

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



GYNECOLOGY

THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

2019 | TOM VOL. 21 | № 4

20
лет

журналу



MEDIAMEDICA

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

ISSN 2079-5696 (Print)
ISSN 2079-5831 (Online)

gynecology.orscience.ru

2019 | том 21 | №4

«Гинекология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере акушерства, гинекологии и женского здоровья.

Год основания журнала – 1999.

Главный редактор журнала:

Прилепская Вера Николаевна,

д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Ответственный секретарь:

Куземин Андрей Александрович,

к. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- **Серов Владимир Николаевич,**
академик РАН, д. м. н., профессор, Общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов», Москва, Россия
- **Савельева Галина Михайловна,**
академик РАН, д. м. н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия
- **Сухих Геннадий Тихонович,**
академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия
- **Вихляева Екатерина Михайловна,**
чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Россия
- **Мельниченко Галина Афанасьевна,**
академик РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

- **Козаченко Владимир Павлович,**
д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия
- **Краснопольский Владислав Иванович,**
академик РАН, д. м. н., профессор, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Россия
- **Пестрикова Татьяна Юрьевна,**
д. м. н., профессор, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия
- **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна,**
д. м. н., профессор, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия
- **Иоханнес Битцер,**
д-р медицины, профессор, Больница Университета Базеля, кафедра акушерства и гинекологии, Базель, Швейцария
- **Давид Серфати,**
д-р медицины, профессор, Госпиталь Сен-Луи, Париж, Франция
- **Джорджи Бартфай,**
д-р медицины, профессор, Университет Сегеда, Сегед, Венгрия
- **Андреа Дженазани,**
д-р медицины, профессор, Пизанский университет, кафедра клинической и экспериментальной медицины, Пиза, Италия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961 от 18 декабря 2015 г.
Периодичность: 6 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ИП Берлин А.В.

Адрес издателя:

125239, Москва, 6-й Матроса Железняка, 33/1

Адрес типографии:

107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Общий тираж: 15 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 29572.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. orscience.ru

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055,
Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научный редактор:

Д.В. Волкова

Литературные редакторы-

корректоры:

М.Э. Витвицкая, О.В. Мелентьева

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054,
Россия, Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес:

127055, Москва, а/я 37

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению
и развитию: Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми
клиентами: Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджер по рекламе:

С.Ю. Шульгина

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)



объединённая
редакция



The "Gynecology" is a peer reviewed Journal that since 1999 has served the interests of gynecologists, endocrinologists and all other professionals in gynecology and women's health by providing on bi-monthly basis clinical information and practical recommendations to various aspects in the field of women's health.

The Journal welcomes papers both from researcher and clinical gynecologist, endocrinologist and pharmacologist from all around the globe to deliver up-to-date and authoritative coverage of leading research and clinical practice relevant to specialists in CIS and other countries.

Editor-in-Chief:

Vera N. Prilepskaya,

M.D., Ph.D., Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Managing Editor:

Andrey A. Kuzemin,

M.D., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

• **Vladimir N. Serov,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Moscow, Russia

• **Galina M. Savelyeva,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

• **Gennadiy T. Sukhikh,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

• **Ekaterina M. Vikhliayeva,**

M.D. Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

• **Galina A. Melnichenko,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Endocrinology Research Centre, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

• **Vladimir P. Kozachenko,**

M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

• **Vladislav I. Krasnopolsky,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

• **Tatyana Yu. Pestrikova,**

M.D., Ph.D., Professor, The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

• **Tatiana E. Belokrinitskaya,**

M.D., Ph.D., Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

• **Johannes Bitzer,**

M.D., Ph.D., Professor, Universitätsspital Basel, Department of Obstetrics and Gynecology, Basel, Switzerland

• **David Serfaty,**

M.D., Ph.D., Professor, Hospital Saint-Louis, Paris, France

• **Georgy Bartfai,**

M.D., Ph.D., Professor, University of Szeged, Szeged, Hungary

• **Andrea Genazzani,**

M.D., Ph.D., Professor, Università di Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa, Italy

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Registration number: ПИ №ФС77-63961.

Publication frequency: 6 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: IP Berlin A.V.

Publisher address: 33/1 Matrova Zhelezniaka blvd, Moscow, Russia

Printing House: 21 Elektrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 15 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.
All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hmp.ru

Medical Director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editor:

Darya V. Volkova

Literary editor-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya,
Olga V. Melenteva

Design and layout:

Sergey L. Sirotin

MMA "MediaMedica"

Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address:

P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development Adviser:

Tatiana L. Skorobogat

Key account Manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services Director:

Natalia M. Surova

Advertising services Manager:

Svetlana J. Shulgina

Subscription: subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)



объединённая
редакция



MEDIAMEDICA

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

- Место соматотропного гормона при овариальной стимуляции
в программах вспомогательных репродуктивных технологий
А.Ю. Романов, А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина, Е.А. Калинина 6

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Особенности цитокинового профиля семенной плазмы
и наступление беременности при проведении программы
вспомогательных репродуктивных технологий
Т.В. Донцова, А.А. Бабаян, М.А. Николаева, А.С. Арефьева,
Е.А. Калинина, Л.В. Кречетова 9

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Дифференциальная диагностика различных форм функциональной
гипоталамической аменореи
Д.В. Гусев, С.Ю. Кузнецов, Т.Ю. Иванец, Г.Е. Чернуха 14

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Эффективность адъювантной антигестагенной терапии
после консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста
Я.А. Лебедева, И.И. Коваленко, О.Л. Молчанов, Д.В. Байбуз,
Н.В. Куликова 19

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- Опыт консервативного лечения пролапса гениталий
с помощью урогинекологических пессариев
Г.Ю. Ярин, И.А. Вильгельми, Е.В. Люфт 24

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

- Поздний репродуктивный возраст и современные технологии 27

ОБЗОР

- Производственные факторы и репродуктивное здоровье:
каузация и оценка профессиональных рисков
С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, И.А. Агаркова, Ю.В. Тезиков,
И.С. Липатов 32

CONTENT

REVIEW

- The role of the growth hormone in assisted reproductive technologies cycles
Andrey Yu. Romanov, Anastasiya G. Syrkasheva, Nataliya V. Dolgushina,
Elena A. Kalinina 6

ORIGINAL ARTICLE

- Features of seminal plasma cytokine profile and an occurrence of pregnancy
when carrying out a program of assisted reproductive technologies
Tatiana V. Dontsova, Alina A. Babayan, Marina A. Nikolaeva,
Alla S. Arefieva, Elena A. Kalinina, Lyubov V. Krechetova 9

ORIGINAL ARTICLE

- Differential diagnosis of various forms of functional hypothalamic amenorrhea
Dmitry V. Gusev, Sergey Yu. Kuznetsov, Tatyana Yu. Ivanets,
Galina E. Chernukha 14

ORIGINAL ARTICLE

- Evaluation of the effectiveness of adjuvant anti-progestogen therapy after
conservative myomectomy in women of reproductive age
Yanina A. Lebedeva, Inna I. Kovalenko, Oleg L. Molchanov,
Dmitrii V. Baibuz, Natalia V. Kulikova 19

ORIGINAL ARTICLE

- Experience of conservative treatment of genital prolapse
with urogynecological pessaries
Gennadiy Yu. Yarin, Inna A. Vilgelm, Evgeny V. Luft 24

CONFERENCE PROCEEDINGS

- Late reproductive age and modern technology 27

REVIEW

- Workplace factors and reproductive health: causation and occupational
risks assessment
Sergey A. Babanov, Leonid A. Strizhakov, Irina A. Agarkova,
Yuriy V. Tezиков, Igor S. Lipatov 32

Место соматотропного гормона при овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий

А.Ю. Романов[✉], А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина, Е.А. Калинина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]romanov1553@yandex.ru

Аннотация

Проведен анализ данных, имеющихся в современной литературе, о применении соматотропного гормона (СТГ) при овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Рутинное использование СТГ при овариальной стимуляции у пациенток с нормальным исходным уровнем данного гормона не повышает частоту наступления беременности и рождения ребенка в программах ВРТ. Также никаких преимуществ применения СТГ не выявлено для пациенток с синдромом поликистозных яичников, несмотря на отмеченное в исследовании увеличение уровней инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови пациенток. Основное внимание исследователей в данной области направлено на изучение применения СТГ у пациенток с бедным овариальным ответом. Согласно результатам метаанализа, проведенного X.-L. Li и соавт. (2017 г.), применение СТГ при овариальной стимуляции пациенток с бедным овариальным ответом позволяет добиться повышения числа полученных ооцитов, числа зрелых (МП) ооцитов, снижения частоты отмены переноса эмбриона и не влияет на частоту оплодотворения. Частота наступления беременности и частота живорождения значимо выше в группе применения СТГ в 1,65 (95% доверительный интервал 1,23–2,22) и 1,73 раза (95% доверительный интервал 1,25–2,40) соответственно. Таким образом, целесообразно использовать СТГ при овариальной стимуляции у пациенток с бедным овариальным ответом, поскольку это позволяет повысить частоту живорождения в программах ВРТ почти в 2 раза. Тем не менее дальнейшие исследования должны быть направлены на определение оптимальной дозировки препарата и оценку безопасности его применения в программах ВРТ с изучением отдаленных исходов.

Ключевые слова: бесплодие, соматотропный гормон, бедный овариальный ответ, овариальная стимуляция, соматотропный гормон, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

Для цитирования: Романов А.Ю., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Калинина Е.А. Место соматотропного гормона при овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2019; 21 (4): 6–8. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190526

Review

The role of the growth hormone in assisted reproductive technologies cycles

Andrey Yu. Romanov[✉], Anastasiya G. Syrkasheva, Nataliya V. Dolgushina, Elena A. Kalinina

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

[✉]romanov1553@yandex.ru

Abstract

The paper analyzes the literature data on the use of the growth hormone (GH) in ovarian stimulation in assisted reproductive technologies (ART). Routine use of GH in ovarian stimulation in patients with a normal GH level does not increase pregnancy and childbirth rates in ART. Also, no benefits of using GH have been identified for patients with polycystic ovary syndrome, despite the increase in insulin and IGF-1 blood levels. The main research focus is to study the use of GH in patients with poor ovarian response. According to the meta-analysis conducted by X.-L. Li et al. (2017), GH in ovarian stimulation of poor ovarian responders increases the number of received oocytes, mature oocytes number, reduces the embryo transfer cancellation rate and does not affect the fertilization rate. The pregnancy and live birth rates are significantly higher in the group of GH use – by 1.65 (95% CI 1.23–2.22) and 1.73 (95% CI 1.25–2.40) times, respectively. Thus, it is advisable to use GH in ovarian stimulation in poor ovarian responders, since it allows to increase live birth rate in ART. However, further studies should determine the optimal GH dose and assess its safety in ART programs.

