодная частота – 1:2500 живорожденных девочек. СТ характеризуется частичной или полной утратой одной X-хромосомы, овариальным дисгенезом и различным сочетанием экстрагонадных аномалий. Среди пораженных женщин 50% имеют кариотип 45,X, 25% имеют частичную делецию одной X-хромосомы, 20% имеют различную степень мозаицизма (наиболее часто кариотип 45,X/46,XX), 10% являются носителем XY-клеточных линий.

Заслуживают интереса особенности внутриутробного развития яичников при СТ. В течение I триместра беременности развитие яичников у плодов с СТ не нарушено. Вскоре после этого потеря ооцитов нарастает у большинства девочек с СТ с истощением яичников ко времени завершения внутриутробного развития или в течение первых нескольких месяцев после рождения. В отличие от здоровых плодов, когда оогонии определяются уже с 18-й недели гестации, с 20-й недели – примордиальные фолликулы, а с 26-й недели – преантральные и антральные фолликулы, при 45,X-кариотипе лишь в некоторых яичниках есть оогонии, однако фолликулы в них не визуализируются (K.Reynaud и соавт., 2004). Имеются доказательства присутствия ооцитов и функциональных фолликулов у девочек с СТ (у 8 из 9 образцов ткани яичников девочек с мозаичным вариантом СТ); S.Castronovo и соавт., 2014.

СТ ассоциируется с гипергонадотропным гипогонадизмом и, как следствие, с преждевременной недостаточностью яичников. Тяжесть фенотипических проявлений СТ варьирует в зависимости от протяженности потери хромосомного материала. Среди девочек с СТ и мозаичным кариотипом 40% имеют спонтанный пубертат (при нали-

чие более 10% эуплоидных клеточных линий), 9% – с моносомией X, 4% достигают менархе, 1% фертильны (Lucasconi и соавт., 2014). Среди пациенток с СТ 90% требуют гормонозамещающей терапии для инициации и/или для достижения прогресса в половом развитии (поддержания развития вторичных половых признаков и содействия накоплению костной массы).

Повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) отмечено с первых недель жизни у девочек с СТ и сохраняется в течение 1,5–2 лет. С 2 до 5–6 лет отмечается снижение уровня гонадотропинов, что связано с активацией центрального механизма подавления импульсной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) релизинг-гормона. С 5–6 лет ЛГ и ФСГ вновь повышаются и возрастают в 10 раз в пубертатный период. После 11 лет у девочек с СТ уровень ФСГ быстро возрастает до значений, существенно превышающих обычные при нормальном пубертате. Оценка овариальной функции у детей в препубертатном периоде с использованием гонадотропинов может быть малоинформативной в связи с относительным покоем гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси в этом возрастном периоде. Уровень ФСГ < 10 мМЕ/мл прогностичен для начала спонтанной менструации и регулярного менструального цикла (K.Aso и соавт., 2010). Уровень антимюллера гормона (АМГ), продуцируемого гранулезными клетками, остается стабильным с периода среднего детства до ранней зрелости и может быть использован для оценки овариальной функции в любом возрастном диапазоне, что позволит выявлять девочек, имеющих спонтанный пубертат и нормальное половое созревание (J.Visser и соавт., 2013).

Клиническая манифестация СТ может быть категоризирована в зависимости от аномалий, затрагивающих скелет-

Риски осложнений беременности у пациенток с СТ	
Риски для плода	Материнские риски
Самопроизвольный выкидыш (29%) Перинатальная смертность (2%) Малая масса к сроку гестации (18–28%) Преждевременные роды (12%) Генетические риски у пациенток с аутологичными ооцитами (аномалии X-хромосомы, синдром Дауна) Аномалии развития (7,4%): церебральный паралич, коарктация аорты, расщелина губы и неба, врожденные опухоли	Дисфункция щитовидной железы (22%) Гестационный диабет (4–9%) Гестационная артериальная гипертензия (15–17%) Преэклампсия (21%) Кесарево сечение (82%) Осложнения врожденных заболеваний сердца (1%) Сердечная недостаточность (1%) Расслоение аорты (1–2%) Материнская смертность (2%), в большинстве случаев обусловленная расслоением или разрывом аорты; риск возрастает при наличии бicuspidального аортального клапана, коарктации аорты, расширения корня аорты, гипертензии, ожирения и многоплодной беременности

ную, сердечно-сосудистую, лимфатическую, эндокринную, желудочно-кишечную, мочевыделительную и центральную нервную систему.

Запоздавшая диагностика СТ у подростков по-прежнему достигает 20%. Экспертный совет рекомендует проведение кариотипирования у девочек с низкорослостью, задержкой психического развития, крыловидной шей, лимфостазом, патологией внутреннего уха и коарктацией аорты (C.Bondy, 2007).

Смертность среди пациенток с СТ в 3 раза выше, чем в общей популяции (C.Gravholt, 2005). Отмечена более высокая частота дилатации и расслоения аорты (32 и 1–2% соответственно) у пациенток с СТ. В доступной литературе имеются данные 2 масштабных многоцентровых исследований относительно рисков развития злокачественных заболеваний у пациенток с СТ, включающих большое количество наблюдений (M.Schoemaker, 2008; Hasle, 1996). Общий риск развития рака сопоставим с таковым в популяции, однако риск опухолей центральной нервной системы (особенно менингиомы) у женщин с 45,X-кариотипом в 8,2 раза и рака кишечника в 7 раз выше, чем в популяции. Риск развития менингиомы ниже у женщин с мозаичными формами СТ по сравнению с пациентками с моносомией 45,X (M.Schoemaker и соавт., 2008), что связывают с половинной недостаточностью генного материала. Дисгерминома и гонадобластома у пациенток с Y-хромосомой в кариотипе – до 30% случаев (Ю.Н.Курьянова и соавт., 2013; R.Oliveira и соавт., 2009); 35,7% случаев неопластического поражения возникают у женщин до 18 лет. В настоящий момент не существует законченных исследований, доказывающих повышение риска неоплазий на фоне терапии гормоном роста или половыми стероидными гормонами.

Оптимальный режим замещения половыми стероидными гормонами для индукции пубертата у пациенток с СТ: время начала терапии эстрогенами, тип эстрогена, доза и путь введения – остается дискуссионным. К настоящему времени опубликованы два крупных обзора по гормонотерапии у пациенток с СТ (M.Davenport и соавт., 2008; C.Trolle и соавт., 2012). Основная цель терапии половыми стероидными гормонами – максимально полная имитация нормального полового развития: обеспечение достаточного развития молочной железы, пубертатного скачка роста, адекватного развития матки и поддержания костной массы. В большинстве случаев начало применения эстрогенов приходится на возраст 12–13 лет при отсутствии признаков развития молочных желез и других признаков полового развития и начинается с малых доз (1/8–1/10 взрослой дозы). Комбинированное применение рекомбинантного гормона роста с малыми дозами эстрогенов положительно влияет на скорость роста (низкие дозы эстрогенов увеличивают уровень инсулиноподобного фактора роста-1). Дозу эстрогенов постепенно повышают в течение 2–3 лет применения для имитации физиологического повышения уровня гормонов с целью обеспечения адекватного развития молочной железы и пубертатного скачка роста. Спустя 2 года от начала монотерапии эстрогенами или с появлением менструальноподобной реакции к терапии добавляют прогестин. Показано, что у здоровых препубертатных девочек секретируется небольшое, но измеримое количество эстрадиола (F.Courant и соавт., 2010). Существует мнение, что начало

гормонотерапии в возрасте старше 12 лет может приводить к неблагоприятным клиническим исходам в связи с многочисленными эффектами эстрогенов на органы-мишени. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования применения ультрамикродозы орального этинилэстрадиола у девочек с СТ старше 5 лет показали более физиологичное начало полового развития, более благоприятный прогноз роста и улучшение когнитивных функций (J.Ross и соавт., 2011; C.Quigly и соавт., 2014).

Гормонотерапия должна быть начата в раннем возрасте для компенсации гипогонадизма, индукции пубертата, обеспечения развития вторичных половых признаков, профилактики деминерализации костной ткани и последующего остеопороза, оптимального роста и развития матки (миометрия, эндометрия, маточных артерий), подготовки к проведению вспомогательных репродуктивных технологий.

Возможности сохранения фертильности у девочек ограничены в связи с их сексуальной и психосоциальной незрелостью. Традиционно методом выбора сохранения фертильности у пре- и постпубертатных девочек является криоконсервация ткани яичника (получение фрагмента коркового вещества яичника с последующей его отсроченной трансплантацией) в связи с отсутствием необходимости проведения их стимуляции. Хотя большая популяция примордиальных фолликулов может быть сохранена при криоконсервации ткани яичника, значительная потеря фолликулов может происходить в последующем из-за ишемии, связанной с овариальной трансплантацией. Витрификация ооцитов не требующая лапароскопической ассистенции, является менее инвазивной и может быть предпочтительным методом у постпубертатных девочек. Овариальная стимуляция у девочек с СТ проводится с использованием рекомбинантного или высокоочищенного ФСГ, человеческого менопаузального гонадотропина или рекомбинантного ЛГ, в течение фолликулярной фазы применяются антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона для профилактики пика ЛГ; в исследовании получены в среднем 13,6±5,8 (7–21) ооцитов, из которых 51,2% были зрелыми; 17,5% незрелых ооцитов (7/40) дозревали в течение 24 ч.

В связи с разной скоростью истощения яичников у девочек с СТ после рождения настоятельно рекомендуется направлять таких пациенток для витрификации ооцитов и/или криоконсервации ткани яичника сразу после начала полового развития (в возрасте 13–15 лет). Наиболее перспективными для криоконсервации ооцитов являются девочки с СТ с мозаичным кариотипом, низким уровнем ФСГ, высоким уровнем АМГ, спонтанным пубертатом и спонтанным менархе (K.Oktaу и соавт., 2016). Обязательной для пациенток с СТ при проведении программы экстракорпорального оплодотворения с аутологичными ооцитами является предимплантационная генетическая диагностика в связи с повышенным риском хромосомных аномалий у плода.

В прошлом всем пациенткам с СТ рекомендовалось избегать беременности в связи с высоким риском осложнений (см. таблицу). С 1950 по 2016 г. проведены лишь два крупных многоцентровых исследования осложнений беременности у женщин с СТ после донации ооцитов – Французское (93 наблюдения, 2011 г.) и Нордическое (106 наблюде-

ний, 2013 г.) исследования (N.Chevalier и соавт., 2011; A.Hagman и соавт., 2013).

Рекомендации Американского общества репродуктивной медицины 2012 г.: СТ – относительное противопоказание к беременности; следует рекомендовать женщинам с СТ выбирать альтернативные варианты – суррогатное материнство или усыновление.

Недавние исследования показали, что в выборочных случаях пациентки с СТ способны иметь беременность и родить здорового новорожденного. В связи со сравнительно малыми размерами матки у пациенток с СТ рекомендуется исключительно перенос одного эмбриона для предупреждения осложнений. Пациентки с СТ, имеющие функционирующие яичники, могут использовать собственные ооциты в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Предикторами благополучных аутологичных ВРТ-программ у пациенток с СТ являются мозаичный кариотип, нормальный уровень сывороточного ФСГ и АМГ и спонтанные беременности в анамнезе. Негативными предикторами исходов применения аутологичных ооцитов являются моносомия или структурные аномалии X-хромосомы (особенно транслокации), повышение уровня ФСГ, снижение АМГ и отсутствие спонтанных беременностей (I.Bryman и соавт., 2011; O.Novatta и соавт., 2012).

Частота спонтанных беременностей среди пациенток с СТ составляет 2–8%, в подавляющем большинстве случаев (87–92%) среди женщин с мозаичным вариантом кариотипа, у которых имели место спонтанный пубертат и регулярный менструальный цикл. Описаны случаи спонтанной беременности и рождения здорового ребенка с 45,X-моносомией. Среди пациенток с СТ 47% становятся беременными с собственными ооцитами, 53% становятся беременными в результате донорских ооцитов. Вероятность наступления беременности при использовании донорских ооцитов в программах ВРТ на 30% выше по сравнению с таковой в спонтанных или достигнутых в результате ВРТ беременностях с аутологичными яйцеклетками (I.Bryman и соавт., 2011; T.Hadnott и соавт., 2011; V.Bernard и соавт., 2016).

Мультидисциплинарный подход с раннего детства является основополагающим для оптимального наблюдения пациенток с СТ, включая генетические, эндокринные, кардиоваскулярные, психологические и репродуктивные аспекты.

Литература/References

1. Reynaud K, Cortvrindt R, Verlinde F et al. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,X karyotype. *Fertility Steril* 2004; 81 (4): 1112–9.
2. Castronovo C, Rossetti R, Rusconi D et al. Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Human Reprod* 2014; 29 (2): 368–79.
3. Aso K, Koto S, Higuchi A et al. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome. *Endocrine J* 2010; 57 (10): 909–13.
4. Visser JA, Hokken-Koelega AC, Zandwijken GR et al. Anti-Müllerian hormone levels in girls and adolescents with Turner syndrome are related to karyotype, pubertal development and growth hormone treatment. *Human Reprod* 2013; 28: 1899–907.
5. Bondy CA. Care of girls and women with turner syndrome: a guideline of the turner syndrome study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 9: 10–25.
6. Grabholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1 (1): 41–52.
7. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD et al. United Kingdom Clinical Cytogenetics G. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (12): 4735–42.
8. Oliveira RM, Verreschi IT, Lipay MV et al. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. *Sao Paulo Med J* 2009; 127 (6): 373–8.
9. Курьянова Ю.Н., Уварова Е.В. Молекулярно-генетические основы синдрома Тернера. Клиническое значение тканевого мозаицизма в выборе тактики обследования и лечения больных. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013; 1: 67–84. / Kur'ianova Ju.N., Uvarova E.V. Molekuliarno-geneticheskie osnovy sindroma Ternera. Klinicheskoe znachenie tkanevogo mozaisizma v vybere takтики obsledovaniia i lecheniia bol'nykh. Reproductivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2013; 1: 67–84. [in Russian]
10. Trolle C, Hjerrild B, Cleemann L et al. Sex hormone replacement in Turner syndrome. *Endocrine* 2012; 41: 200–19.
11. Davenport ML. Moving toward an understanding of hormone replacement therapy in adolescent girls: looking through the lens of Turner syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1135: 126–37.
12. Courant F, Aksglaede L, Antignac JP et al. Assessment of circulation sex steroid levels in prepubertal and pubertal boys and girls by a novel ultrasensitive gas chromatography-tandem mass spectrometry method. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 82–92.
13. Oktay K, Bedoschi G, Berkowitz K et al. Fertility preservation in women with turner syndrome: a comprehensive review and practical guidelines. *J Ped Adolescent Gynecol* 2016; 29: 409–16.
14. Quigley CA, Wan X, Garg S et al. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentration in patients with Turner Syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1754–64.
15. Ross JL, Quigley CA, Cao D et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Eng J Med* 2011; 354: 1230–42.
16. Chevalier N, Letur H, Lelannou D et al. French Study Group for Oocyte Donation. Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient pre-pregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (2): E260–7.
17. Hagman A, Loft A, Wennerholm UB et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod* 2013; 28: 1598–609.
18. Bryman I, Lisskulla S, Kerstin B et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2011; 95 (8): 2507–10.
19. Hovatta O. Ovarian function and in vitro fertilization (IVF) in Turner syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9 (2): 713–7.
20. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril* 2011; 95 (7): 2251–6.
21. Bernard V, Donadille B, Zenaty D et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod* 2016; 31: 782–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кумыкова Заира Хасановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: zai-kumykova@yandex.ru

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

Эффективность криопереносов в зависимости от различных факторов

Н.В.Протопопова^{✉1,2}, Е.Б.Дружинина^{1,2}, Ю.В.Мыльникова², Н.А.Болдонова², Я.А.Дворянов², К.В.Крылова¹, А.В.Лабыгина³, И.И.Коваленко⁴

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100;

²ГБУЗ «Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница». 664049, Россия, Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100;

³ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16;

⁴Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И.Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199004, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кадетская, д. 15

✉aksy12@mail.ru

Материалы и методы. В статье представлена оценка влияния различных факторов на эффективность криопереносов. Проведен ретроспективный анализ 149 криопереносов на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра г. Иркутска за 2017 г. После подписания информированного добровольного согласия на участие все пациентки были разделены на 4 группы, в зависимости от длительности хранения эмбрионов: 1-я группа – 57 человек, сроком хранения 1–3 мес; 2-я – 29 человек, срок хранения – 4–6 мес; 3-я – 25 человек, срок хранения – 7–11 мес; 4-я – 38 человек, срок хранения – 12 мес и более. Средний возраст женщин – 30,69±2,9 года. Критерии включения в исследование: трубный фактор бесплодия, наличие замороженных эмбрионов.

Результаты. По данным нашего исследования, при анализе криопереносов отмечено, что существенное влияние на частоту наступления беременности оказывают возраст пациенток, качество переносимых девитрифицированных эмбрионов и длительность хранения криоконсервированных эмбрионов.

Ключевые слова: криоконсервация эмбрионов, витрификация, бластоциста.

Для цитирования: Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Мыльникова Ю.В. и др. Эффективность криопереносов в зависимости от различных факторов. Гинекология. 2018; 20 (5): 59–62. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.59-62

Classical Article

Efficiency of cryoperenosis depending on various factors

N.V.Protopopova^{✉1,2}, E.B.Druzhinina^{1,2}, U.V.Mylnikova², N.A.Boldonova², J.A.Dvoryanov², K.V.Krylova¹, A.V.Labygina³, I.I.Kovalenko⁴

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 664049, Russian Federation, Irkutsk, m/r Iubileyniy, d. 100;

²Irkutsk Regional Clinical Hospital. 664049, Russian Federation, Irkutsk, m/r Iubileyniy, d. 100;

³Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. 664003, Russian Federation, Irkutsk, ul. Timiriazeva, d. 16;

⁴N.I.Pirogov Clinic of High Medical Technologies of Saint Petersburg State University. 199004, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kadetskaya, d. 15

✉aksy12@mail.ru

Abstract

Materials and methods. The article presents an assessment of the influence of factors on the effectiveness of cryoperenosis. Scientists conducted a retrospective analysis of 149 cryogenic transfer on the basis of the department of Auxiliary reproductive technologies of the Irkutsk Regional Perinatal Center for 2017. Patients signed voluntary consent to participate, the patients were divided into 4 groups, depending on the duration of storage of embryos: group 1 – 57 people, with a shelf life of 1–3 months, group 2 – 29 people, storage period 4–6 months, group 3 – 25 people, the shelf life is 7–11 months, group 4 – 38 people, the shelf life is 12 months or more. The average age of women is 30.69±2.9 years. Selection criteria for research: tubal factor of infertility, frozen embryos.

Results. The analysis of cryopreference showed that the age of patients, the quality of transferred devitrified embryos and the duration of storage of cryopreserved embryos have a more important influence.

Key words: cryopreserved embryo, vitrification, blastocyst.

For citation: Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Mylnikova U.V. et al. Efficiency of cryoperenosis depending on various factors. Gynecology. 2018; 20 (5): 59–62. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.59-62

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется около 2 млн новых бесплодных супружеских пар, и число их растет. Эффективным методом лечения бесплодия является применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Криоконсервация – важная составляющая ВРТ, которая позволяет рационально решить проблему сохранения и дальнейшего использования эмбрионов, полученных в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО): отложить наступление беременности, отсрочить время переноса «невыбранного» эмбриона, профилактировать развитие синдрома гиперстимуляции яичников. Заморозка эмбрионов позволяет снизить частоту повторных стимуляций яичников и риск многоплодной беременности [1–3]. Криопротокотолы повышают кумулятивную частоту наступления беременности (ЧНБ) [4], а совершенствование клинических и лабораторных подходов решает проблему

хранения криоконсервированных эмбрионов длительное время.

Технология криоконсервации подразумевает замещение воды в тканях на вещества-криопротекторы, при этом происходит замедление клеточного метаболизма. На сегодняшний день «золотым стандартом» признана витрификация, ввиду минимизации повреждающего воздействия на клетки [5–9].

Цель нашего исследования – оценить эффективность криопереносов в зависимости от различных факторов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 149 криопереносов на базе отделения ВРТ Областного перинатального центра г. Иркутска за 2017 г. После подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании все пациентки были разделены на 4 группы, в зависимости от длительности хранения эмбрионов: 1-я группа – 57 человек,

Таблица 1. Общая клиническая характеристика исследуемых групп

Показатель	1-я группа (1–3 мес)		2-я группа (4–6 мес)		3-я группа (7–12 мес)		4-я группа (более 12 мес)		n=149	
	n=57		n=29		n=25		n=38			
	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс.	ЧНБ
Возраст до 35 лет	47 (82,5)	25 (53,2)*	27 (93,1)	11 (40,7)	24 (96,0)	12 (50,0)	26 (64,8)	7 (26,9)*	124	83,2
Возраст старше 35 лет	10 (17,5)	4 (40,0)*	2 (6,9)	1 (50,0)	1 (4,0)	–	12 (31,6)	1 (8,3)*	25	16,8
Первичное бесплодие	30 (52,6)	13 (43,3)	12 (41,4)	7 (58,3)	9 (36,0)	3 (33,3)	8 (21,1)	3 (37,5)	59	39,6
Вторичное бесплодие	27 (47,4)	16 (59,3)*	17 (58,6)	5 (29,4)*	16 (64,0)	9 (56,3)*	30 (78,9)	5 (16,7)*	90	60,4
*Здесь и далее в табл. 2–5: значимость различий $p<0,05$.										

*Здесь и далее в табл. 2–5: значимость различий $p < 0,05$.

Таблица 2. Сопутствующая патология и частота наступления беременности в криопротоколе

Показатель	1-я группа (1–3 мес)		2-я группа (4–6 мес)		3-я группа (7–12 мес)		4-я группа (более 12 мес)		n=149	
	n=57		n=29		n=25		n=38			
	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс. (%)	ЧНБ (%)	абс.	ЧНБ
Миома матки	13 (22,8)	7 (53,8)	2 (6,9)	1 (50,0)	–	–	8 (21,1)	–	23	15,4
Хронический эндометрит	9 (15,8)	5 (55,6)*	4 (13,8)	1 (25,0)*	8 (32,0)	3 (37,5)	6 (15,8)	–	27	18,1
Хронический сальпингит	14 (24,6)	7 (50,0)	10 (34,5)	4 (40,0)	7 (28,0)	4 (57,1)	13 (34,2)	4 (30,8)	44	29,5
Ожирение с ИМТ≥30	13 (22,8)	8 (61,5)	7 (24,1)	1 (14,3)	7 (28,0)	1 (14,3)	10 (26,3)	1 (10,0)	37	24,8
Оперативные вмешательства	31 (54,4)	17 (54,8)	24 (82,8)	9 (37,5)	19 (76,0)	9 (47,4)*	32 (84,2)	6 (18,8)*	106	71,1
ИППП	7 (12,3)	4 (57,1)*	8 (27,6)	3 (37,5)	5 (20,0)	1 (20,0)*	9 (23,7)	1 (11,1)	29	19,4
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ИППП – инфекции, передаваемые половым путем.										

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ИППП – инфекции, передаваемые половым путем.

срок хранения – 1–3 мес; 2-я – 29 человек, срок хранения – 4–6 мес; 3-я – 25 человек, срок хранения – 7–11 мес, 4-я – 38 человек, срок хранения – 12 мес и более. Минимальный срок хранения замороженных эмбрионов составил 1 мес, максимальный – 72 мес. Средний возраст женщин – $30,69 \pm 2,9$ года. Средний индекс массы тела составил $23,8 \pm 4,1$ кг/м².

Критерии включения в исследование: трубный фактор бесплодия, наличие замороженных эмбрионов. Пациенты с донорскими яйцеклетками и сперматозоидами и пациентки, участвующие в программе суррогатного материнства, были исключены из исследования.

Причинами криоконсервации эмбрионов явились: риск развития синдрома гиперстимуляции средней и тяжелой степени – 16,8% (25 случаев), одномоментное получение большого количества эмбрионов – 77,9% (116), наличие полипа эндометрия – 5,4% (8).

В исследовании оценивались следующие параметры: качество и количество перенесенных эмбрионов, сутки культивирования эмбрионов на этапе девитрификации, доращивание эмбрионов после разморозки, длительность хранения эмбрионов (от даты заморозки в программе ЭКО до даты разморозки в криопереносе) и ЧНБ.