Key words: infertility, growth hormone, ovarian reserve, ovarian stimulation, reproductive techniques, assisted reproductive technologies.

For citation: Romanov A.Yu., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Kalinina E.A. The role of the growth hormone in assisted reproductive technologies cycles. Gynecology. 2019; 21 (4): 6–8. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190526

Введение

Проведен анализ данных, имеющихся в современной литературе, о применении соматотропного гормона (СТГ) при овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Поиск источников первичной информации проводили в базах PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary. Использовали ключевые слова: growth hormone, GH, IVF, in vitro fertilization.

Гормон роста, или СТГ, вырабатывается в передней доле гипофиза под действием соматотропина и обладает выраженным анаболическим действием. Кроме того, увеличение продукции СТГ происходит под действием грелина и эстрогенов, а соматостатин, напротив, ведет к снижению выработки СТГ.

СТГ применяется достаточно давно в качестве вспомогательного компонента схем овариальной стимуляции, проводимой в программах ВРТ [1, 2]. Преимущественно цель его использования заключается в повышении рекрутирования и активации роста фолликулов, что может являться как пря-

мым действием СТГ, так и опосредованным – через повышение локального (фолликулярного) и общего уровней инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [3–5]. Предпосылками к использованию СТГ послужил ряд особенностей состава фолликулярной жидкости пациенток в программах ВРТ. Так, по данным С. Mendoza и соавт. (2002 г.), концентрации СТГ и ИФР-1 в фолликулярной жидкости ассоциированы с наступлением клинической беременности [6]. Кроме того, показана положительная связь между уровнем данных факторов и ответом на овариальную стимуляцию [7], а также частотой оплодотворения ооцитов и морфологией эмбрионов [8]. С другой стороны, в исследовании В. Tarlatzis и соавт. (1993 г.) получены противоположные данные – уровень СТГ в фолликулярной жидкости был значимо ниже у пациенток с наступившей беременностью [9].

Рутинное применение СТГ в программах ВРТ

Применение СТГ связано с достаточно большим количеством клинических вопросов. Неоднозначны дозировки

препарата, а также схемы стимуляции, в которых его стоит использовать. Отсутствуют четкие показания для применения СТГ в программах овариальной стимуляции [3]. Обсуждается вопрос применения СТГ у пациенток позднего репродуктивного возраста [10, 11], пациенток со сниженным овариальным резервом [12, 13] или повторными неудачами имплантации [14]. В ряде исследований изучено использование СТГ в данных подгруппах пациенток, однако число пациенток, включенных в исследование, было невелико [15, 16].

Рутинное использование СТГ при овариальной стимуляции у пациенток с нормальным исходным уровнем данного гормона не повышает частоту наступления беременности и рождения ребенка в программах ВРТ [15]. Также никаких преимуществ применения СТГ не выявлено для пациенток с синдромом поликистозных яичников, несмотря на выявленное в исследовании увеличение уровней инсулина и ИФР-1 в сыворотке крови пациенток [17].

Основное внимание исследователей в данной области направлено на изучение применения СТГ у пациенток с бедным овариальным ответом [18–21]. Откладывание планирования семьи на более поздний возраст, увеличение распространенности ожирения, доли оперативных вмешательств на яичниках и органах малого таза привели к повышению числа пациенток с бедным овариальным ответом в программах ВРТ [20, 22–25]. Применение СТГ при овариальной стимуляции приводит к значительному повышению уровней СТГ и ИФР-1 в сыворотке крови и фолликулярной жидкости пациенток, что лежит в основе патогенетического обоснования возможности применения препаратов данной группы у пациенток с бедным овариальным ответом [26].

Применение СТГ у пациенток с бедным ответом

Согласно метаанализу, проведенному Y. Jevé и соавт. (2016 г.), в литературе можно найти 10 стратегий преодоления бедного овариального ответа [27]. Наиболее изучаемым методом является применение антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (17 исследований, 1696 пациенток). В метаанализе не выявлено повышения эффективности программ ВРТ при использовании препаратов данной группы (в сравнении с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона) [27]. Применение лютеинизирующего гормона также оказалось неэффективным (8 исследований, 847 пациенток). На третьем месте стоит применение СТГ (7 исследований, 251 пациентка). Применение СТГ повышает частоту наступления беременности в 2,13 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,06 – 4,28), частоту живорождения – в 2,96 раза (95% ДИ 1,17–7,52). Вторым эффективным методом лечения пациенток с бедным овариальным ответом является применение при стимуляции суперовуляции тестостерона (3 исследования, 225 пациенток), что повышает частоту наступления беременности в 2,18 раза (95% ДИ 1,16–5,04), частоту живорождения – в 2,18 раза (95% ДИ 1,01–4,68). Применение ингибиторов ароматазы (4 исследования, 223 пациентки) и дигидроэпиандростерона (3 исследования, 57 пациенток) при овариальной стимуляции не повышает эффективность программ ВРТ у пациенток с бедным овариальным ответом [27].

Более подробно вопрос применения СТГ при бедном или субоптимальном овариальном ответе рассмотрен в последнем метаанализе X.-L. Li и соавт. (2017 г.) [20]. Согласно результатам метаанализа, применение СТГ при овариальной стимуляции позволяет добиться повышения количества полученных ооцитов (стандартизованная разность средних – СТС 1,09; 95% ДИ 0,54 – 1,64), числа зрелых (МII) ооцитов (СТС 1,48; 95% ДИ 0,84–2,13) и не влияет на частоту оплодотворения (относительный риск – ОР 0,99, 95% ДИ 0,85–1,15). Частота отмены переноса эмбриона в полость матки была значимо ниже в группе применения СТГ (ОР 0,65, 95% ДИ 0,45–0,94). Частота наступления беременности и частота живорождения значимо выше в группе

применения СТГ в 1,65 (95% ДИ 1,23–2,22) и 1,73 раза (95% ДИ 1,25–2,40) соответственно [20]. Затем отдельно проанализированы исходы программ ВРТ в зависимости от типа применения СТГ в протоколах овариальной стимуляции. В 1-й группе пациенток (7 исследований) СТГ назначался вместе с гонадотропинами в дозировке от 4 до 12 МЕ/сут. Во 2-й группе (3 исследования) СТГ назначался в посттрансферном периоде в дозировке от 4 до 24 МЕ однократно [20]. В 1-й группе применение СТГ оказалось эффективным, частота наступления беременности была выше в 1,76 раза (95% ДИ 1,25–2,48), частота живорождения – в 1,91 раза (95% ДИ 1,29–2,83). Во 2-й группе пациенток применение СТГ не приводило к повышению частоты наступления беременности (ОР 1,37, 95% ДИ 0,76–2,47), оценка частоты живорождения не проведена ни в одном из 3 исследований [28–30]. Небольшое число пациенток, включенных в метаанализ, не позволяет сделать однозначный вывод о целесообразности клинического применения данного способа использования СТГ при бедном овариальном ответе. Из 7 исследований, в которых приведена информация о наличии (отсутствии) побочных эффектов, только в одном исследовании сообщается о развитии слабовыраженных отеков у 2 пациенток, получавших СТГ [20]. Это может быть связано с задержкой жидкости в организме под действием СТГ [31, 32].

Заключение

Почему же СТГ недостаточно часто применяется у самой сложной категории пациентов? Именно этим вопросом задаются D. Meldrum и соавт. (2018 г.) [21]. Отчасти это может быть связано с тем, что у СТГ отсутствует одобрение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для применения в программах ВРТ [3]. Другой причиной может быть достаточно высокая стоимость препарата. Тем не менее, учитывая данные последнего метаанализа [20], применение СТГ у пациенток с бедным овариальным ответом во время стимуляции суперовуляции является клинико-экономически эффективной стратегией [21].

Таким образом, целесообразно использовать СТГ при овариальной стимуляции у пациенток с бедным овариальным ответом, поскольку это позволяет повысить частоту живорождения в программах ВРТ почти в 2 раза. Тем не менее дальнейшие исследования должны быть направлены на определение оптимальной дозировки препарата и оценку безопасности его применения в программах ВРТ с изучением отдаленных исходов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Homburg R, Eshel A, Abdalla HI, Jacobs HS. Growth hormone facilitates ovulation induction by gonadotrophins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 29 (1): 113–7.
2. Owen EJ, West C, Mason BA, Jacobs HS. Co-treatment with growth hormone of sub-optimal responders in IVF-ET. *Hum Reprod* 1991; 6 (4): 524–8.
3. Hart RJ, Rombauts L, Norman RJ. Growth hormone in IVF cycles: any hope? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29 (3): 119–25.
4. Menezo YJR, Nicollet B, Rollet J, Hazout A. Pregnancy and delivery after in vitro maturation of naked ICSI-GV oocytes with GH and transfer of a frozen thawed blastocyst: case report. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23 (1): 47–9.
5. Bachelot A, Monget P, Imbert-Bolloré P et al. Growth hormone is required for ovarian follicular growth. *Endocrinology* 2002; 143 (10): 4104–12.
6. Mendoza C, Ruiz-Requena E, Ortega E et al. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum Reprod* 2002; 17 (4): 1017–22.
7. Oosterhuis GJ, Vermes I, Lambalk CB et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations in fluid from human stimulated follicles. *Hum Reprod* 1998; 13 (2): 285–9.