Используемым методом заморозки во всех случаях была витрификация. Культивирование всех гамет и эмбрионов на линейке сред фирмы ORIGIO (MediCult Media) в четырех луночных планшетах «Nunc», в CO₂-инкубаторе «ThermoForma». Заморозка и разморозка эмбрионов проводилась с использованием набора для витрификации «Kitazato» (Япония) согласно рекомендациям производителя. Селекция эмбрионов для криоконсервации проводилась на 3–5-е сутки культивирования по критериям «хорошего качества», перенос размороженных эмбрионов осуществлялся по двум схемам: через 2 ч после разморозки (день в день) по стандартной методике и после доращивания в течение 1–2 сут (на 4 и 5-е сутки культивирования). Оценка качества 3-дневных эмбрионов проводилась по J.Lens и соавт., эмбрионы на стадии бластоцисты оценивались по классификации D.Gardner и соавт., 1999. Во всех случаях в полость матки осуществлялся перенос 1–2 эмбрионов, по показаниям выполнялся вспомогательный лазерный хетчинг. Перенос размороженных эмбрионов осуществлялся в нестимулированном цикле, с поэтапным назначением препаратов эстрогенов и прогестерона с целью подготовки эндометрия к имплантации. Необходимым условием для переноса эмбриона являлся контроль тол-

щины эндометрия 8 мм и более, поскольку толщина и структура эндометрия являются одним из предикторов успешного наступления беременности [10].

Статистическая обработка проводилась с предварительной оценкой соответствия закону нормального распределения, используя критерий Шапиро–Уилка. Непараметрические методы оценивались с использованием базового пакета Statistica 10.0. Сравнение долей показателей 4 групп учитывались по χ^2 и критерию Z. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациенток по группам составил: 1-я группа – $32,1 \pm 4,8$ (срок хранения – 1–3 мес), 2-я – $31 \pm 3,7$ (4–6 мес), 3-я – $30,4 \pm 2,8$ (7–11 мес), 4-я – $34,2 \pm 4,1$ (более 12 мес); табл. 1. В анамнезе 71,1% пациенток имели оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы по поводу субсерозной миомы матки, нарушения проходимости маточных труб, что негативно влияло на овариальный резерв и частоту наступления беременности в криопротоколе. Однако у всех пациенток исследуемых групп отмечался достаточный овариальный резерв (средний уровень анти-мюллерова гормона в группах: 1-я – $5,2 \pm 2,7$ нг/мл, 2-я – $4,9 \pm 2,7$ нг/мл, 3-я – $5,1 \pm 2,4$ нг/мл, 4-я – $5,0 \pm 2,7$ нг/мл), что обуславливало возможность криоконсервации.

Контролируемая стимуляция яичников в программах ЭКО проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, суммарные дозы гонадотропинов не имели статистических различий: 1-я группа – $1893,7 \pm 647,8$ (срок хранения – 1–3 мес); 2-я – $2189,1 \pm 729,1$ (4–6 мес); 3-я – $2020,8 \pm 803,3$ (7–11 мес); 4-я – $1796,9 \pm 781,9$ (более 12 мес). Среднее количество эмбрионов на перенос также не имело статистических различий: 1-я группа – $1,8 \pm 0,4$ (срок хранения – 1–3 мес), 2-я – $1,6 \pm 0,5$ (4–6 мес), 3-я – $1,9 \pm 0,2$ (7–11 мес), 4-я – $1,2 \pm 0,2$ (более 12 мес).

Выявлено, что частота наступления беременности в 4-й группе в 2 раза достоверно меньше, чем в 1-й (26,9 и 53,2%, $p_{1-4}=0,02$, и 8,3 и 40,0%, $p_{1-4}=0,001$), вероятно, это обусловлено старшим возрастом пациенток в 4-й группе. Независимо от сроков хранения эмбрионов в равном проценте случаев отмечалось первичное и вторичное бесплодие, однако при вторичном бесплодии ЧНБ была достоверно выше у женщин 1-й группы (59,3%) по сравнению со 2-й (29,4%), и у женщин 3-й группы ЧНБ в 3 раза выше по сравнению с 4-й (56,3 и 16,7% соответственно). Низкая ЧНБ в 4-й группе (16,7%), возможно, связана не только с возрас-

Таблица 3. Выживаемость эмбрионов в зависимости от длительности хранения в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (1–3 мес)		2-я группа (4–6 мес)		3-я группа (7–12 мес)		4-я группа (более 12 мес)		n=149	
	n=57		n=29		n=25		n=38			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Заморожено эмбрионов	219	100	100	100	75	100	143	100	537	100
Разморожено и перенесено	106	48,4	49	49,0	45	60,0	66	46,2	266	49,5
Продолжает храниться	79	36,1*	24	24,0*	10	13,3	12	8,4	125	23,3
Разморожено и не перенесено	34	15,5*	27	27,0*	20	26,7*	65	45,5*	146	27,2
ЧНБ на криоперенос	29	50,9	12	41,4	12	48,0	8	21,1	61	40,9

Таблица 4. Частота наступления беременности в зависимости от суток культивирования эмбрионов

Показатель	1-я группа (1–3 мес)				2-я группа (4–6 мес)				3-я группа (7–12 мес)				4-я группа (более 12 мес)				n=149	
	n=57				n=29				n=25				n=38					
	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Всего	%
Культивирование эмбрионов	27	47,4	16	59,3*	12	41,4	4	33,3*	8	32,0	3	37,5	19	50,0	5	26,3*	66	44,3
С доращиванием	27	47,4	16	59,3*	12	41,4	4	33,3*	8	32,0	3	37,5	19	50,0	5	26,3*	66	44,3
Без доращивания	30	52,6	12	40,0*	17	58,6	8	47,1*	17	68,0	9	52,9*	19	50,0	3	15,8*	85	57,1

Таблица 5. Частота наступления беременности в зависимости от суток культивирования эмбрионов и переноса

Показатель	1-я группа (1–3 мес)				2-я группа (4–6 мес)				3-я группа (7–12 мес)				4-я группа (более 12 мес)				n=149	
	n=57				n=29				n=25				n=38					
Культивирование эмбрионов	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Случаи (абс.)	%	ЧНБ (абс.)	%	Всего	%
Перенос 3-суточных эмбрионов	–	–	–	–	1	3,4	–	–	–	–	–	–	1	2,6	1	100,0	2	1,3
Перенос 4-суточных эмбрионов	6	10,5	3	50,0	3	10,3	–	–	2	8,0	–	–	9	23,7	3	33,3	20	13,4
Перенос 5-суточных эмбрионов	51	89,5	25	49,1*	25	86,2	12	48,0*	23	92,0	12	52,2*	28	73,7	4	14,3*	127	85,2

том пациенток, но и со сроком хранения криоконсервированных эмбрионов.

Частота встречаемости хронического эндометрита у 1, 2 и 4-й группы не различалась, при этом ЧНБ была достоверно ниже у женщин 2-й группы (25,0%) по сравнению с 1-й (55,6%). Хорошая ЧНБ была отмечена в 3-й группе (37,5%), несмотря на то, что у каждой 3-й пациентки диагностировался хронический эндометрит.

Из соматической патологии у каждой 4-й (24,8%) женщины, независимо от сроков хранения криоэмбрионов, имело место ожирение, при этом ЧНБ у женщин 1-й группы была в 4 раза выше (61,5%), чем в других (14,3, 14,3, 10,0%). Однако различия статистически незначимы. Частота оперативных вмешательств у женщин 1-й группы (54,4%) незначительно ниже, чем в других группах (82,8, 76,0, 84,2%). При этом ЧНБ в 4-й группе в 2 раза меньше (18,8%), чем у женщин 1, 2 и 3-й группы (54,8, 37,5, 47,4%). Однако достоверные различия выявлены только при сравнении 3 и 4-й группы ($p_{3-4}=0,03$). Таким образом, срок хранения от 1 до 3 мес оптимален для женщин с ожирением и оперативными вмешательствами в анамнезе.

На эмбриологическом этапе после проведения программы ЭКО в исследуемых группах криоконсервировано 537 эмбрионов (в 1-й группе – 219 эмбрионов, во 2-й – 100, в 3-й – 75, в 4-й – 143). Среднее количество криоэмбрионов на перенос – $1,8 \pm 0,4$ (1-я группа – $1,8 \pm 0,4$, 2-я – $1,6 \pm 0,5$, 3-я – $1,9 \pm 0,2$, 4-я – $1,8 \pm 0,5$). Продолжают храниться после криопереноса в 1-й группе 79 эмбрионов, во 2-й – 24, в 3-й – 10, в 4-й – 12 (табл. 2).

В нашем исследовании выживаемость эмбрионов после разморозки в 1-й группе составила 48,4%, во 2-й – 49,0%, в 3-й – 60,0%, в 4-й – 46,2%, статистически значимые различия не выявлены (табл. 3). Однако отмена переноса ввиду неудовлетворительного качества эмбрионов в 4-й группе (45,5%) в 3 раза выше, чем в 1, 2 и 3-й группе (15,5, 27,0 и 26,7% соответственно; $p_{1-2}=0,01$, $p_{3-4}=0,01$), что, возможно, связано со сроками и техническими особенностями хранения (изменение условий и технологии хранения, смена носителей, режим долива азота).

Максимальная ЧНБ с доращиванием криоэмбрионов зафиксирована в 1-й группе с длительностью хранения от 1 до 3 мес, она составила 59,3%. ЧНБ при доращивании криоэмбрионов ($p_{1-4}=0,003$) и без доращивания ($p_{1-4}=0,024$, $p_{3-4}=0,006$) в 4-й группе достоверно ниже, что, вероятно, также обусловлено техническими особенностями и сроками хранения эмбрионов (табл. 4). В связи с этим мы проанализировали частоту наступления беременности в зависимости от суток культивирования эмбрионов (табл. 5).

Перенос девитрифицированного эмбриона в полость матки может выполняться на 2, 3, 4 или 5-е сутки его культивирования. Группы исследователей (M.Scholtes и G.Zeilmaier, 1996; S.Coskun и соавт., 2000; G.Huisman и соавт., 2000) рекомендуют перенос эмбрионов на 3-и сутки культивирования, объясняя это сопоставимой частотой имплантации 3- и 5-суточных эмбрионов [11–13]. В нашем исследовании менее чем в 5% случаев выполнялись вынужденные криопереносы эмбрионов на 3-и сутки культивирования без доращивания, что было обусловлено малым количеством эмбрионов на перенос (см. табл. 5).

Также в литературе имеются данные о высоких показателях частоты наступления клинической и прогрессирующей беременности и частоты родов при переносе на 5-й день одной бластоцисты [14–17]. Сохранение жизнеспособности эмбрионов зависит от физических и эмбриологических параметров. В клинической практике чаще всего используется отбор эмбрионов по морфологическим критериям (оцениваются размер полости бластоцисты, величина и компактность внутренней клеточной массы, расположение и количество клеток трофобластической оболочки), однако морфологическая оценка имеет субъективный характер и не отражает имплантационный потенциал эмбриона [18]. Время культивирования дает возможность морфологической оценки и выбора эмбрионов «отличного» и «хорошего» качества для переноса в полость матки.

В нашем исследовании максимальная ЧНБ отмечена при переносе эмбрионов на 4 и 5-е сутки культивирования (1-я группа – 50,0 и 49,1%, 2-я – 48,0%, 3-я – 52,2% и 4-я –

33,3 и 14,3%), поскольку культивирование позволяет выбрать наиболее жизнеспособный эмбрион [19, 20].

Выводы

Таким образом, по данным нашего исследования, возраст женщины старше 35 лет и ожирение неблагоприятно влияют на ЧНБ в криопереносе, что согласуется с данными литературы: у пациенток позднего репродуктивного возраста снижается эффективность программ ЭКО ввиду снижения числа и качества полученных ооцитов и, соответственно, эмбрионов [19]. Также нельзя не отметить негативное влияние оперативных вмешательств на органах малого таза на овариальный резерв и частоту наступления беременности не только в свежих циклах, но и в криопротоколе, что согласуется с данными К.Ю.Боярского и соавт. [21].

Максимальная ЧНБ (50,9%) отмечена при хранении эмбрионов от 1 до 3 мес, сроки хранения свыше 12 мес в криопротоколе снижают частоту наступления беременности, однако это требует дальнейшего изучения. Время культивирования эмбриона до 5 сут имеет приоритет перед морфологической оценкой, поскольку позволяет выбрать лучший жизнеспособный эмбрион, однако это трудоемкий метод и требует благоприятных условий культивирования [22, 23]. Частота наступления беременности зависит от качества криоконсервированных эмбрионов, что подтверждается увеличением ЧНБ (85,2%) при переносе 5-суточных эмбрионов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Nastro CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27 (2–3): 121–8.
2. Kawabe S, Yamashita Y, Saito N et al. The effect of moderate to severe endometriosis on expression of growth differentiation factor-9 mRNA in human granulosa cells under controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Med Biol* 2015; 14: 179–84.
3. Моррол Д. Методы криоконсервации в ВРТ. Сборник тезисов XXVII Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра Симпозиума РАРЧ/IFFCS». 2017; 1: 152–3. / Morrol D. Metody kriokonservatsii v VRT. Sbornik tezisev XXVII Ezbegodnoi Mezhdunarodnoi konferentsii RARCh "Reproduktivnye tekhnologii segodnia i zavtra Simpoziuma RARCh/IFFCS". 2017; 1: 152–3. [in Russian]
4. Yang C, Geng Y, Li Y et al. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015; 31 (1): 9–19.
5. Edgar D, Gook D. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 536–54.
6. Denomme MM, McCallie BR, Parks JC et al. Alterations in the sperm histone-retained epigenome are associated with unexplained male factor infertility and poor blastocyst development in donor oocyte IVF cycles. *Hum Reprod* 2017; 32 (12): 2443–55.
7. Гайдук С.Н., Боярский К.Ю., Фолькерт И.Г., Баласанян В.Г. Критерии, определяющие клиническую эффективность витрификации. Фундаментальные исследования. 2014; 10 (6): 1081–4. / Gaidukov S.N., Boiarskii K.Yu., Folker I.G., Balasanyan V.G. Kriterii, opredeliasushchie klinicheskuyu effektivnost' vitrifikatsii. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10 (6): 1081–4. [in Russian]
8. Краснопольская К.В., Сесина Н.И., Бадалян Г.В. и др. Медленное замораживание и витрификация эмбрионов. Сравнение эффективности. Проблемы репродукции. 2015; 1: 48–53. / Krasnopol'skaia K.V., Sesina N.I., Badalyan G.V. et al. Medlennoe zamorazhivanie i vitrifikatsiya embrionov. *Sravnenie effektivnosti. Problemy reproduktivnoi meditsiny*. 2015; 1: 48–53. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Протопопова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. E-mail: aksy12@mail.ru

Дружинина Елена Борисовна – д-р мед. наук, доц. каф. перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд.-нием вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. E-mail: aksy12@mail.ru

Мыльникова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отд.-ния вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. E-mail: aksy12@mail.ru

Болдонова Наталья Александровна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, зав. акушерским наблюдением отд.-нием Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. E-mail: aksy12@mail.ru

Дворянов Ян Анатольевич – врач-эмбриолог отд.-ния вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. E-mail: aksy12@mail.ru

Крылова Ксения Викторовна – аспирант каф. перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: aksy12@mail.ru

Лабыгина Альбина Владимировна – д-р мед. наук, науч. сотр. лаб. гинекологической эндокринологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ

Коваленко Инна Ильинична – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отд.-ния эндокринной гинекологии КВМТ им. Н.И.Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ

9. Смирнова А.А., Анишина М.Б., Шамугия Н.Л. и др. Исходы селективного переноса одного эмбриона в стимулированном цикле и после витрификации: сравнительное исследование. Проблемы репродукции. 2015; 1: 66–9. / Smirnova A.A., Anishina M.B., Shamugiia N.L. et al. Iskhody selektivnogo perenosa odnogo embriona v stimulirovannom tsikle i posle vitrifikatsii: sravnitel'noe issledovanie. *Problemy reproduktivnoi meditsiny*. 2015; 1: 66–9. [in Russian]
10. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Болдонова Н.А., Одареева Е.В. Результаты переноса криоконсервированных и «свежих» эмбрионов в полость матки. Сиб. мед. журн. 2012; 6: 67–71. / Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Boldonova N.A., Odareeva E.V. Rezultaty perenosa kriokonservirovannykh i "svezhibkh" embrionov v polost' matki. *Sib. med. zhurn.* 2012; 6: 67–71. [in Russian]
11. Scholtes MC, Zeilmaker GH. A prospective, randomized study of embryo transfer results after 3 or 5 days of embryo culture in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 65 (6): 1245–8.
12. Coskun S et al. Day 5 versus day 3 embryo transfer: a controlled randomized trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 1947–52.
13. Huisman GJ et al. Implantation rates after in vitro fertilization and transfer of a maximum of two embryos that have undergone three to five days of culture. *Fertil Steril* 2000; 73 (1): 117–22.
14. Marek D et al. Introduction of blastocyst culture and transfer for all patients in an IVF program. *Fertil Steril* 1999; 72: 1035–40.
15. Milki AA et al. Comparison of blastocyst transfer with day 3 embryo transfer in similar patient populations. *Fertil Steril* 2000; 73: 126–9.
16. Gardner DK et al. Culture and transfer of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF. *Hum Reprod* 2000; 15 (6): 9–23.
17. Langley MT et al. Extended embryo culture in human assisted reproduction treatments. *Hum Reprod* 2001; 16: 902–8.
18. Романов А.Ю., Ковальская Е.В., Макарова Н.П. и др. Использование цитраферной смеси для оценки качества эмбрионов человека в программах экстракорпорального оплодотворения. Цитология. 2017; 59 (7): 462–6. / Romanov A.Yu., Koval'skaia E.V., Makarova N.P. et al. Ispolzovanie tsitrafernoi s'meski dlia otsenki kachestva embrionov cheloveka v programmakh ekstrakorporalnogo oplodotvoreniia. *Tsitologiya*. 2017; 59 (7): 462–6. [in Russian]
19. Бейк Е.П., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. Гинекология. 2018; 20 (1): 109–12. / Beik E.P., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V. Effectiveness of programs of auxiliary reproductive technologies in patients of late reproductive age. *Gynecology*. 2018; 20 (1): 109–12. [in Russian]
20. Уркимбаева Д.М., Байкошкарлова С.Б., Ибрагимов А.К. и др. Эффективность криоконсервации эмбрионов третьего и пятого дня. Сборник тезисов XXVII Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра Симпозиума РАРЧ/IFFCS». 2017; 1: 163–64. / Urkimbaeva D.M., Baikoskharova S.B., Ibragimov A.K. et al. Effektivnost' kriokonservatsii embrionov tret'ego i piatogo dnia. Sbornik tezisev XXVII Ezbegodnoi Mezhdunarodnoi konferentsii RARCh "Reproduktivnye tekhnologii segodnia i zavtra Simpoziuma RARCh/IFFCS". 2017; 1: 163–64. [in Russian]
21. Боярский К.Ю., Гайдук С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины. Журн. акушерства и женских болезней. 2009; 2: 65–70. / Boiarskii K.Yu., Gaidukov S.N., Chinchaladze A.S. Faktory, opredeliasushchie ovarialnyi rezerv zhenshchiny. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2009; 2: 65–70. [in Russian]
22. Громченко Ю.Ю., Исхаков И.Р. Влияние факторов оценки качества перенесенных эмбрионов на прогнозирование частоты наступления беременности в рамках экстракорпорального оплодотворения. Мед. вестн. Башкортостана. 2012; 2: 27–30. / Gromchenko Yu.Yu., Iskhakov I.R. Vliianie faktorov otsenki kachestva perenesennykh embrionov na prognozirovaniye chastoty nastupleniya beremennosti v ramkakh ekstrakorporalnogo oplodotvoreniia. *Med. vestn. Bashkortostana*. 2012; 2: 27–30. [in Russian]
23. Шеминина Н.С., Кузьмичев Л.Н., Булгачев В.А. и др. Оценка эффективности программы ЭКО: день переноса в полость матки и показатели контролируемой индукции овуляции. Проблемы репродукции. 2011; 17 (3): 56–62. / Shemetinina N.S., Kuz'michev L.N., Bulgachev V.A. et al. Otsenka effektivnosti programmy EKO: den' perenosa v polost' matki i pokazateli kontroliruemoi induktsii ovulatsii. *Problemy reproduktivnoi meditsiny*. 2011; 17 (3): 56–62. [in Russian]

Современные подходы к эндоваскулярному лечению лейомиомы матки

Л.С.Коков^{✉1,2}, М.М.Дамиров^{1,3}, Г.Е.Белозеров¹, О.Н.Олейникова¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы». 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3;

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

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

✉Lskokov@mail.ru

Индивидуальные особенности кровоснабжения матки и яичников в 20–25% случаев становятся причиной неудач эндоваскулярного лечения больных лейомиомой матки (ЛМ) и вынуждают возвращаться к традиционным хирургическим методам.

Цель исследования – оценить возможности предотвращения ятрогенных осложнений эндоваскулярного лечения ЛМ путем использования разделяющей окклюзии маточных артерий с учетом особенностей кровоснабжения матки и яичников.

Материалы и методы. В основу работы положен анализ результатов рентгеноэндоваскулярной окклюзии маточных артерий по поводу ЛМ, выполненных 88 женщинам в возрасте 34–46 лет (средний возраст – 38,8±2,5 года). Больные были разделены на 2 группы: 1-ю составили 65 пациенток без видимых маточно-яичниковых межартериальных анастомозов. Им выполнена стандартная эмболизация маточных артерий (ЭМА) с использованием сферических микроэмболов PVA (COOK, США), Embosphere (Merit Medical, США) диаметром 500–700 мкм. Вторую группу составили 23 пациентки, у которых были обнаружены маточно-яичниковые межартериальные анастомозы. У больных этой группы ЭМА производили цилиндрическими эмболами «Эмбокс» (Пласти-М, Россия) длиной 10 мм, диаметром 500–700 мкм, которые окклюдировали только русло маточных артерий и не способны преодолеть маточно-яичниковые межартериальные анастомозы. У 2-й группы больных ЭМА носила характер окклюзии, разделяющей маточные и яичниковые артерии. Применен оригинальный протокол ЭМА, включающий помимо стандартных этапов селективной артериографии маточных артерий выполнение предварительной брюшной аортографии для визуализации яичниковых артерий и тазовой артериографии для оценки сосудистой анатомии таза и выявления маточно-яичниковых межартериальных анастомозов.

Результаты исследования. У всех 88 пациенток с ЛМ проведено комплексное ангиографическое обследование яичниковых и маточных артерий, включавшее обзорную ангиографию инфраренального отдела и бифуркации аорты, подвздошных сосудов. У 23 (26,1%) больных при ангиографическом обследовании обнаружены маточно-яичниковые артерио-артериальные анастомозы. У 13 больных (56,5% обнаруженных анастомозов) это были анастомозы 1-го типа. У 10 больных (43,5% обнаруженных анастомозов) выявлены анастомозы 3-го типа. Всем больным выполнена эндоваскулярная окклюзия маточных артерий. У 5 (7,69%) пациенток из 1-й группы после ЭМА наступила аменорея. В отличие от этого у всех 23 больных из 2-й группы в постэмболизационном периоде ни в одном наблюдении не было отмечено нарушения функции яичников.

Заключение. Для эндоваскулярного лечения ЛМ при наличии выраженных маточно-яичниковых межартериальных анастомозов метод разделяющей окклюзии маточных артерий является безопасным и эффективным способом профилактики ишемического повреждения яичников.

Ключевые слова: лейомиома матки, маточно-яичниковые анастомозы, эндоваскулярная окклюзия маточных артерий, разделяющая (dividing) эмболизация маточных артерий.

Для цитирования: Коков Л.С., Дамиров М.М., Белозеров Г.Е., Олейникова О.Н. Современные подходы к эндоваскулярному лечению лейомиомы матки. Гинекология. 2018; 20 (5): 63–67. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.63-67

Classical Article

Modern approaches to endovascular treatment of uterine leiomyoma

L.S.Kokov^{✉1,2}, M.M.Damirov^{1,3}, G.E. Belozеров¹, O.N.Oleynikova¹

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

²N.V.Sklifosovsky Research Institute for Emergency Care of the Department of Health of Moscow. 129010, Russian Federation, Moscow, Bol'shaia Sukharevskaya ploshchad', d. 3;

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

✉Lskokov@mail.ru

Abstract

Individual features of the blood supply to the uterus and ovaries in 20–25% of cases cause failures in endovascular treatment of patients with uterine leiomyoma (ULM) and are forced to return to traditional surgical methods.

The purpose of the study is to assess the possibilities of preventing iatrogenic complications of endovascular treatment of ULM through the use of separating occlusion of the uterine arteries, taking into account the characteristics of the blood supply to the uterus and ovaries.

Materials and methods. The work is based on the analysis of the results.