8. Mendoza C, Cremades N, Ruiz-Requena E et al. Relationship between fertilization results after intracytoplasmic sperm injection, and intrafollicular steroid, pituitary hormone and cytokine concentrations. *Hum Reprod* 1999; 14 (3): 628–35.
9. Tarlatzis BC, Pazaitou K, Bili H et al. Growth hormone, oestradiol, progesterone and testosterone concentrations in follicular fluid after ovarian stimulation with various regimes for assisted reproduction. *Hum Reprod* 1993; 8 (10): 1612–6.
10. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum Reprod* 2005; 20 (9): 2536–41.
11. Regan SLP, Knight PG, Yovich JL et al. Growth hormone during in vitro fertilization in older women modulates the density of receptors in granulosa cells, with improved pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2018; 110 (7): 1298–310.
12. Bassiouny YA, Dakhly DMR, Bayoumi YA, Hashish NM. Does the addition of growth hormone to the in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection antagonist protocol improve outcomes in poor responders? A randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2016; 105 (3): 697–702.
13. Bayoumi YA, Dakhly DMR, Bassiouny YA, Hashish NM. Addition of growth hormone to the microflare stimulation protocol among women with poor ovarian response. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 (3): 305–8.
14. Chen Y, Liu F, Nong Y et al. Clinical efficacy and mechanism of growth hormone action in patients experiencing repeat implantation failure. *Can J Physiol Pharmacol* 2018; 96 (9): 929–32.
15. Younis JS, Simon A, Koren R et al. The effect of growth hormone supplementation on in vitro fertilization outcome: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Fertil Steril* 1992; 58 (3): 575–80.
16. Bergh C, Hillensjö T, Wikland M et al. Adjuvant growth hormone treatment during in vitro fertilization: a randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 1994; 62 (1): 113–20.
17. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. Adjuvant growth hormone for induction of ovulation with gonadotrophin-releasing hormone agonist and gonadotrophins in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Hum Reprod* 1995; 10 (10): 2550–3.
18. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K et al. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15 (6): 613–22.
19. Kyrö D, Kolibianakis EM, Venetis CA et al. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 91 (3): 749–66.
20. Li X-L, Wang L, Lv F et al. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (12): e6443.
21. Meldrum DR, Quaas AM, Su HI. Why is growth hormone underutilized for our most difficult IVF couples? *Fertil Steril* 2018; 110 (7): 1261–2.
22. Papathanasiou A, Searle BJ, King NMA, Bhattacharya S. Trends in “poor responder” research: lessons learned from RCTs in assisted conception. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (3): 306–19.
23. Сыркашева А.Г., Ильина Е.О., Долгушина Н.В. Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста: причины, тактика ведения, перспективы использования преимплантационного генетического скрининга (обзор литературы). *Гинекология*. 2016; 18 (3): 40–3. [Syrykashva A.G., Ilina E.O., Dolgushina N.V. Infertility in women of advanced age: etiology, management, application of preimplantation genetic screening. *Gynecology*. 2016; 18 (3): 40–3 (in Russian).]
24. Ванян Р.Э., Долгушина Н.В. Клинико-анамнестические факторы риска развития «бедного» овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Гинекология*. 2014; 16 (5): 73–7. [Vanyan R.E., Dolgushina N.V. Risk factors of poor ovarian response in IVF practice. *Gynecology*. 2014; 16 (5): 73–7 (in Russian).]
25. 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., Syrykashva A.G., Dolgushina N.V. Effectiveness of programs of auxiliary reproductive technologies in patients of late reproductive age. *Gynecology*. 2018; 20 (1): 109–12. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.109-112 (in Russian).]
26. Huang ZH, Baxter RC, Hughes SM et al. Supplementary growth hormone treatment of women with poor ovarian response to exogenous gonadotrophins: changes in serum and follicular fluid insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3). *Hum Reprod* 1993; 8 (6): 850–7.
27. Jeve YB, Bhandari HM. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Reprod Sci* 2016; 9 (2): 70–81.
28. Guan Q, Ma H, Wang Y, Zhang F. Effects of co-administration of growth hormone (GH) and aspirin to women during in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) cycles. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007; 13 (9): 798–800.
29. Kucuk T, Kozinoglu H, Kaba A. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: a prospective, randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25 (4): 123–7.
30. Eftekhari M, Afatoonian A, Mohammadian F, Eftekhari T. Adjuvant growth hormone therapy in antagonist protocol in poor responders undergoing assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287 (5): 1017–21.
31. Møller J, Nielsen S, Hansen TK. Growth hormone and fluid retention. *Horm Res* 1999; 51 (Suppl. 3): 116–20.
32. Kokshoorn NE, Biermasz NR, Roelfsema F et al. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2011; 164 (5): 657–65.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Романов Андрей Юрьевич – аспирант, специалист отд. наукометрии департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: romanov1553@yandex.ru

Сыркашева Анастасия Григорьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд.-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: anast.syrkasheva@gmail.com

Долгушина Наталья Витальевна – д-р мед. наук, доц., зам. дир. – рук. департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, рук. отд.-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_kalinina@oparina4.ru

Andrey Yu. Romanov – Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: romanov1553@yandex.ru

Anastasiya G. Syrykashva – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: anast.syrkasheva@gmail.com

Nataliya V. Dolgushina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Elena A. Kalinina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.09.2019

Особенности цитокинового профиля семенной плазмы и наступление беременности при проведении программы вспомогательных репродуктивных технологий

Т.В. Донцова[✉], А.А. Бабаян, М.А. Николаева, А.С. Арефьева, Е.А. Калинина, Л.В. Кречетова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]dr.dontsova@gmail.com

Аннотация

Цель. Оценить эффективность программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с учетом особенностей цитокинового профиля семенной плазмы (СП), поступающей в репродуктивные пути женщин при половых контактах.

Материалы и методы. В проспективном исследовании приняли участие 33 супружеские пары, обратившиеся для лечения бесплодия путем экстракорпорального оплодотворения/ИКСИ (ICSI – IntraCytoplasmic Sperm Injection). Пациентам был рекомендован режим половой жизни без ограничения контактов во время лечения, последний половой акт – за 3 дня до предполагаемой трансвагинальной пункции (ТВП). Определение уровня цитокинов [трансформирующий фактор роста $\beta 1$, интерферон (ИФН)- γ , интерлейкин (ИЛ)-33, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23, ИЛ-10, фактор некроза опухоли α , ИЛ-18, ИЛ-17A, ИФН- α , ИЛ-12p, монокитарный хемотаксический протеин-1] в образцах СП партнеров, полученных в день ТВП, было проведено с помощью мультиплексного анализа с использованием наборов LegendPlex (BioLegend, США).

Результаты. При сравнении цитокинового профиля СП между группами с ненаступившей ($n=25$) и наступившей беременностью ($n=8$) было выявлено повышенное содержание ИЛ-18 и пониженное содержание ИЛ-10 в СП в группе с наступившей беременностью ($p=0,017$ и $p=0,01$ соответственно). Для оценки клинической значимости содержания цитокинов в СП использовалось построение характеристических кривых (Receiver Operating Characteristics – ROC). Установлено, что наибольшую диагностическую значимость имеет определение концентрации ИЛ-18 в СП (площадь под кривой составила $0,792 \pm 0,107$, чувствительность теста – 62,5%, специфичность – 95,24% при пороговом значении концентрации более 210,43 пг/мл). Частота наступления беременности при концентрации ИЛ-18 выше пороговой составляла 83,3%, в то время как при пониженной концентрации ИЛ-18 наступление беременности наблюдалось лишь у 13,0% женщин.

Заключение. Повышенный уровень ИЛ-18 и пониженный уровень ИЛ-10 в СП партнеров пациенток с разрешенной половой жизнью во время лечения бесплодия с помощью ВРТ являются благоприятными факторами для наступления беременности.

Ключевые слова: семенная плазма, интерлейкин-10, интерлейкин-18, исходы вспомогательных репродуктивных технологий.

Для цитирования: Донцова Т.В., Бабаян А.А., Николаева М.А. и др. Особенности цитокинового профиля семенной плазмы и наступление беременности при проведении программы вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2019; 21 (4): 9–13. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190233

Original Article

Features of seminal plasma cytokine profile and an occurrence of pregnancy when carrying out a program of assisted reproductive technologies

Tatiana V. Dontsova[✉], Alina A. Babayan, Marina A. Nikolaeva, Alla S. Arefieva, Elena A. Kalinina, Lyubov V. Krechetova
Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
[✉]dr.dontsova@gmail.com

Abstract

Aim. To assess an effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) program given characteristics of the cytokine profile of seminal plasma (SP) entering the female reproductive tract during sexual intercourse.

Materials and methods. 33 married couples who applied for a treatment of infertility by means of in vitro fertilization /ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) were included in the prospective study. Patients were recommended to have sexual intercourse with no restrictions during treatment and to have the last sexual intercourse 3 days before an intended transvaginal puncture (ITP). Testing of cytokines (transforming growth factor (TGF)- $\beta 1$, interferon (IFN)- γ , interleukin (IL)-33, IL-6, IL-8, IL-23, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-18, IL-17A, IFN- α , IL-12, monocyte chemoattractant protein-1) levels in samples of partners' SP obtained on the day having ITP were carried out using multiplex analysis with LegendPlex kits (BioLegend, USA).

Results. When comparing a cytokine profile of SP in couples who did not become pregnant ($n=25$) and couples who become pregnant ($n=8$) increased IL-18 and reduced IL-10 levels ($p=0.017$ and $p=0.01$ respectively) were revealed in the group which got pregnant. To assess a clinical relevance of cytokine content in SP ROC (Receiver Operating Characteristics) curve was used. It was established that determining of IL-18 concentration in SP has the greatest diagnostic significance (the area under a curve was 0.792 ± 0.107 , test sensitivity – 62.5%, test specificity – 95.24% at threshold concentration >210.43 pg/ml). Incidence of pregnancy at IL-18 concentration above threshold levels was 83.3% while at lower concentrations of IL-18 pregnancy occurred only in 13.0% of women.

Conclusion. Elevated IL-18 levels and decreased IL-10 levels in SP of female patients' partners who don't have restriction of sexual life when treating infertility with ART are favorable factors for a pregnancy to occur.

Key words: seminal plasma, interleukin-10, interleukin-18, outcomes of assisted reproductive technologies.

For citation: Dontsova T.V., Babayan A.A., Nikolaeva M.A. et al. Features of seminal plasma cytokine profile and an occurrence of pregnancy when carrying out a program of assisted reproductive technologies. Gynecology. 2019; 21 (4): 9–13. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190233

В настоящее время с появлением успешных методов лечения бесплодия и развитием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) существенно возросла необходимость внедрения новых методов диа-

гностики, мониторинга лечения и прогноза исходов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1].

Повышение результативности ВРТ невозможно без изучения механизмов регуляции имплантации [2].

Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с ненаступившей беременностью (1-я группа) и наступившей беременностью (2-я группа) Clinical and medical history characteristics of non-pregnant (group 1) and pregnant (group 2) patients			
Параметры	Небеременные (1-я группа)	Беременные (2-я группа)	Значимость различий (p)
Возраст, лет	30,7±4,2	33,3±2,5	0,06
Возраст мужа, лет	32,6±3,4	33,5±4,5	0,63
Индекс массы тела, кг/м ²	22,8±3,4	23,5±3	0,66
Продолжительность бесплодия, лет	5,1±2,8	3,9±2,2	0,26
Регулярность половой жизни, число раз в неделю	2,4±1,1	2,5±0,5	0,84
ФСГ, МЕ/л	7,3±2,2	7,9±1,0	0,32
ЛГ, МЕ/л	6,3±2,6	4,8±2,1	0,16
АМГ, нг/мл	3,3±2,3	5,2±3,6	0,22
Количество полученных ооцитов*	8 (2–15)	11,5 (5–14)	0,24
Суммарная доза препарата, МЕ	1601,7±773,8	1856,3±1107,2	0,58
Длительность стимуляции, дни	8,6±0,9	9,5±1,9	0,29

Примечание. Данные представлены как средние ± стандартное отклонение, t-тест. *Данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Манна-Уитни. Различия между группами статистически недостоверны (p>0,05).
*Data are presented as medians with interquartile range, Mann-Whitney test. Differences between groups are not statistically significant (p>0.05).

В последние несколько лет появились данные, что взаимодействие женского репродуктивного тракта с семенной плазмой (СП) – этап, необходимый не только для оплодотворения и имплантации, но и для полноценного протекания беременности [3].

В естественных условиях оплодотворению у человека предшествует половой акт, завершающийся эякуляцией, в результате которой в половые пути женщины поступает полный объем эякулята мужчины, содержащий как сперматозоиды и иные клеточные компоненты, так и бесклеточную фракцию – СП. Известно, что СП богата протеинами и содержит компоненты, способствующие поддержанию жизнеспособности сперматозоидов [4].

Долгое время СП рассматривалась как транспортная среда, обеспечивающая возможность прохождения сперматозоидов через слизистый барьер цервикального канала и их выживания во «враждебной» среде женских половых путей [5]. Многочисленные исследования влияния СП на разные аспекты репродукции человека и животных показали, что СП взаимодействует с эндометрием, участвуя в формировании оптимального иммунного ответа материнского организма, необходимого для обеспечения локальной иммунорегуляции и иммунной толерантности, что способствует успеху имплантации [6].

При попадании СП в репродуктивный тракт женщины активируются биологические процессы, способствующие зачатию и дальнейшему развитию беременности. СП содержит ряд сигнальных факторов, включая гормоны и цитокины, при этом в исследованиях на животных моделях показано, что нарушения их функции оказывают отрицательное влияние на раннее эмбриональное развитие и в перспективе – на здоровье потомства [7]. Следует отметить, что сохранение данной сигнальной роли СП у разных видов животных при всем различии участвующих в молекулярных процессах белков указывает на существенное биологическое значение СП в репродуктивной сфере [8]. Тем не менее наличие или отсутствие контакта СП с половыми путями женщины, вероятно, влияет на дальнейшее течение беременности и последующее здоровье плода.

Оценка контакта женских половых путей с СП как возможного основополагающего фактора успеха ЭКО привела к неоднократным попыткам зарубежных специалистов использовать введение СП в половые пути пациенток во время программы ЭКО с целью повышения эффективности лечения. Однако как имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии аппликации СП в день трансвагинальной пункции (ТВП) яйцников, так и влияние половых контактов на результативность программы ЭКО носят весьма противоречивый характер [9]. Необходимо отметить, что среди этих работ не учитывалось содержание биологически активных молекул СП, включая цитокины и

ростовые факторы, которые могут определять эффекты СП на репродуктивную функцию женщин.

Наиболее значимой иммунорегуляторной молекулой СП считается трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$). Результаты экспериментальных исследований подтверждают, что ТФР- $\beta 1$ является ключевым фактором формирования иммунной толерантности матери к антигенам плода, влияя на уровень Т-регуляторных клеток (Трег-клеток) [10].

В последнее время появились предположения, что СП содержит целый ряд цитокинов, избыточное содержание которых может нарушать процессы имплантации и препятствовать развитию беременности [11].

СП содержит провоспалительные [интерферон (ИФН)- γ , интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , ИЛ-1 β , ИЛ-18] и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10) цитокины, при этом возможность их влияния на эффективность программы ВРТ до сих пор не рассматривалась [12, 13].

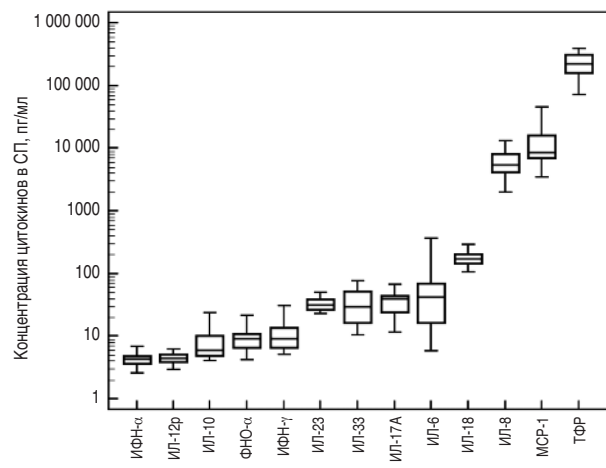
Важным этапом изучения влияния цитокинов СП на успех программы ВРТ стала недавно выполненная в ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» работа (М. Nikolaeva и соавт., 2016), основное внимание которой было уделено возможной роли провоспалительного цитокина ИЛ-18, члена семейства цитокинов ИЛ-1, в неудачах имплантации у человека [14]. В исследовании использовался протокол ЭКО, дополненный интравагинальной аппликацией СП, но остается вопрос, может ли цитокиновый профиль СП, поступающей в половые пути женщины при половых контактах, также влиять на эффективность лечения.

В связи с этим представлялось своевременным и перспективным провести исследование, целью которого явилась оценка эффективности программы ВРТ с учетом особенностей содержания цитокинов в СП, поступающей в репродуктивные пути женщин при половых контактах.

Материалы и методы

В проспективном исследовании приняли участие 33 супружеские пары, обратившиеся для лечения бесплодия путем ВРТ, с отсутствием противопоказаний к протоколу ЭКО/ИКСИ (ICSI – IntraCytoplasmic Sperm Injection). Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова». Перед началом исследования все пациенты подписали информированное согласие. Критериями включения явились: трубный фактор бесплодия, возраст не старше 38 лет, не более 2 неудачных программ ЭКО/ИКСИ в анамнезе, сохраненный овариальный резерв, нормальное анатомическое строение матки, регулярная половая жизнь. Критериями исключения явились использование донорских гамет или суррогатного материнства, аномалии строения внутренних половых органов, выраженная патозооспермия, отягощенный соматический анамнез.

Рис. 1. Цитокиновый профиль СП партнеров пациенток, включенных в исследование.
Fig. 1. The cytokine profile in the SP partners of the patients included in the study.



Перед включением в протокол ЭКО все женщины были обследованы согласно Приказу Минздрава России от 30.08.12 №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и показаниях к их применению».

Стимуляция функции яичников проводилась с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) или комбинированного препарата рФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ) и назначением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Триггер овуляции вводился при наличии лидирующих фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера использовали препарат хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в дозе 8000–10 000 МЕ или агонист ГнРГ в дозе 0,2 мг. ТВП яичников осуществлялась через 36 ч после введения триггера овуляции под общим наркозом и ультразвуковым контролем.

На старте программы ЭКО уточняли регулярность половой жизни супружеских пар и рекомендовали половой режим без ограничения контактов во время лечения, последний половой акт – за 3 дня до предполагаемой ТВП. Оценивались параметры разведенной спермограммы и клеточного состава эякулята в день ТВП.

Оплодотворение ооцитов осуществлялось методом ЭКО – 24,2% (8/33) и ИКСИ – 75,8% (25/33). Морфологическую оценку эмбрионов проводили на 5-е сутки после ТВП согласно классификации D. Gardner и соавт. [15]. К эмбрионам отличного качества относились blastocysts IV–V класса с внутриклеточной массой и трофобластом категории А. Осуществлялся селективный перенос 1 эмбриона на 5-е сутки развития, оставшиеся эмбрионы подвергались либо витрификации, либо утилизации в соответствии с критериями криоконсервации. Ведение посттрансферного периода проводилось согласно принятым в клинической практике протоколам: поддержка лютеиновой фазы в течение 14 дней. Для диагностики беременности всем пациенткам рекомендовали анализ крови на β-субъединицу ХГЧ (β-ХГЧ) на 14-й день после переноса эмбриона в полость матки. При наличии подъема уровня β-ХГЧ через 14 дней после переноса эмбриона в полость матки регистрировали биохимическую беременность. На 21-й день после переноса эмбриона выполнялось ультразвуковое исследование для подтверждения клинической маточной беременности, визуализации плодного яйца в полости матки.

Содержание ТФР-β1 и цитокинов (ИФН-γ, ИЛ-33, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23, ИЛ-10, ФНО-α, ИЛ-18, ИЛ-17A, ИФН-α, ИЛ-12p, моноцитарный хемотаксический протеин-1 – MCP-1) оценивали в образцах СП, полученных в день ТВП, с помощью специальных наборов для определения концентрации цитокинов – LegendPlex Multi-Analyte Flow Assay Kits, Human-Free Active/Total TGF-β1 Assay and Human Inflammation Panel

(13-plex), в соответствии с инструкциями изготовителя (BioLegend, США).

Образцы СП сначала размораживали, далее при тестировании ТФР-β1 проводили кислотную активацию образцов в соответствии с инструкцией производителя. Для анализа содержания ТФР-β1 и всех остальных цитокинов проводили разведение СП в 1:300 и 1:4 соответственно. Количественные измерения концентраций цитокинов проводили с помощью проточного цитофлуориметра FACS Calibur (Becton Dickinson, USA) с использованием программы Cell-Quest.

Калибровочные кривые для данных цитокинов были получены с использованием стандартных образцов, представленных в наборах. Концентрации цитокинов в каждом образце были вычислены путем обработки данных, полученных с проточного цитофлуориметра с помощью специального программного обеспечения LegendPlex v.8.0., предоставленного фирмой-производителем вместе с наборами (BioLegend, США).