X-ray endovascular occlusion of the uterine arteries for ULM performed in 88 women aged 34–46 years (mean age 38.8 ± 2.5 years). The patients were divided into 2 groups: the 1st group comprised 65 patients without visible uterine-ovarian interarterial anastomoses. They performed standard embolization of the uterine arteries (EUA) using spherical PVA microemboli (COOK, USA), Embosphere (Merit Medical, USA) with a diameter of 500–700 microns.

The second group consisted of 23 patients in whom utero-ovarian inter-arterial anastomoses were detected. In patients of this group, EUAs were produced with Embocyl cylindrical emboli (Plastis-M, Russia) with a length of 10 mm and a diameter of 500–700 µm, which occlude only the bed of the uterine arteries and are not capable of overcome utero-ovarian inter-arterial anastomoses. In the 2nd group of EUA patients were the character of occlusion, separating the uterine and ovarian arteries. The original EUA protocol was applied, which includes, in addition to the standard stages of selective arteriography of the uterine arteries, performing preliminary abdominal aortography to visualize the ovarian arteries and pelvic arteriography to assess pelvic vascular anatomy and identify utero-ovarian interarterial anastomoses. The results of the study. A total angiographic examination of the ovarian and uterine arteries, including a review angiography of the infrarenal section and bifurcation of the aorta, iliac vessels. In 23 (26.1%) patients with angiographic examination, uterine-ovarian arterio-arterial anastomoses. In 13 patients (56.5% of the detected anastomoses), these were type 1 anastomoses. In 10 patients (43.5% of the detected anastomoses), type 3 anastomoses were detected.

Endovascular occlusion of the uterine arteries was performed in all patients. In 5 (7.69%) patients from the 1st group after EUA, amenorrhea occurred. In contrast, in all 23 patients from the 2nd group in the postembolization period, no observation of ovarian function was observed in any of the observations.

Conclusion. For endovascular treatment of ULM in the presence of pronounced utero-ovarian interarterial anastomoses, the method of separating uterine artery occlusion is a safe and effective way to prevent ischemic damage to the ovaries.

Key words: uterine leiomyoma, utero-ovarian anastomoses, endovascular occlusion of the uterine arteries, dividing uterine artery embolization.

For citation: Kokov L.S., Damirov M.M., Belozеров G.E., Oleynikova O.N. Modern approaches to endovascular treatment of uterine leiomyoma. Gynecology. 2018; 20 (5): 63–67. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.63-67

Введение

Лейомиома матки (ЛМ) относится к доброкачественным опухолевидным образованиям женской репродуктивной системы. В гинекологической практике больные с ЛМ составляют до 30% всех обращений [1–3]. Это одно из самых распространенных пролиферативных заболеваний матки, возникающее у женщин репродуктивного возраста. Клинически ЛМ проявляется маточными кровотечениями различной степени тяжести, болевым синдромом, снижением качества жизни и репродуктивной функции пациенток [4–6]. Актуальной задачей гинекологии остается разработка органосохраняющего лечения у больных с такой патологией. Одним из видов этих операций является эндоваскулярная эмболизация маточных артерий (ЭМА) [7–9].

Преимущество данного мини-инвазивного вмешательства – возможность сохранения не только матки, но и яичников. Это гарантирует полное сохранение репродуктивной функции женщины и ее гормонального статуса. Однако данный мини-инвазивный метод лечения имеет ряд ограничений и недостатков. Так, до 2% процедур сопровождается техническими неудачами в связи с невозможностью или опасностью выполнения ЭМА из-за развитой сети анастомозов между ветвями маточных (МА) и яичниковых артерий (ЯА) [10]. Примерно у 10% больных МА являются основным источником кровоснабжения ткани яичников, причем диаметр анастомозов может оказаться достаточным для возникновения рефлюкса эмболизирующих частиц в бассейн ЯА и аорты, что способно привести к ишемическому поражению ткани яичника [7, 11]. С другой стороны, за счет этих анастомозов могут сохраняться кровоснабжение матки и продолжаться рост узлов ЛМ после, казалось бы, успешной ЭМА [3, 12, 13]. В итоге, несмотря на успешно выполненную операцию, в 15% случаев регистрируют неудовлетворительные результаты лечения [7, 9].

Отмечено, что попадание эмболов в ветви МА, кровоснабжающие яичник, у 6,6% больных приводит к нарушению функции яичников и возникновению менопаузы после эндоваскулярной окклюзии МА [14]. Эти же авторы сообщили, что более чем у 30% обследованных женщин анастомозы между МА и ЯА могут оказывать влияние на результаты лечения ЛМ методом ЭМА. Они же описали 3 типа кровоснабжения матки и яичников, в том числе наличие межартериальных маточно-яичниковых анастомозов (рис. 1). Анастомозирование ЯА и МА напрямую (1-й тип) встречается в 21,7% случаев. Прямое кровоснабжение ЛМ с минимальным кровотоком от МА (2-й тип) – наиболее редкий вариант, фиксируется у

3,9% женщин. Третий тип анастомозирования (3-й тип), при котором МА, имея анастомозы с ЯА, остается основным источником кровоснабжения ЛМ, выделили у 6,6% больных. Авторы связали неудачи ЭМА с наличием анастомозов 2-го типа у 2,0% больных. Еще у 2,0% пациенток после проведения ЭМА наступила искусственная менопауза, которую авторы ассоциировали с наличием анастомозов 3-го типа [14].

Перечисленные особенности кровоснабжения матки и яичников становятся причиной отказа от выполнения данной процедуры в 20–25% случаев и вынуждают возвращаться к традиционным хирургическим операциям – миомэктомии или гистерэктомии.

Цель исследования – оценить возможности предотвращения ятрогенных осложнений эндоваскулярного лечения ЛМ путем использования разделяющей окклюзии МА с учетом особенностей кровоснабжения матки и яичников.

Материал и методы

В основу работы положен анализ результатов рентгеноэндоваскулярной окклюзии МА по поводу ЛМ, выполненных 88 женщинам в возрасте 34–46 лет (средний возраст – $38,8 \pm 2,5$ года). Больные были разделены на 2 группы.

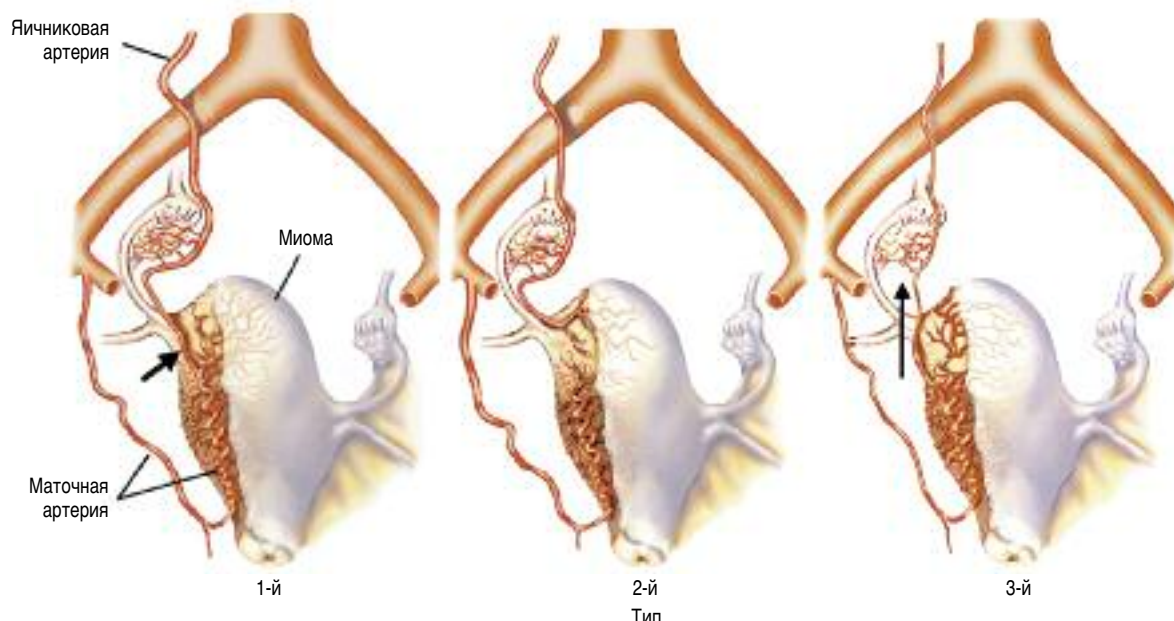
Первую составили 65 больных без явно выраженных межартериальных маточно-яичниковых анастомозов, которым была выполнена стандартная ЭМА с использованием сферических микроэмболов PVA размером 500–700 мкм (СООК, США), сферических эмболов из гидрогеля «Эмбокс» (Пластис-М, Россия) и микросфер Embosphere размером 500–700 мкм (Merit Medical, США).

Вторую группу составили 23 пациентки, у которых были обнаружены маточно-яичниковые межартериальные анастомозы. У больных этой группы ЭМА начинали цилиндрическими эмболами «Эмбокс» (Пластис-М, Россия) длиной 10 мм, диаметром 500–700 мкм, которые были способны окклюзировать только русло МА и не могли преодолеть маточно-яичниковые межартериальные анастомозы. Завершали ЭМА у этой группы больных также при помощи сферических эмболов.

Во всех эндоваскулярных операциях для доступа в сосудистое русло использовали бедренные артерии. В 5 (5,68%) наблюдениях ЭМА выполняли двухсторонним доступом, остальным 83 (94,32%) больным – односторонним. Для выполнения ЭМА чаще всего применяли катетер Roberts 5F, а в случаях с двухсторонним доступом – Cobra 5F.

Нами был разработан оригинальный протокол поэтапной технологии ЭМА, включавший предварительное про-

Рис. 1. Типы кровоснабжения матки, яичников и маточно-яичниковых анастомозов [14].



ведение обзорной аортографии инфраренального отдела аорты для визуализации ЯА; тазовой артериографии для оценки сосудистой анатомии таза и выявления маточно-яичниковых межартериальных анастомозов. Завершали диагностическую часть выполнением селективной артериографии МА. Перед началом эндоваскулярной окклюзии крайне важно определить тип маточно-яичниковых анастомозов и оценить риск ишемического повреждения яичников или непреднамеренного рефлюкса эмболизирующих частиц из МА через маточно-яичниковые анастомозы в брюшную аорту. На наличие таких анастомозов указывал рефлюкс рентгеноконтрастного вещества в ЯА. При наличии расширенных ЯА и выраженной сети артериальных анастомозов между МА и ЯА эндоваскулярную окклюзию МА начинали с введения через катетер, установленный в ее просвете, цилиндрических эмболов диаметром 500–700 мкм, длиной до 10 мм, вплоть до прекращения рефлюкса рентгеноконтрастного вещества из МА в ЯА. Цилиндрические эмболы в силу своих размеров не способны

преодолеть маточно-яичниковые межартериальные анастомозы и окклюдзируют только русло МА. Таким образом, у этой группы больных ЭМА носила характер окклюзии, разделяющей МА и ЯА. После этого переходили на введение стандартных эмболов в виде микросфер 500–700 мкм до появления симптома «стояния контраста» в просвете начальных отделов МА.

Размеры доминантных миоматозных узлов по данным ультразвукового исследования перед началом лечения составляли от 110 до 280 см³, а общие размеры матки – от 257 до 738 см³.

Результаты

У всех 88 пациенток с ЛМ проведено комплексное ангиографическое обследование ЯА и МА, включавшее обзорную ангиографию инфраренального отдела и бифуркации аорты, подвздошных сосудов. У 65 (73,87%) женщин перед проведением ЭМА были обнаружены только МА. У 23 (26,13%) больных при ангиографическом обследовании

Рис. 2. Ангиограммы больной Д. с ЛМ: а – аортограмма; видны расширенные и извитые МА (конические стрелки) и расширенная и извитая ЯА (стандартные стрелки); б – селективная артериограмма; через артерио-артериальные анастомозы 1-го типа ретроградно контрастируется расширенная и извитая левая ЯА (стандартные стрелки).

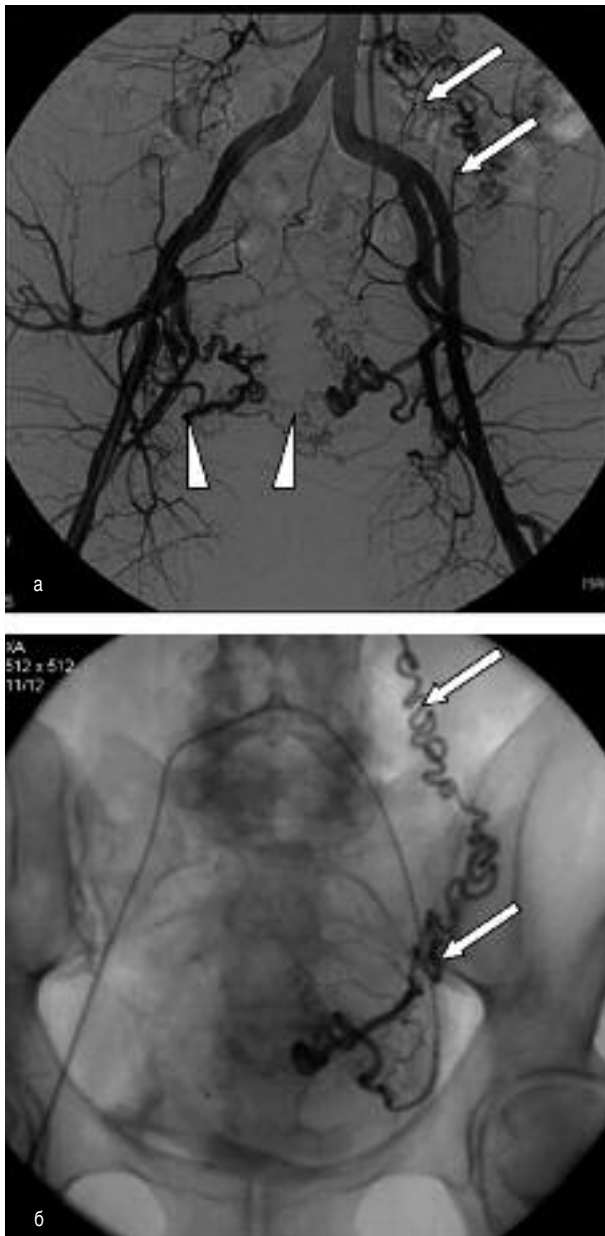
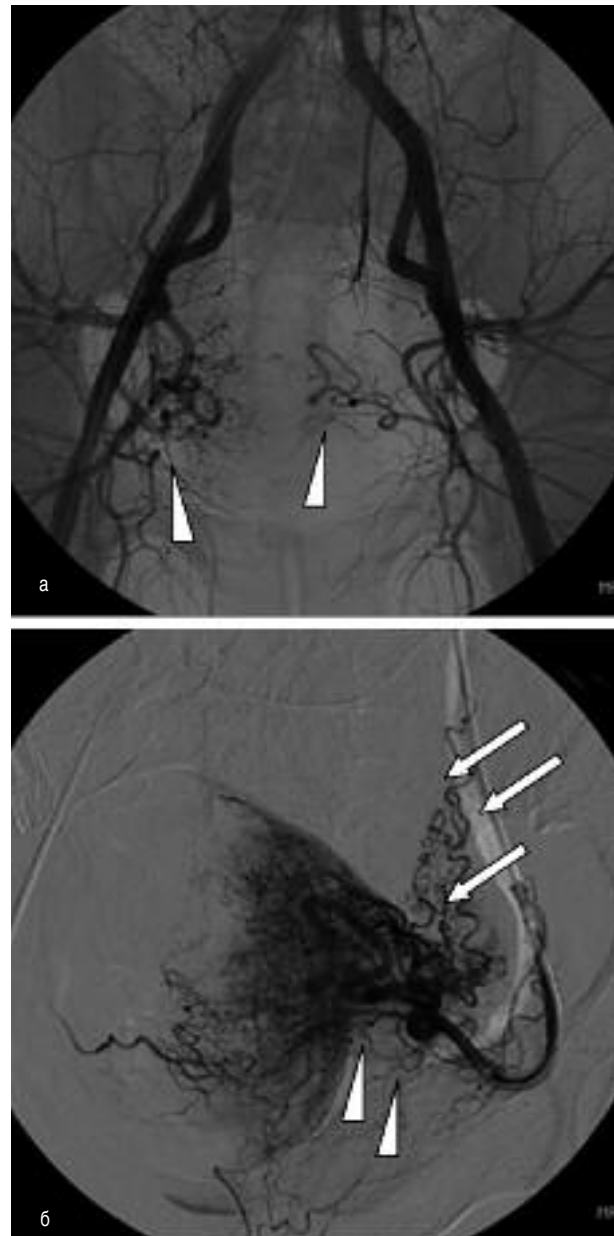


Рис. 3. Ангиограммы больной П. с ЛМ: а – аортограмма; расширенные и извитые МА (конические стрелки), ЯА не выявляются; б – селективная артериограмма левой МА; через артерио-артериальные анастомозы 3-го типа ретроградно контрастируется незначительно расширенная и извитая левая ЯА (стандартные стрелки).



довании были выявлены выраженные маточно-яичниковые артерио-артериальные анастомозы. Эти 2 группы послужили группами сравнения для оценки эффективности применения различных технологий ЭМА для лечения ЛМ. Во 2-й группе с выявленными маточно-яичниковыми артерио-артериальными анастомозами у 13 больных (56,5% от всех выявленных анастомозов) обнаружены анастомозы 1-го типа (рис. 2).

У 10 больных (43,5% обнаруженных анастомозов) выявлены анастомозы 3-го типа (рис. 3).

Кровоснабжение 2-го типа (с изолированными друг от друга МА и ЯА) не было обнаружено ни у одной пациентки. Это может объясняться как недостаточно большой выборкой наблюдений, так и тем, что маточно-яичниковые взаимоотношения сосудов 2-го типа вообще реже выявляются, так как обе артерии кровоснабжают самостоятельные участки стенки матки и могут не сообщаться друг с другом [14, 15]. Поэтому такой тип кровоснабжения ЛМ (с выраженным увеличением ЯА) может быть выявлен только при значительных размерах опухоли и обильном кровотоке в ней.

У всех 88 больных выполнена ЭМА. В 1-й группе для проведения окклюзии использовали эмболизат в виде микросфер диаметром 500–700 мкм. В 5 наблюдениях у участниц этой группы в конце эндоваскулярной окклюзии МА развился рефлюкс рентгеноконтрастного вещества в дистальные отделы ЯА. На этом процедура ЭМА была прекращена.

У больных 2-й группы из-за обнаружения на диагностическом этапе межартериальных маточно-яичниковых анастомозов в целях исключения непреднамеренной окклюзии ЯА при ЭМА были использованы цилиндрические эмболы «Эмбокс» (Пластис-М, Россия). Для окклюзии каждой МА требовалось, как правило, от 20 до 40 цилиндрических эмболов.

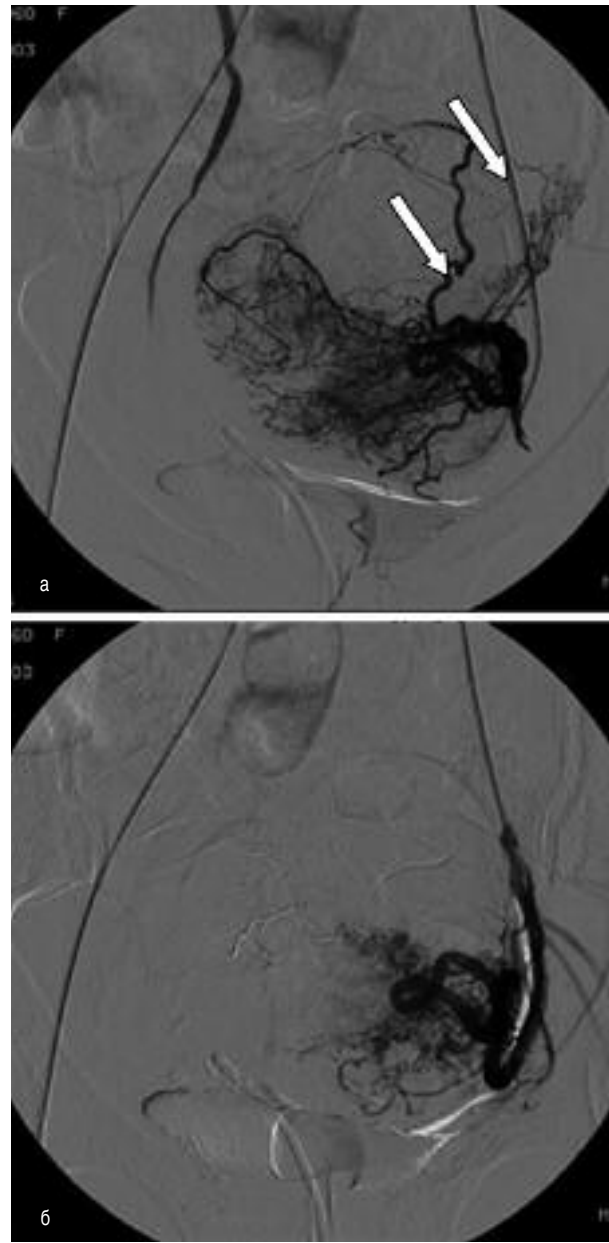
Ангиографическими критериями конечной точки эмболизации служили остановка кровотока в МА – «стоп контраст», отсутствие контрастирования миоматозных узлов, ретроградный выброс контраста с контрастированием дистальных отделов ЯА или ветвей внутренней подвздошной артерии (рис. 4).

После ЭМА у всех больных развивался постэмболизационный синдром (ПЭС). Возникновение и выраженность клинических проявлений ПЭС не зависели от способа эмболизации и количества введенного эмболизата. Основными проявлениями ПЭС были: выраженная болевая реакция, гипертермия, лейкоцитоз и увеличение СОЭ в клинических анализах крови. Наиболее выраженный болевой синдром, как правило, отмечался у пациенток с исходным размером ЛМ более 600 см³. При объеме ЛМ от 300 до 600 см³ пациентки отмечали боль средней интенсивности, а при объеме, не превышающем 300 см³, – слабовыраженную боль. Жалобы на боли внизу живота и в тазу возникали сразу после выполнения ЭМА или через 3–5 мин, или в течение 30 мин после завершения оперативного вмешательства. Болевые ощущения достигали максимума через несколько часов после ЭМА. Далее происходил регресс болевых ощущений с полным исчезновением к 3–4-му дню после выполнения операции. У всех пациенток в течение 3–7 дней наблюдалась гипертермия, значения которой не превышали 38,6°C. Помимо повышения числа лейкоцитов в периферической крови в первые 2 дня после ЭМА (до $15 \times 10^9/\text{л}$) у большинства женщин отмечались кровянистые выделения из половых путей длительностью до 8 дней.

В послеоперационном периоде всем больным выполняли ультразвуковое обследование с измерением размеров матки и основных миоматозных узлов. Регресс объема миоматозных узлов был выявлен уже через 3 мес. Это выражалось в уменьшении их объема на 53% от исходных размеров, а матки до 75% от ее первоначального объема. Через 6 мес размеры миоматозного узла уменьшились до 25,8%, а матки – до 39% от исходных. При дальнейшем наблюдении значимого уменьшения узлов ЛМ, как и всей матки, не было отмечено. При этом не зафиксировано рецидивов развития ЛМ, и ни в одном случае не потребовалось хирургического удаления узлов или матки.

У 5 (7,69%) пациенток из 1-й группы после стандартной ЭМА наступила аменорея. В то же время среди 23 больных из 2-й группы, которым выполняли разделяющую ЭМА, не

Рис. 4. Селективная ангиограмма левой МА с маточно-яичниковым анастомозом 3-го типа; а – до эмболизации через анастомозы контрастируется левая ЯА; б – после частичной окклюзии МА цилиндрическими эмболами «Эмбокс» левая ЯА не контрастируется.



было выявлено нарушения функции яичников ни в одном случае. В период амбулаторного наблюдения до 18 мес ни у одной пациентки не было отмечено развития искусственной аменореи.

Обсуждение

МА доставляют к матке около 35–40% общего объема крови. Рост узла ЛМ и сопряженная с ним гипертрофия матки также ведут к перестройке кровоснабжения миометрия. При развитии ЛМ усиленный кровоток в матке сопровождается значительным расширением МА, что облегчает их идентификацию и селективную катетеризацию. Это является одним из условий выполнения ЭМА.

Важным моментом остается выявление крупных анастомозов между ветвями МА и ЯА. Так, в 10–15% наблюдений их диаметр может оказаться достаточным для возникновения рефлюкса эмболизирующих частиц в бассейн ЯА с последующим ишемическим поражением яичника. С другой стороны, за счет этих анастомозов может сохраняться перфузия кровоснабжения матки и узлов ЛМ после ЭМА [3].