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Medcalc. Статистический анализ проводился с применением t-теста и теста Манна–Уитни для сравнения средних величин. Метод логистической регрессии с расчетом площади под кривой (AUC – Area Under the Curve) использовался при расчете скорректированного отношения шансов для контроля множественных конфаундеров. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

В ходе проведенного исследования у 33 женщин средняя продолжительность бесплодия составила $4,79 \pm 2,71$ года. Средний возраст пациенток $31,3 \pm 4,0$ года, а их партнеров – $32,82 \pm 3,71$ года. Средний индекс массы тела у обследованных женщин составил $22,98 \pm 3,36$ кг/м². Среднее количество полученных ооцитов в ходе лечения – $8,67 \pm 3,73$. Всего беременность наступила в 8 случаях из 33, что составило 24,2% – как частота имплантации, так и наступление клинической беременности. По факту наступления беременности – успешности проведенного лечения были сформированы две группы. Статистических различий по возрасту пациенток, возрасту партнеров, индексу массы тела, продолжительности бесплодия, базальному уровню гормонов ФСГ, ЛГ, антимюллерова гормона (АМГ), регулярности половой жизни, длительности стимуляции и суммарной дозе препарата не выявлено (см. таблицу).

Также не было статистических различий по данным спермограммы по следующим параметрам: объем, концентрация сперматозоидов, прогрессивная подвижность, число морфологически нормальных сперматозоидов (данные не приводятся). Концентрация лейкоцитов в эякуляте составила в 1-й группе 0,44 (0–1,7) млн/мл, во 2-й группе 0,43 (0,1–6,2). Данные представлены как медианы с интерквартильным размахом, тест Манна–Уитни. Различия между группами статистически незначительны ($p > 0,05$). Определение уровня цитокинов (ТФР-β1, ИФН-γ, ИЛ-33, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23, ИЛ-10, ФНО-α, ИЛ-18, ИЛ-17A, ИФН-α, ИЛ-12p, MCP-1) в образцах СП партнера было проведено у всех женщин, включенных в исследование (рис. 1).

Результаты оценки содержания цитокинов свидетельствуют о значительном варьировании концентрации цитокинов в СП, различающейся более чем на 6 порядков. Так, выявлены минимальные концентрации цитокинов ИФН-α и ИЛ-12p, медианные значения которых составили 4,3 и 4,4 пг/мл соответственно (см. рис. 1). Максимальная концентрация, составившая 221,5 нг/мл, выявлена для ТФР-β1, что согласуется с результатами многочисленных исследований и подтверждает, что СП является наиболее богатой ТФР-β биологической жидкостью человеческого организма. ТФР-β, вероятно, является основным стимулятором посткоитального воспалительного ответа и инициатором процесса иммунной толерантности к спермальным антигенам, играя важную роль в подготовке иммунной системы женщины к имплантации [16].

Различий в содержании цитокинов ТФР- β 1, ИФН- γ , ИЛ-33, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23, ФНО- α , ИЛ-17А, ИФН- α , ИЛ-12р, МСР-1 в СП в группах с ненаступившей (1-я группа) и наступившей беременностью (2-я группа) выявлено не было ($p>0,05$). У пациенток 1-й группы выявлено снижение содержания ИЛ-18 по сравнению с пациентками 2-й группы ($p=0,017$) – медиана составила 157,95 пг/мл (72,85–248,01) и 225,71 пг/мл (138,28–330,63) соответственно. У пациенток 1-й группы выявлено повышение содержания ИЛ-10 по сравнению с пациентками 2-й группы ($p=0,01$) – медиана составила 6,57 пг/мл (4,09–23,65) и 4,98 пг/мл (4,36–5,68) соответственно (рис. 2).

Для оценки клинической значимости определения уровня исследованных цитокинов в СП полового партнера с целью прогнозирования исходов программы ЭКО/ИКСИ нами был проведен анализ полученных результатов с помощью построения характеристических кривых (Receiver Operating Characteristics – ROC); рис. 3.

Прогностическая значимость показателя ИЛ-10 была достаточно высокой: площадь под кривой составила $0,757 \pm 0,109$, чувствительность теста – 87,50%, специфичность – 71,43% при значении показателей 5,68 пг/мл и меньше; положительная и отрицательная прогностическая значимость – 53,8 и 93,8%. Прогностическая значимость показателя ИЛ-18 также была достаточно высокой: площадь под кривой составила $0,792 \pm 0,107$, чувствительность теста – 62,5%, специфичность – 95,24% при значении показателей более 210,43 пг/мл; положительная и отрицательная прогностическая значимость – 83,3 и 87,0%. Таким образом, частота наступления беременности при повышенной концентрации ИЛ-18 (параметра, обладающего наибольшей диагностической значимостью) составляет 83,3%, в то время как при пониженной концентрации ИЛ-18 наступление беременности наблюдается лишь у 13,0% женщин.

Обсуждение

Ранее было продемонстрировано, что половая жизнь в перитрансферный период при проведении программы ЭКО/ИКСИ благоприятно влияет на результаты лечения [17]. В исследовании А. Aflatoonian и соавт. были показаны противоположные результаты. Полученные авторами данные продемонстрировали отсутствие статистически значимой разницы в частоте наступления беременности у пациенток, ведущих активную половую жизнь за 12 ч до переноса эмбриона, и женщин, которым рекомендовалось воздержание [18].

Также было показано, что высокая концентрация ИЛ-18 приводит к резкому снижению вероятности наступления беременности в программе ЭКО, дополненной интравагинальным введением СП. При введении СП с низким содержанием ИЛ-18 наступление беременности наблюдалось в 61,2% случаев, а при высоком содержании – в 9,1% [14]. Однако оставалось неясным, связаны ли положительный и отрицательный эффекты с аппликацией СП в день ТВП или выявленная зависимость наступления беременности от уровня цитокинов в СП сохранится и при поступлении СП при естественных половых контактах в цикле ЭКО.

Мы предполагали, что отмена введения СП с высоким уровнем ИЛ-18 может нейтрализовать негативный эффект воздействия СП на имплантацию, и частота наступления беременности составит при этом 30–40%. Но оказалось, что в группе пациентов без искусственной аппликации наблюдалось существенное увеличение частоты наступления беременности, составившей 83,3%, что превышает средние значения частоты наступления беременности в отделении ЭКО.

ИЛ-18 является провоспалительным цитокином, принадлежащим к семейству ИЛ-1. Этот цитокин первоначально был идентифицирован как ИФН- γ , индуцирующий фактор, благодаря своей способности индуцировать продукцию этого цитокина Т-клетками. В то же время ИФН- γ ингибирует проведение внутриклеточных сигналов, обусловленных связыванием ТФР- β 1 с поверхностными рецепторами [16]. Эти данные свидетельствуют об антагонистических свойствах цитокинов ТФР- β и ИЛ-18 в иммунной регуляции.

Рис. 2. Содержание ИЛ-18 и ИЛ-10 в СП партнеров пациенток с отсутствием беременности и беременностью после программы ВРТ.
Fig. 2. The IL-18 and IL-10 levels in the SP partners of patients with no pregnancy and pregnancy after the ART program.

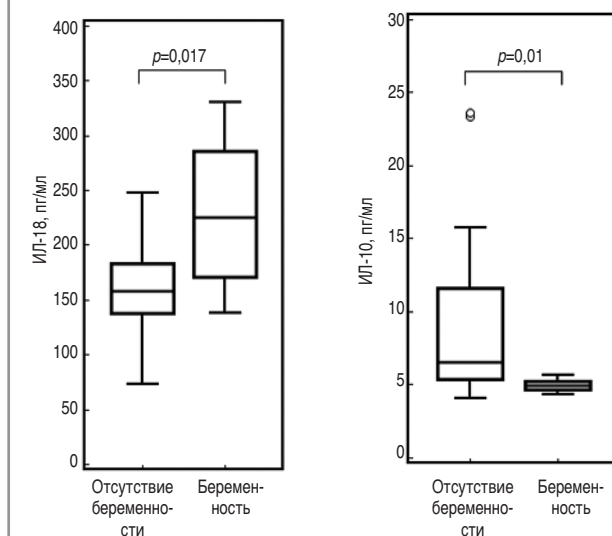
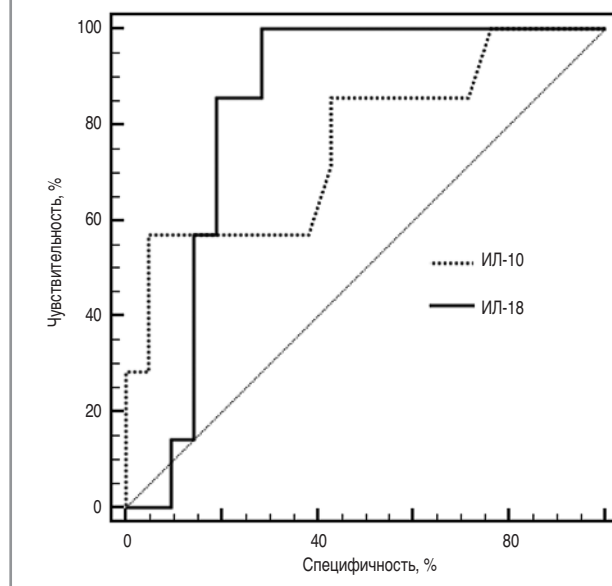


Рис. 3. ROC-кривые содержания ИЛ-18 и ИЛ-10 (пг/мл) в эякуляте для прогнозирования успеха лечения методом ВРТ.
Fig. 3. ROC-curves of the IL-18 and IL-10 levels (pg/ml) in the ejaculate to predict the success of treatment with ART.



Установлено, что концентрация ИЛ-18 может быть увеличена в СП при урогенитальных инфекциях [19]. Однако воспалительные заболевания репродуктивного тракта как у мужчин, так и у женщин являлись критериями исключения в нашей работе. Также не было выявлено различий в содержании лейкоцитов в СП в двух группах пациентов. Таким образом, повышение содержания ИЛ-18 не связано с воспалительными изменениями эякулята, повышением общего числа лейкоцитов в образце спермы.

Ранее было показано наличие ИЛ-18 в эндометрии человека и фето-материнском пространстве при беременности у человека и мышей. Вероятно, тонкая регуляция экспрессии ИЛ-18 крайне важна для нормальной имплантации и ремоделирования децидуальной ткани на ранних сроках беременности. Однако избыточное содержание ИЛ-18 в полости матки в день забора яйцеклеток связано с низким уровнем имплантации [20]. До сих пор вероятность зависимости содержания ИЛ-18 в полости матки от концентрации этого цитокина в СП не обсуждалась.