В большинстве публикаций описаны операции ЭМА, выполняемые по стандартной методике [6]. При этом для выполнения эндоваскулярной окклюзии набирают 5–10 мл раствора рентгеноконтрастного вещества в шприц и вводят его во флакон с сухими частицами PVA. Из флакона взвесь частиц PVA в рентгеноконтрастном растворе забирают в шприц, который затем соединяют с канюлей катетера, и вводят эмболизирующую взвесь в сосудистое русло матки. После введения нескольких миллилитров взвеси отмечают замедление кровотока в эмболизируемом сосуде. При визуальном снижении скорости кровотока до 1–2 см/с можно ожидать скорой окклюзии [7, 11].

В последние годы в клинической практике для артериальной окклюзии МА используют калиброванные микросферы Embosphere (Merit Medical, США), которые поставляются в виде стерильных шприцев, наполненных 5 мл эмболизирующей взвеси с микросферами известного диаметра – 500, 700, 900 мкм.

К сожалению, у значительного числа пациенток из-за сети анастомозов между МА и ЯА с выраженным рефлюксом крови и эмболов в аорту такой способ проведения ЭМА может оказаться неэффективным или стать причиной ишемических осложнений со стороны яичников, кишечника, органов малого таза, нижних конечностей. В связи с этим рентгенохирурги нередко воздерживаются от выполнения эндоваскулярной операции у больных с выраженной гиперплазией маточно-яичниковых анастомозов [14].

Применение микросфер в последние годы находят все большее число сторонников [9, 15, 16]. Но ни одна из предлагаемых технологий и все разнообразие применяемых сферических микроэмболов не решают задачи окклюзии МА без риска ишемического повреждения яичников в условиях развитой сети маточно-яичниковых анастомозов. При этом остаются почти не замеченными отдельные сообщения об использовании эмболов цилиндрической формы, которые позволяют изолированно эмболизировать маточно-яичниковые анастомозы без нарушения кровоснабжения ткани яичников [17].

Наш многолетний опыт показал эффективность применения цилиндрических эмболов «Эмбокс» в случаях выявления выраженных маточно-яичниковых анастомозов для проведения разделяющей окклюзии МА. Клинический опыт применения методики разделяющей ЭМА показал, что использование цилиндрических эмболов ни в одном случае не привело к непосредственным интраоперационным осложнениям и в отдаленном периоде наблюдений не вызвало нарушения функции яичников.

На первый взгляд парадоксальным может показаться развитие аменореи в постэмболизационном периоде у 5 больных из 1-й группы пациенток без выраженных межартериальных маточно-яичниковых анастомозов. Однако появление рефлюкса рентгеноконтрастного вещества на завершающем этапе проведения стандартной ЭМА, отмеченное у этих больных, как раз и указывало на наличие таких анастомозов. Только их раскрытие произошло уже после окклюзии основных ветвей МА, кровоснабжающих ЛМ, что, вероятно, и привело к ишемизации ткани яичников. В то же время ни у одной пациентки из 2-й группы, которым выполняли разделяющую ЭМА, не было выявлено нарушения функции яичников.

Заключение

Для эндоваскулярного лечения ЛМ при наличии выраженных маточно-яичниковых межартериальных анастомозов метод разделяющей окклюзии МА является безопасным и эффективным способом профилактики ишемического повреждения яичников.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коков Леонид Сергеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского», зав. каф. лучевой диагностики ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: Lskokov@mail.ru

Дамиров Михаил Михайлович – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского», проф. каф. акушерства и гинекологии стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Белозеров Георгий Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., консультант отд-ния лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского»

Олейникова Ольга Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния острых гинекологических заболеваний ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В.Склифосовского»

Литература/References

1. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. / Vihlyayeva E.M. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniiu leiomyomy матки*. M.: MEDpress-inform, 2004. [in Russian]
2. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Kulakov V.I., Manukhin I.B., Saveleva G.M. *Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
3. Лебедев В.А., Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашиков В.М. Доброкачественные заболевания матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Lebedev V.A., Strizhakov A.N., Davydov A.I., Pashkov V.M. *Dobrokachestvennye zabolovaniya матки*. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
4. Адамьян Л.В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных (проект). М., 2015. / Adamian L.V. *Mioma матки: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya*. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh (proekt)*. M., 2015. [in Russian]
5. Дамиров М.М. Лейомиома матки: диагностика и лечение в экстренной гинекологии. М.: Бино, 2016. / Damirov M.M. *Leiomyoma матки: diagnostika i lechenie v ekstretnoi ginekologii*. M.: Binom, 2016. [in Russian]
6. Серов В.Н., Кира Е.Ф. Гинекология: руководство для врачей. М.: Литттерра, 2008. / Serov V.N., Kira E.F. *Ginekologiya: rukovodstvo dlia vrachei*. M.: Litterra, 2008. [in Russian]
7. Коков Л.С., Дамиров М.М., Белозеров Г.Е. и др. Диагностика и эндоваскулярное лечение осложнений лейомиомы матки. Практическое руководство. М.: БИНОМ, 2018. / Kokov L.S., Damirov M.M., Belozеров G.E. i dr. *Diagnostika i endovaskuliarnoe lechenie oslozbnenii leiomyomy матки*. *Prakticheskoe rukovodstvo*. M.: BINOM, 2018. [in Russian]
8. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Краснова И.А. и др. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Современное состояние вопроса. Журн. акушерства и женских болезней. 2010; 59. Вып. 2: 81–7. / Saveleva G.M., Breusenko V.G., Krasnova I.A. i dr. *Embolizatsii matochnykh arterii v lechenii miomy матки*. *Sovremennoe sostoianie voprosa. Zhurn. akusherstva i zhen'skikh boleznei*. 2010; 59. Vyp. 2: 81–7. [in Russian]
9. Капранов С.А., Бреусенко В.Г., Доброхотова Ю.Э. и др. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. В 3 т. Т. 1. Рентгеноэндоваскулярная хирургия заболеваний магистральных сосудов. Гл. 37. М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева, 2013; с. 542–97. / Kapranov S.A., Breusenko V.G., Dobrokhotova Yu.E. i dr. *Embolizatsii matochnykh arterii v lechenii miomy матки*. *Rukovodstvo po rentgenoendovaskuliarnoi khirurgii serdtsa i sosudov*. V 3 t. T. 1. *Rentgenoendovaskuliarnaya khirurgiya zabolovaniy magistralnykh sosudov*. Gl. 37. M.: NTSSKh im. A.N.Bakuleva, 2013; s. 542–97. [in Russian]
10. Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А. Эмболизация маточных артерий в практике акушера-гинеколога. М.: Литттерра, 2011. / Dobrokhotova Yu.E., Kapranov S.A. *Embolizatsii matochnykh arterii v praktike akushera-ginekologa*. M.: Litterra, 2011. [in Russian]
11. Тихомиров А.Л., Лубнин Б.М. Миома матки. М.: МИА, 2006. / Tikhomirov A.L., Lubnin B.M. *Mioma матки*. M.: MIA, 2006. [in Russian]
12. McLucas B., Adler L. Leiomyoma recurrence after uterine artery embolization. *Vase Interv Radiol* 2004; 15 (7): 773–4.
13. Ravina J., Aymard A., Ciraru-Vigneron V et al. Uterine fibroids embolization: Results about 454 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31 (7–8): 597–605.
14. Razavi M.K., Wolanske K.A., Huang G.L. et al. Angiographic classification of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses: initial observations in uterine fibroid embolization. *Radiology* 2002; 224 (3): 707–12.
15. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Курцер М.А. и др. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: достижения и перспективы. Акуш. и гинекол. 2007; 5: 54–9. / Saveleva G.M., Breusenko V.G., Kurtser M.A. i dr. *Embolizatsii matochnykh arterii v lechenii miomy матки: dostizheniia i perspektivy*. *Akush. i ginekol.* 2007; 5: 54–9. [in Russian]
16. Lefebvre G.G., Vilos G., Asch M. et al. Uterine fibroid embolization (UFE). *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26 (10): 899–911.
17. Ситкин И.И., Коков Л.С., Самойлова Т.Е., Максимова Д.Ж. Оценка качества жизни у пациенток после эмболизации маточных артерий. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2008; 2 (2): 92–5. / Sitkin I.I., Kokov L.S., Samoilova T.E., Maksutova D.Zh. *Otsenka kachestva zhizni u patsientok posle embolizatsii matochnykh arterii*. *Diagnosticheskaia i interventsionnaia radiologiya*. 2008; 2 (2): 92–5. [in Russian]

Дефицит витамина D: современный подход к патогенезу и терапии

Н.А.Ломова^{✉1}, Т.Э.Карапетыан¹, Е.Л.Долгополова¹, Е.Т.Мальбахова²

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

²Клиника «Мать и дитя» Савеловская. 127015, Россия, Москва, ул. Бутырская, д. 46

✉n_lomova@oparina4.ru

Во время беременности и грудного вскармливания возрастают потребности организма женщины. Пищевые вещества, поступающие в организм, используются как для питания материнского организма, так и для построения органов (структур) плода и его жизнеобеспечения. Дефицитные состояния способствуют развитию различных акушерских осложнений, патологическому течению беременности и родов, неблагоприятно влияют на формирование плаценты, передачу через нее микронутриентов от матери к ребенку, повышают риск развития дефицитных состояний у ребенка, нарушений ранней неонатальной адаптации и формирования отклонений в состоянии здоровья детей на этапе постнатального онтогенеза. Ежедневная добавка витамина D на протяжении всей беременности несет профилактический эффект и может снижать риск развития преэклампсии, эндотелиальной дисфункции, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, неонатальной гипокальцемии.

Ключевые слова: витамин D, профилактика, акушерские и неонатальные осложнения, эндотелиальная дисфункция, дефицитные состояния.

Для цитирования: Ломова Н.А., Карапетыан Т.Э., Долгополова Е.Л., Мальбахова Е.Т. Дефицит витамина D: современный подход к патогенезу и терапии. Гинекология. 2018; 20 (5): 68–70. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.68-70

Review

Vitamin D deficiency: a modern approach to pathogenesis and therapy

N.A.Lomova^{✉1}, T.E.Karapetyan¹, E.L.Dolgoplova¹, E.T.Malbakhova²

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

²Clinic "Mother and child" Savelovskaya. 127015, Russian Federation, Moscow, ul. Butyrskaya, d. 46

✉n_lomova@oparina4.ru

Abstract

During pregnancy and breastfeeding, the needs of the woman's body increase. Food substances entering the body are used both for feeding the mother's body and for building the organs (structures) of the fetus and its life support. Deficit states contribute to the development of various obstetric complications, pathological course of pregnancy and childbirth, adversely affect the formation of the placenta, the transmission through it of micronutrients from mother to child, increase the risk of deficiency in the child, violations of early neonatal adaptation and the formation of abnormalities in the health of children at the stage of postnatal ontogenesis. Daily vitamin D supplementation throughout pregnancy has a preventive effect and may reduce the risk of preeclampsia, endothelial dysfunction, gestational diabetes, preterm birth, neonatal hypocalcemia.

Key words: vitamin D, prevention, obstetric and neonatal complications, endothelial dysfunction, deficit states.

For citation: Lomova N.A., Karapetyan T.E., Dolgoplova E.L., Malbakhova E.T. Vitamin D deficiency: a modern approach to pathogenesis and therapy. Gynecology. 2018; 20 (5): 68–70. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.68-70

Хорошо сбалансированная диета играет важную роль на протяжении всего жизненного цикла и влияет на функционирование всех систем организма. Повышение потребности в питании и энергии во время беременности происходит в связи с физиологическими изменениями в организме матери и метаболическими нуждами плода. Все это удовлетворяется посредством многочисленных физиологических адаптаций, включая изменения в обмене питательных веществ, управлением гормонами плаценты. Тем не менее данные свидетельствуют о том, что, если потребности в питании и энергии не удовлетворяются, могут возникнуть нежелательные изменения массы тела, размера, телосложения плода и метаболизма даже у практически здорового младенца, приводящие к заболеваниям в более позднем возрасте [1, 2].

Потребности организма женщины в период беременности и грудного вскармливания возрастают. Пищевые вещества, поступающие в организм, используются как для питания материнского организма, так и для построения органов и структур плода и его жизнеобеспечения.

В период гестации снижаются сократительная и секреторная функции желудка, имеет место снижение моторики кишечника, что приводит к существенному изменению всасывания различных компонентов пищи, в том числе витаминов и минералов. Индивидуальные различия в абсорбции у беременных также зависят от срока беременности. Во время беременности вследствие увеличения объема циркулирующей крови, повышения скорости клубочковой фильтрации, изменения активности печеночных ферментов могут измениться объем распределения, интенсивность метаболизма и элиминации витаминов и микроэле-

ментов. Увеличение объема внеклеточной жидкости, циркулирующей крови, почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, а также поступления витаминов и микроэлементов в организм плода и амниотическую жидкость приводят к снижению концентрации ряда витаминов и микроэлементов в организме матери.

Недостаточностью витамина D страдают почти 50% всей популяции людей земного шара. Один миллиард человек во всем мире, включая все этнические и возрастные группы, имеют дефицит витамина D. Дефицит витамина D является самостоятельным (независимым) фактором риска хронизации многих болезней человека и общей смертности. Метаанализ 2007 г. отчетливо показал связь дополнительного приема витамина D со снижением смертности в общей популяции [3].

Многочисленные исследования последних лет указывают на то, что необходимы более высокие дозы витамина D (до 1000 МЕ/сут), чем рекомендуются в настоящее время. Самые важные свойства витамина D – регуляция усвоения костной тканью кальция и фосфора, участие в минеральном обмене. Без этого витамина кальций не способен пройти сквозь клеточные мембраны. Исследования показали, что рецепторы к витамину D есть в большинстве тканей человеческого организма. Особенно их много у клеток мышц, в том числе сердечной, а также хрящей, клеток кожи – фибробластов и кератиноцитов. Витамин D успешно применяют для лечения кожных болезней и улучшения состояния возрастной кожи. Факторами риска развития дефицита витамина D и рахита у детей являются грудное вскармливание без добавления витамина D и материнский дефицит витамина D. Метаболит витамина D 25-гидроксиколекаль-

циферол – 25(OH)D проходит через плаценту в кровоток плода. Так как период полужизни 25(OH)D около 2–3 нед, ребенок может оставаться обеспеченным витамином D в течение нескольких недель после рождения при условии, что мать обеспечена витамином D.

Женское грудное и необогащенное коровье молоко содержат очень мало витамина D (от 15 до 100 МЕ/л). Только после того как кормящая женщина получила 4000–6000 МЕ/сут витамина D, достаточное его количество поступает в грудное молоко для обеспечения потребностей ребенка [4].

Младенцы, получавшие 2000 МЕ в день витамина D в течение первого года жизни в Финляндии, снижали риск развития диабета 1-го типа в последующий 31 год на 88% [5]. У японских детей, получавших 1200 МЕ в день витамина D с декабря по март в сравнении с плацебо, снижался риск заболеваемости гриппом А до 42% [6]. Финское когортное исследование показало, что добавка витамина D в дозе 2000 МЕ в день у мальчиков в течение первого года жизни снижало риск развития шизофрении до 77% в сравнении с получавшими витамин D в дозе менее 2000 МЕ в день [7].

Содержание витамина D в грудном молоке составляет 25–78 МЕ/л. Грудное вскармливание не удовлетворяет потребности ребенка в витамине D. Содержание витамина D в грудном молоке напрямую связано с обеспеченностью этим витамином кормящей женщины. Дополнительный прием витамина D повышает его уровень в грудном молоке.

Источниками витамина D являются: рыбий жир (около 400–1000 МЕ в чайной ложке витамина D₃), лосось свежий дикий (около 600–1000 МЕ/100 г витамина D₃), лосось свежий аквакультура (около 100–250 МЕ/100 г витаминов D₃, D₂), лосось консервированный (около 300–600 МЕ/100 г витамина D₃), сардины консервированные (около 300 МЕ/100 г витамина D₃), макрель консервированная (около 250 МЕ/100 г витамина D₃), тунец консервированный (около 236 МЕ/100 г витамина D₃), грибы шиитакэ свежие (около 100 МЕ/100 г витамина D₂), желток яичный (около 20 МЕ на желток витаминов D₃, D₂).

Содержание витамина D₃ в обогащенных продуктах:

- Обогащенное молоко – 100 МЕ/230 г витамина D₃.
- Обогащенный апельсиновый сок – 100 МЕ/230 г витамина D₃.
- Детская молочная смесь – 100 МЕ/230 г витамина D₃.
- Обогащенные йогурты – 100 МЕ/230 г витамина D₃.
- Обогащенное масло – 56 МЕ/100 г витамина D₃.
- Обогащенный маргарин – 429 МЕ/100 г витамина D₃.
- Обогащенный сыр – 100 МЕ/85 г (обычно) витамина D₃.
- Обогащенные злаки для завтрака – около 100 МЕ на порцию витамина D₃.

Витамин D и акушерские осложнения

Многочисленные исследования доказали ассоциацию между 25(OH)D-статусом при беременности и различными акушерскими осложнениями, включая гестационную артериальную гипертензию и преэклампсию (ПЭ), гестационный сахарный диабет (ГСД), а также срок и способ родоразрешения. Однако интерпретация и сравнение этих исследований ограничены различиями в дизайне исследований, сроках беременности, на которых были взяты пробы крови на определение 25(OH)D, начиная с I триместра до родов. Исследования показали, что уровень кальция в крови матери может быть важным в этиологии ПЭ, поскольку добавление в ежедневный рацион кальция может снизить риск развития ПЭ, особенно у женщин с низким потреблением данного вещества. Это привело к повышенному интересу ученых в изучении роли кальцитропных гормонов, включая витамин D, в развитии ПЭ [8]. Кроме того, исследования с участием людей продемонстрировали связь между витамином D и развитием эндотелиальной дисфункции. На сегодняшний день установлено, что витамин D играет определенную роль в регулировании проводимости и резистентности кровеносных сосудов [9]. Добавление профилактических доз витамина D во время беременности показало, что добавка влияла на транскрипцию гена уровня матричной РНК ангиогенных

факторов (таких как эндотелиальный фактор роста) в плаценте человека [10].

Как и в случае ПЭ, есть исследования о наличии противоречивых результатов в отношении уровня 25(OH)D и риска развития ГСД. Существуют данные, указывающие на влияние уровня витамина D в крови беременной на нарушение толерантности к глюкозе, β -клеточной функции и секреции инсулина [11]. Данные трех опубликованных метаанализов показали, что беременные с ГСД имели значительно более низкое среднее значение 25(OH)D, чем нормогликемические женщины, со средней разницей в 25(OH)D от 3,9 до 7,4 нмоль/л. Кроме того, эти метаанализы показали, что риск развития ГСД был увеличен на 40–60% у женщин с дефицитом витамина D [12–14].

Возрастает интерес к роли уровня витамина D в крови беременной на способ и сроки родоразрешения посредством влияния на силу тазовых мышц. В результатах нескольких исследований, которые оценивали уровень 25(OH)D на ранних сроках беременности (во время скрининга в 12 нед) или при родах, сообщалось о повышенном риске кесарева сечения у женщин с дефицитом 25(OH)D, тогда как другие исследования, измеряющие 25(OH)D в I триместре, продемонстрировали отсутствие повышенного риска [15, 16]. При сравнении акушерских исходов при исследованиях беременных, получающих ежедневно до 4000 и 400 МЕ, показано, что родоразрешение путем операции кесарева сечения было значительно ниже в группе с высокой дозой витамина D. Однако N.Harvey и соавт. (6 обсервационных исследований), L.De-Regil и соавт. (2 исследования) и D.Roth и соавт. (16 исследований) не нашли достоверных подтверждений связи использования добавок витамина D и снижения количества операций кесарева сечения [17–19].

Неонатальная гипокальциемия

Симптоматическая неонатальная гипокальциемия является одним из осложнений для плода, наиболее тесно связанным с уровнем материнского витамина D. Данная патология зачастую встречается среди этнических и культурных групп, подвергающихся наибольшему риску. Большинство исследований, в которых использовались еженедельное или ежемесячное пероральное добавление высокой дозы витамина D, сообщало о стабильно высоком уровне кальция в пуповинной крови, тогда как исследования с использованием ежедневного приема профилактической дозы витамина D в домашних условиях не принесли результатов [20].

Тем не менее в трех исследованиях профилактическая добавка витамина D беременным уменьшала заболеваемость симптоматической гипокальциемией у их новорожденных [21, 22].

Поскольку данные для измеримых биохимических изменений гомеостаза кальция с антенатальным добавлением витамина D являются спорными, клинический результат снижения симптоматической гипокальциемии, возможно, более важен, более последователен и оправдывает обычное использование антенатального дополнения витамина D.

Заключение

Дефицитные состояния способствуют патологическому течению беременности и родов, неблагоприятно влияют на формирование плаценты, передачу через нее микронутриентов от матери к ребенку, повышают риск развития дефицитных состояний у ребенка, нарушений ранней неонатальной адаптации и формирования отклонений в состоянии здоровья детей на этапе постнатального онтогенеза.

Наше понимание роли витамина D во время беременности и его влияния на здоровье матери и потомства значительно улучшилось за последнее десятилетие, хотя предстоит еще много работы. Министерство здравоохранения Великобритании в настоящее время рекомендует регулярное антенатальное введение витамина D с 400 МЕ холекальциферола ежедневно на протяжении всей беременности для всех женщин, независимо от этнической принадлежности и других факторов риска. Имеются веские доказательства того, что добавка важна в снижении риска

неонатальной гипокальциемии и повышении уровня неонатального 25(OH)D. Имеются данные, свидетельствующие о том, что определенные материнские характеристики, включая генетические факторы, влияют на реакцию беременной на дополнительное введение витамина D.

Важное значение имеет также предотвращение токсичности витамина D путем его чрезмерного употребления, которая может нанести вред.

Токсические эффекты могут возникать выше порога 125 нмоль/л и следует рекомендовать избегать потребление витамина D более 4000 МЕ/сут.

Обнаружение рецепторов к витамину D в большинстве органов и тканей и наблюдение, что многие гены могут прямо или косвенно регулироваться 1,25-дигидроксихолекальциферолом – 1,25(OH)₂D обосновывает пользу витамина D для адекватного функционирования разных органов и систем.

Последние наблюдения показывают, что 1,25(OH)₂D может иметь эпигенетическое влияние. Дефицит витамина D у обоих родителей может неблагоприятно влиять на исход беременности и предрасположенность к развитию заболеваний во взрослой жизни и даже в следующем поколении.

Литература/References

1. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Influence of maternal, fetal and child nutrition on the development of chronic disease in later life. London: The Stationery Office, 2011.
2. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Nutrition in pregnancy. Scientific Advisory Committee Opinion Paper 18. September 2010. Available from: <http://www.rcog.org.uk/>
3. Scientific Advisory Committee on Nutrition: Vitamin D and Health. London: The Stationery Office, 2016.
4. Arundel P, Ahmed SF, Allgrove J et al. British Paediatric and Adolescent Bone Group's position statement on vitamin D deficiency. *Br Med J* 2012; 345: e8182.
5. Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36 (Suppl. 1): 9S–19S. DOI: 10.1177/0148607111430189
6. Urashima M, Segawa T, Okazaki M et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (5): 1255–60. DOI: 10.3945/ajcn.2009.29094
7. Pulver AE, McGrath JA, Liang KY et al. An indirect test of the new mutation hypothesis associating advanced paternal age with the etiology of schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 124B (1): 6–9.
8. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: Cd001059.
9. Al Mbeid I, Patel R, Murrow J et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 18692.
10. Schulz EV, Cruze L, Wei W et al. Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 273–9.
11. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517–22.
12. Asemi Z, Hasbemi T, Karamali M et al. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1425–32.
13. Magbbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F et al. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 27–32.
14. Lacroix M, Battista MC, Doyon M et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2014.
15. Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. *Nutrients* 2012; 4: 319–30.
16. Zhou J, Su L, Liu M et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr* 2014.
17. Harvey N, Holroyd C, Ntani G et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1–190.
18. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016.
19. Roth DE, Leung M, Mesfin E et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomized trials. *Br Med J* 2017; 359: j5237.
20. Grant CC, Stewart AW, Scragg R et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics* 2013.
21. Marya RK, Rathee S, Lata V et al. Effects of vitamin D supplementation in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1981; 12: 155–61.
22. Hasbemi Z, Saloojee F, Zabir Mirdamadi S et al. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomized clinical trial. *Br J Nutr* 2013; 110: 1611–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ломова Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. акушерского отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: n_lomova@oparina4.ru
Карапетян Тамара Эдуардовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. акушерского отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: t_karapetyan@oparina4.ru
Долгополова Елена Леонидовна – клин. ординатор ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: dolgopolova93@mail.ru
Мальбахова Екатерина Тимуровна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог, репродуктолог Клиники «Мать и дитя» Савеловская. E-mail: malbachova78@mail.ru