Полученные данные позволяют предположить, что аппликация СП с повышенным содержанием ИЛ-18 в день ТВП может приводить к избыточной концентрации ИЛ-18 в полости матки в день подсадки эмбриона и препятствовать имплантации, в то же время постепенное уменьшение концентрации ИЛ-18, поступившего при сексуальных контактах, может обеспечивать оптимальную рецептивность эндометрия.

При относительно низком содержании ИЛ-18 наблюдалось резкое снижение частоты наступления беременности – до 13%, в то же время при аппликации СП у 61,2% пациентов этой группы наступала беременность. Таким образом, персонифицированный режим контакта с СП в цикле ЭКО, зависящий от цитокинового профиля СП, может существенно повысить эффективность программы ЭКО.

ИЛ-10 является цитокином с плейотропным действием на многие иммунные клетки. Например, ИЛ-10 модулирует функцию антигенпрезентирующих клеток путем ингибирования фагоцитоза, подавления экспрессии главного комплекса гистосовместимости и костимулирующих молекул и уменьшения продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов [21]. Кроме того, ИЛ-10 напрямую ингибирует дифференцировку Th-клеток и поддерживает подавляющую активность Treg-клеток. Предполагается, что секреция ИЛ-10 трофобластом может влиять на экспрессию молекул I класса HLA в зоне плодово-материнского взаимодействия, что снижает уровень иммунного ответа и таким образом защищает плод от отторжения [22].

При контакте семенной жидкости с эпителием женщины имеет место масштабная активация многочисленных путей экспрессии генов, которая может привести к выработке антиспермальных антител и провоспалительных цитокинов. Большинство из свыше 700 генов, экспрессия которых в ткани экзоцервикса изменяется после полового контакта, участвует в процессах презентации провоспалительных антигенов, а также экспрессии цитокинов и хемокинов, участвующих в рекрутировании и активации таких клеток иммунной системы, как Т-лимфоциты, дендритные клетки и макрофаги. Индуцируемые семенной жидкостью изменения экспрессии генов и наблюдаемый ответ на клеточном уровне известны как лейкоцитарная реакция [23].

Поэтому повышение концентрации ИЛ-10, обладающего мощным противовоспалительным эффектом, может блокировать посткоитальную реакцию, нарушая тем самым иммунорегуляцию процесса имплантации.

Полученные нами данные подтверждают, что воздействие СП на исход программы ЭКО может реализовываться не только при применении аппликации СП в день ТВП, но и при поступлении СП в репродуктивный тракт женщины при предшествующих сексуальных отношениях с биологическим отцом в цикле ЭКО. Полученные нами ранее данные [24], а также результаты, представленные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что влияние СП на эффек-

тивность ЭКО определяется как режимом контактов с СП, так и уровнем цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-18 в СП.

Дальнейшая научно-исследовательская работа репродуктивных биологов, иммунологов, эндокринологов и акушеров-гинекологов, специализирующихся в области репродуктивной медицины, не может не принимать во внимание возможный потенциал СП как одного из факторов, способствующих достижению необходимого баланса между регуляцией и дисрегуляцией эндометриальной функции, тем самым позволяя повысить частоту имплантации в циклах ВРТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Literature/References

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012; 9 (12): e1001356.
2. Fox C, Morin S, Jeong JW et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril* 2016; 105 (4): 873–84.
3. Schjenken JE, Robertson SA. Seminal fluid and immune adaptation for pregnancy – comparative biology in mammalian species. *Reprod Domest Anim* 2014; 49 (Suppl. 3): 27–36.
4. Juyena N, Stelletta C. Seminal Plasma: An Essential Attribute to Spermatogenesis. *J Androl* 2012; 33: 536–51.
5. Robertson SA, Guerin LR, Bromfield JJ et al. Seminal fluid drives expansion of the CD4⁺CD25⁺ T regulatory cell pool and induces tolerance to paternal alloantigens in mice. *Biol Reprod* 2009; 80: 1036–45.
6. Robertson SA, Sharkey DJ. Seminal fluid and fertility in women. *Fertil Steril* 2016; 106 (3): 511–9.
7. Politch JA, Tucker L, Bowman FP, Anderson DJ. Concentrations and significance of cytokines and other immunologic factors in semen of healthy fertile men. *Hum Reprod* 2007; 22: 2928–35.
8. McGraw LA, Suarez SS, Wolfner MF. On a matter of seminal importance. *Bioessays* 2015; 37: 142–7.
9. Wolff M, Rösner S, Germeyer A et al. Intrauterine instillation of diluted seminal plasma at oocyte pick-up does not increase the IVF pregnancy rate: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Hum Reprod* 2013; 28: 3247–52.
10. Tremellen KP et al. The effect of intercourse on pregnancy rates during assisted human reproduction. *Hum Reprod* 2000; 15: 2653–8.
11. Meuleman T, Snaatjes G, van Beelen E et al. The immunomodulating effect of seminal plasma on T cells. *J Reprod Immunol* 2015; 110: 109–16.
12. Akira S. The role of IL-18 in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2000; 12 (1): 59–63.
13. Anderson DJ, Politch JA. Role of seminal plasma in human female reproductive failure: immunomodulation, inflammation, and infections. *Adv Exp Med Biol* 2015; 868: 159–69.
14. Nikolaeva MA, Babayan AA, Stepanova EO et al. The relationship of seminal transforming growth factor- β and IL-18 with reproductive success in women exposed to seminal plasma during IVF/ICSI treatment. *J Reprod Immunol* 2016; 117: 45–51.
15. Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11 (3): 307–11.
16. Sharkey DJ, Macpherson AM, Tremellen KP et al. TGF- β mediates proinflammatory seminal fluid signaling in human cervical epithelial cells. *J Immunol* 2012; 189: 1024–35.
17. Tremellen KP et al. The effect of intercourse on pregnancy rates during assisted human reproduction. *Hum Reprod* 2000; 15: 2653–8.
18. Abbas A, Ghandi S, Tabibnejad N. The Effect of Intercourse around Embryo Transfer on Pregnancy Rate in Assisted Reproductive Technology Cycles. *Int J Fertil Steril* 2009; 2 (4): 169–72.
19. Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli Y et al. Increased IL-18 levels in seminal plasma of infertile men with genital tract infections. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55 (6): 428–33.
20. Lédée-Bataille N et al. Detectable levels of interleukin-18 in uterine luminal secretions at oocyte retrieval predict failure of the embryo transfer. *Hum Reprod* 2004; 19: 968–73.
21. Qiyang W, Rutz S, Crellin NK et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 71–109.
22. Moreau P, Adrian-Cabestre F, Menier C et al. IL-10 selectively includes HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *Int Immunol* 1999; 11 (5): 803–11.
23. Sharkey DJ, Schjenken JE, Mottershead DG et al. Seminal fluid factors regulate activin A and follistatin synthesis in female cervical epithelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 417: 178–90.
24. Nikolaeva MA, Babayan AA, Stepanova EO et al. The link between cytokine IL-18, female circulating regulatory T cells, and IVF/ICSI success. *Reprod Sci* 2018. Oct 16: 1933719118804404.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Донцова Татьяна Владимировна – аспирант, отд-ние вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dr.dontsova@gmail.com

Бабаян Алина Анатольевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, отд-ние вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: alinababayan@yandex.ru

Николаева Марина Аркадьевна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: nikolaeva_ma@mail.ru

Арефьева Алла Сергеевна – науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_arefeva@oparina4.ru

Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, доц., рук. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_kalinina@oparina4.ru

Кречетова Любовь Валентиновна – канд. мед. наук, зав. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: l_krechetova@oparina4.ru

Tatiana V. Dontsova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dr.dontsova@gmail.com

Alina A. Babayan – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: alinababayan@yandex.ru

Marina A. Nikolaeva – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: nikolaeva_ma@mail.ru

Alla S. Arefieva – Research Officer, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_arefeva@oparina4.ru

Elena A. Kalinina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_kalinina@oparina4.ru

Iyubov V. Krechetova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l_krechetova@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.09.2019

Дифференциальная диагностика различных форм функциональной гипоталамической аменореи

Д.В. Гусев[✉], С.Ю. Кузнецов, Т.Ю. Иванец, Г.Е. Чернуха

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]doctor.dgusev@gmail.com

Аннотация

Цель. Разработка дифференциально-диагностических критериев функциональной гипоталамической аменореи (ФГА), возникающей на фоне стресса и энергетического дефицита, на основе сравнительного анализа клиничко-лабораторных данных и результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Материалы и методы. Проведены клиничко-лабораторные обследования 56 пациенток с ФГА, связанной со стрессовыми событиями (1-я группа), и 64 пациенток с ФГА на фоне расстройств пищевого поведения (2-я группа), включающие оценку содержания жировой ткани, определение уровня лептина, индекса жировой ткани и дифференциального индекса.

Результаты. Пациентки 2-й группы отличались более выраженным дефицитом содержания жировой ткани и уровня лептина в сравнении с больными 1-й группы. Наиболее информативным показателем в дифференциальной диагностике различных форм ФГА оказался дифференциальный индекс [AUC=0,907 (0,84–0,97)], его пороговое значение составило 21,4, наименее информативным – индекс массы тела [AUC=0,78 (0,71–0,87)].

Заключение. Дифференциальный индекс можно рассматривать как информативный дифференциально-диагностический критерий различных форм ФГА.

Ключевые слова: энергетический баланс, аменорея, лептин, жировая ткань, функциональная гипоталамическая аменорея.

Для цитирования: Гусев Д.В., Кузнецов С.Ю., Иванец Т.Ю., Чернуха Г.Е. Дифференциальная диагностика различных форм функциональной гипоталамической аменореи. Гинекология. 2019; 21 (4): 14–18. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190525

Original Article

Differential diagnosis of various forms of functional hypothalamic amenorrhea

Dmitry V. Gusev[✉], Sergey Yu. Kuznetsov, Tatyana Yu. Ivanets, Galina E. Chernukha

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

[✉]doctor.dgusev@gmail.com

Abstract

Aim. To investigate the usefulness of differential diagnostic criteria of functional hypothalamic amenorrhea (FHA) related to energy deficiency and stress.

Materials and methods. There were provided clinical and laboratory examination of 56 patients with FHA associated with stressful events (group 1) and 64 patients with FHA on the background of eating disorders (group 2), including assessment of adipose tissue, determination of leptin level, adipose tissue index and differential index.

Results. Patients of group 2 were distinguished by a more significant deficiency of body mass index, total body fat, and leptin levels in comparison with patients of group 1. The differential index [AUC=0.907 (0.84–0.97)] turned out to be the most informative indicator in the differential diagnosis of various forms of FHA, its threshold value was 21.4, the least informative – body mass index [AUC=0.78 (0.71–0.87)].

Conclusion. The differential index can be considered as an informative differential diagnostic criterion for various forms of FHA.

Key words: energy balance, amenorrhea, leptin, body fat, functional hypothalamic amenorrhea.

For citation: Gusev D.V., Kuznetsov S.Yu., Ivanets T.Yu., Chernukha G.E. Differential diagnosis of various forms of functional hypothalamic amenorrhea. Gynecology. 2019; 21 (4): 14–18. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190525

Введение

Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) – это обратимое патологическое состояние, связанное с нарушением нейромедиаторных сигнальных путей и дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, возникающей на фоне психических стрессов или хронического энергетического дефицита [1, 2]. В настоящее время рассматриваются две основные формы ФГА: аменорея на фоне острого или хронического стресса и аменорея, вызванная энергетическим дефицитом, наиболее часто возникающим в результате расстройств пищевого поведения. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и селективных норадренергических нейронных сетей головного мозга, ассоциированная с усилением секреции кортиколиберина и аденокортикотропного гормона, рассматривается в качестве одного из ведущих звеньев медиаторного ответа на стресс [3, 4]. Результатом этой активации является подавление экспрессии кинспептина в KND-нейронах аркуатного ядра гипоталамуса с последующим угнетением секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и гонадотропинов, преимущественно лютеинизирующего гормона (ЛГ) [5].

Другим механизмом угнетения репродуктивной системы может быть состояние энергетического дефицита, возникающее в результате снижения уровня гормона жировой ткани – лептина. Это также приводит к подавлению активности кинспептинергической системы за счет снижения

экспрессии гена KISS и запуска патофизиологического каскада развития ФГА.

Согласно данным зарубежных исследований, введение рекомбинантного лептина улучшает функцию яичников и щитовидной железы без изменения уровня кортизола [6]. Уровень лептина отражает не только энергию, накопленную в жировой ткани, но и резкие изменения в потреблении калорий, в связи с этим он может быть информативным показателем для диагностики ограничительных типов расстройств приема пищи [7].

В развитии ФГА могут играть роль и другие эндокринные нарушения, в частности снижение продукции трийодтиронина (T_3) на фоне нормального уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [4]. Полагают, что одним из механизмов нарушения обратной связи тиреоидной оси является повышенная продукция глюкокортикоидов, подавляющих активность периферической 5'-деиодиназы [8].

В диагностике ФГА, возникающей на фоне стресса или расстройств пищевого поведения, данные анамнеза не всегда объективны, как и ответы пациенток на психологические тесты. В связи с этим дифференциальная диагностика этих форм ФГА представляет значительные сложности. Вместе с тем выявление ведущего патогенетического фактора развития ФГА представляется важным с терапевтической точки зрения, поскольку определяет персонализированный подход к выбору лечебных мероприятий. Более

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациенток с различными формами ФГА
Table 1. Clinical and medical history of female patients with various forms of FHA

Параметр	1-я группа (n=56)	2-я группа (n=64)	p
Возраст, лет	26,2±5,73	25,1±5,14	0,131
Масса тела, кг	57,53±8,3	50,6±4,11	<0,001*
Рост, см	165,51±5,56	166,77±6,20	0,412
ИМТ, кг/м ²	21,65±3,59	18,01±1,54	<0,001*
Возраст нарушения менструального цикла, лет	25,29±6,45	19,54±7,55	0,023*
Длительность аменореи, годы	3,84±2,61	3,05±1,82	0,431
Исходная масса тела, кг	59,62±6,76	59,59±8,89	0,866
Минимальная масса тела, кг	51,79±5,44	48,49±6,11	0,024*
Время снижения массы тела, мес	10,41±7,21	10,01±6,87	0,544
Скорость потери массы тела, кг/мес	2,14±1,97	2,57±1,64	0,313
Скорость потери массы тела, %/мес	3,6±3,29	4,27±3,5	0,323
Потерянная масса тела, %	11,88±5,44	17,07±8,9	0,002*
Fat Mass, кг	17,57±5,0	15,27±6,9	<0,001*
Total Body Fat, %	31,189±5,49	21,16±5,97	<0,001*
A/G (Android Fat/Gynoid Fat)	0,77±0,18	0,56±0,14	<0,001*
Trunk/Total Fat	0,46±0,03	0,41±0,03	<0,001*
Legs/Total Fat	0,41±0,3	0,44±0,4	0,007*
Arms + Legs/Total Fat	1,07±0,13	1,3±0,21	0,001*
Индекс жировой ткани	11,58±3,21	7,66±2,2	<0,001*

Здесь и далее в табл. 2: *статистически значимый результат.
Hereinafter in the table. 2: *statistically significant difference.

того, для выявления ведущего фактора формирования ФГА необходима высокоспециализированная психиатрическая оценка, которая не всегда возможна в рутинной клинической практике. Поэтому разработка объективных методов дифференциальной диагностики ФГА на фоне стресса и энергетического дефицита представляется актуальной задачей. Учитывая, что хронический энергетический дефицит может приводить к снижению содержания жировой ткани, для дифференциальной диагностики различных форм ФГА могут быть перспективными использование двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) как одной из наиболее точных методик исследования состава тела, а также определение уровня лептина как показателя энергетического обмена.

Цель исследования – разработка возможных дифференциально-диагностических критериев ФГА, возникающей на фоне стресса и энергетического дефицита, на основе сравнительного анализа клинко-лабораторных данных и результатов DEXA.

Материалы и методы

Обследованы 120 пациенток с ФГА в возрасте от 18 до 39 лет (средний возраст 25,75±4,16 года). Диагноз ФГА устанавливался на основании клинко-анамнестических данных (отсутствие менструаций более 6 мес на фоне ранее регулярного менструального цикла), результатов гормонального обследования и отсутствия органических нарушений гипоталамо-гипофизарной области по данным магнитно-резонансной томографии.

На основании результатов психиатрического консультирования пациентки были разделены на 2 группы: 1-я группа – 56 пациенток с ФГА, связанной со стрессовыми событиями; 2-я группа – 64 пациентки с ФГА на фоне расстройств пищевого поведения.

Нарушение менструального цикла по типу олигоменореи с менархе наблюдалось у 16 (28,6%) больных 1-й группы и у 13 (20,3%) пациенток 2-й группы. Ранее по поводу ФГА 24 (43%) пациентки 1-й группы и 30 (47%) больных 2-й группы принимали заместительную гормональную терапию, 15 (27%) и 12 (19%) пациенток 1 и 2-й групп полу-

чали комбинированные оральные контрацептивы без стимулирующего эффекта на отмену гормонотерапии.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле ИМТ = масса тела (кг) / рост (м²). Степень дефицита массы тела определяли по критериям Всемирной организации здравоохранения:

- дефицит 1-й степени – ИМТ 17,00–18,49 кг/м²;
- дефицит 2-й степени – ИМТ 16,00–16,99 кг/м²;
- дефицит 3-й степени – ИМТ <16 кг/м²;
- нормальный диапазон – ИМТ 18,50–24,99 кг/м².

Для дифференциальной диагностики с другими эндокринопатиями проводили исследование гормонального профиля (ЛГ, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, эстрадиол, антимюллеровский гормон, общий тестостерон, половые стероиды связывающий глобулин, пролактин, ТТГ, свободный тироксин – Т₄, кортизол, лептин) иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США). «Композиционный» состав тела оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии по программе «Total Body Tissue Quantitation» на денситометре Prodigy (Lunar, США). Согласно результатам ранее проведенного исследования наиболее информативным показателем содержания жировой ткани является Total Body Fat. Его значение менее 30% свидетельствует о дефиците жировой ткани [9].

Помимо этого проводилась оценка ряда расчетных показателей [10]:

- индекс жировой ткани = содержание жировой ткани (%) ÷ рост (м²);
- дифференциальный индекс (ДИ) = концентрация лептина (нг/мл) ÷ содержание жировой ткани (%) ÷ рост (м²).

Для статистического анализа материала использовалась программа SPSS Statistics (IBM, версия 21). Все данные представлены как средние (mean) ± стандартное отклонение (SD). Сравнение проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни, метод Спирмена был использован для выявления корреляций. Оценка диагностической значимости исследуемых показателей оценивалась по результатам ROC-анализа. Статистически значимыми считали результаты при достижении уровня ошибки $p < 0,05$.

Таблица 2. Характеристика гормонального профиля пациенток с ФГА
Table 2. Characteristics of the hormonal profile of female patients with FHA

Параметр	1-я группа (n=56)	2-я группа (n=64)	p
Антимюллеровский гормон, нг/мл	6,08±4,34	7,5±4,71	0,086
ФСГ, мМЕд/мл	4,8±2,25	5,45±2,56	0,289
ЛГ, мМЕд/мл	2,37±2,25	2,7±2,51	0,432
ЛГ/ФСГ	0,518±0,54	0,48±0,44	0,978
Эстрадиол, пмоль/л	85,8±57,49	71,59±58,41	0,102
Пролактин, мЕд/л	159,7±80,1	196,3±91,12	0,014*
ТТГ, мЕд/л	1,66±1,12	1,23±0,7	0,021*
T ₄ свободный, пмоль/л	12,0±2,75	8,07±4,45	0,029*
Кортизол, нмоль/л	376,2±126,92	471,7±231,21	0,468
Тестостерон общий, нмоль/л	1,052±0,58	0,98±0,74	0,265
Половые стероиды связывающий глобулин, нмоль/л	67,23±20,65	65,35±27,5	0,646
Лептин, нг/мл	6,8±2,11	1,86±2,18	<0,001*
ДИ	56,36±32,05	15,03±9,66	0,0002*

Результаты

Анализ клинико-анамнестических данных выявил различия между группами по возрасту дебюта заболевания и проценту потерянной массы тела (табл. 1). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по исходной массе тела, процент потерянной массы тела был более выражен во 2-й группе. Так, потеря массы тела более 15% наблюдалась у 9 (16,07%) пациенток 1-й группы и у 28 (43,75%) – 2-й группы.

Пациентки 1-й группы имели более низкую массу тела, ИМТ и содержание жировой ткани. Нормальный ИМТ наблюдался у 52 (92,9%) пациенток 1-й группы и 42 (65,6%) – 2-й группы, дефицит ИМТ 1-й степени – у 4 (7,1%) пациенток 1-й группы и 16 (25%) – 2-й группы. Дефицит ИМТ 2 и 3-й степени был отмечен только у 6 (9,3%) пациенток 2-й группы. Анализ композиционного состава тела показал, что содержание жировой ткани у пациенток с ФГА варьировало в пределах 10,7–42,4%. Нормальное содержание жировой ткани выявлено у 30 (53,6%) пациенток 1-й группы и лишь у 5 (7,8%) – из 2-й группы. Содержание жировой ткани в пределах 30–20% наблюдалось у 26 (46,4%) пациенток 1-й и 32 (50%) – 2-й группы. Количество жировой ткани менее 20% было диагностировано только у 27 (42,2%) пациенток 2-й группы на фоне ФГА, связанной с расстройством приема пищи. В этой группе даже при нормальном ИМТ дефицит жировой ткани отмечен у 30 (90,5%) пациенток. Содержание жировой ткани в обеих группах коррелировало с массой тела ($r=0,516$) и ИМТ ($r=0,628$); $p<0,01$.

Оценка гормонального профиля пациенток показала, что в 1-й группе снижение ЛГ было у 41 (73,2%) пациентки, ФСГ – у 15 (26,8%), во 2-й группе эти показатели составили 68,75 и 18,75% больных. Уровень эстрадиола ниже нормативных значений (менее 150 пмоль/л) был характерен для 50 (89,3%) и 56 (87,5%) пациенток 1 и 2-й групп соответственно. Концентрация ЛГ коррелировала с содержанием эстрадиола ($r=0,285$, $p=0,004$). Выявлена умеренная корреляция между индексом ЛГ/ФСГ и содержанием жировой ткани (Fat Mass); $r=0,322$, $p=0,015$.

Как видно из табл. 2, пациентки с ФГА на фоне расстройств приема пищи имели более высокие значения пролактина и более низкие показатели ТТГ, свободного T₄ и лептина, чем пациенты с ФГА на фоне стресса. Было отмечено, что гипопролактинемия чаще встречалась в 1-й группе (32,14%), чем во 2-й группе (15,63%); $p<0,05$. Несмотря на различия в уровнях ТТГ и свободного T₄, уровень ТТГ был в пределах референсных значений у всех пациенток, а снижение содержания свободного T₄ наблюдалось лишь у 2 (3,5%) пациенток 1-й группы. Была выявлена корреляция между содержанием жировой ткани, уровнем ТТГ ($r=0,311$, $p=0,03$) и свободного T₄ ($r=0,477$, $p=0,014$).

Значения лептина варьировали в пределах 0,5–11,54 нг/мл (пороговое значение лептина, согласно ранее проведенному нами исследованию, было принято за 4,8 нг/мл) [9]. Снижение уровня лептина выявлено у 35 (62,5%) пациенток 1-й группы и у 60 (93,8%) – 2-й группы. Уровень лептина коррелировал с массой тела ($r=0,48$), ИМТ ($r=0,418$), содержанием жировой ткани ($r=0,625$), а также с уровнем эстрадиола ($r=0,215$, $p=0,044$).

Для определения информативности различных показателей (ИМТ, лептин, ДИ, индекс жировой ткани) в дифференциальной диагностике стрессовой и пищевой форм ФГА был проведен ROC-анализ (табл. 3, см. рисунок).

Наиболее информативным показателем оказался ДИ [AUC=0,907 (0,84–0,97), $p<0,005$], его пороговое значение составило 21,4.

Обсуждение

В большинстве случаев, независимо от этиологии ФГА, в качестве терапии традиционно применяются комбинированные оральные контрацептивы или препараты для менопаузальной гормонотерапии. Однако после их отмены, как правило, не отмечается стимулирующего эффекта в виде восстановления ритма менструаций, поскольку подобная терапия, не являясь патогенетической, приводит лишь к индукции менструальноподобного кровотечения [11]. Это было продемонстрировано и в нашем исследовании. Гетерогенность причин ФГА указывает на необходимость разработки дифференцированного подхода к ведению больных. Это возможно лишь при установлении основного этиологического фактора и ведущего патогенетического механизма развития ФГА, которому клиницисты часто не уделяют должного внимания.

Поскольку ограничение питания играет важную роль в возникновении ФГА, то в клинической практике врачи часто ориентируются на снижение ИМТ как на показатель дефицита питания. Однако результаты проведенного исследования показали, что данные анамнеза, клиническая картина и весо-ростовые показатели представляются недостаточно информативными для установления основного фактора в развитии ФГА. Так, снижение массы тела характерно для обеих групп больных. Существуют данные, что критическое снижение массы тела, приводящее к прекращению менструаций, составляет 15% и более от исходной массы [12]. В нашем исследовании подобное снижение массы тела наблюдалось у 9 (16,07%) пациенток 1-й группы и у 28 (43,75%) – 2-й группы. Это указывает, что ФГА может возникать без критической потери массы тела.

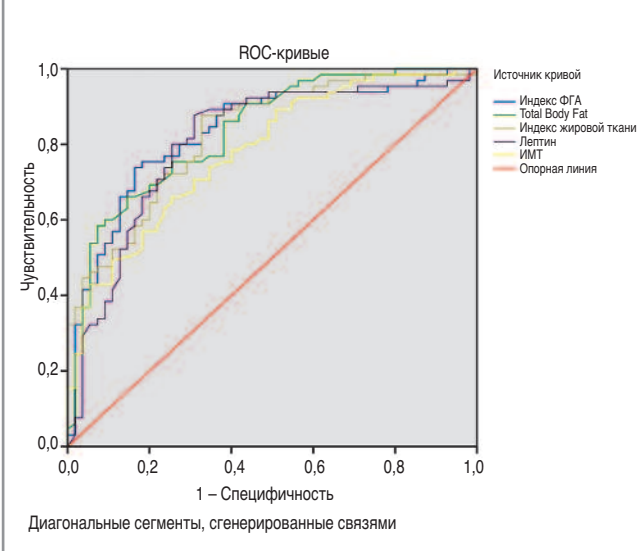
Более того, при первичном обращении нормальный ИМТ наблюдался у 92,5% пациенток 1-й группы и 65,5% – 2-й группы, что отражает его недостаточную информативность. Важно отметить, что нормальный ИМТ у пациенток с

Таблица 3. Диагностическая значимость ИМТ, показателя содержания жировой ткани, лептина и ДИ ФГА у пациенток с ФГА (ROC-анализ)

Table 3. Diagnostic significance of BMI, the index of adipose tissue content, leptin and differential index of FHA in female patients with FHA (ROC analysis) ROC analysis, assessment of the diagnostic significance of differential index in female patients with PHA.

Показатель	Площадь под кривой	Асимптотический 95% доверительный интервал		Чувствительность, %	Специфичность, %	Сумма
		нижняя граница	верхняя граница			
ИМТ	0,78	0,71	0,87	79,66	64,71	144,37
Концентрация лептина	0,85	0,77	0,93	77,08	86,67	163,75
Содержание жировой ткани	0,84	0,76	0,92	67,27	93,33	160,6
ДИ	0,907	0,84	0,97	90,0	84,8	174,8
Индекс жировой ткани	0,884	0,81	0,95	76,09	87,8	163,9

ROC-анализ, оценка диагностической значимости ДИ у пациенток с ФГА.



ФГА на фоне нарушений пищевого поведения может указывать на наличие атипичной формы нервной анорексии. Это согласуется с данными исследования K. Bachmann и соавт., где каждая 3-я пациентка с атипичной нервной анорексией была с аменореей, а также с нормальным ИМТ. Это также указывает на низкую диагностическую значимость ИМТ в выявлении нарушений приема пищи как причины ФГА [13]. Проведение денситометрии позволило выявить дефицит жировой ткани у 70,8% пациенток с ФГА, несмотря на то, что снижение ИМТ было лишь у 21,6%. При ИМТ менее 18,5 кг/м² дефицит жировой ткани наблюдался у всех пациенток 2-й группы и у 75% 1-й группы, тогда как при нормальном ИМТ дефицит жира наблюдался у 90,5% больных 2-й и лишь у 44,2% больных 1-й группы. Это подтверждает достаточно высокую информативность денситометрии жировой ткани для оценки энергетического дефицита в сравнении с ИМТ.

Анализ гормонального профиля показал, что пациентки 1 и 2-й групп почти не отличаются по уровню гормонов, за исключением ТТГ, свободного Т₄, пролактина и лептина. Уровень гонадотропинов статистически не различался между группами. Нормогонадотропная форма аменореи была диагностирована у 29,2% пациенток, а гипогонадотропная – у 70,8% пациенток. Исходя из этого, можно предположить, что нормальный уровень гонадотропинов не приводит к восстановлению менструальной функции. Возможно, это связано с нарушением частоты импульсной секреции гонадотропинов, а не с их амплитудой. У пациенток с ФГА на фоне расстройств приема пищи отмечались более низкие значения уровня ТТГ, свободного Т₄, но показатели находились в пределах референсных значений, что не позволяет рассматривать их в качестве диагностических критериев. Концентрация лептина была снижена в обеих группах, однако более низкие значения отмечались у пациенток с расстройствами приема пищи, что связано как с более выраженным дефицитом жировой ткани, так и с дефици-

том энергии ввиду ограничения потребляемых калорий. Это положение согласуется с тем фактом, что уровень лептина отражает не только энергетическое депо, накопленное в жировой ткани, но и уровень энергетического баланса [14, 15].

Результаты ранее проведенных работ свидетельствуют, что информативность изолированной оценки массы тела и процентного содержания жировой ткани уступает расчетным показателям ИМТ и индекса жировой ткани [10, 16]. Однако проведенные работы в большей степени были направлены на изучение пациенток с избыточной массой тела и ожирением, а исследования по оценке этих показателей при ФГА не встречаются. Ранее сообщалось, что, хотя низкий уровень жировой ткани обычно ассоциируется с аменореей, «гипотеза критического жира в организме» не была подтверждена продольными исследованиями. У женщин с нормальным содержанием жировой ткани также может развиваться ФГА [17, 18]. Это указывает на необходимость оценки не только содержания жировой ткани у пациенток с ФГА, но и их энергетического баланса. В связи с этим в проведенном исследовании нами был разработан способ оценки пациенток с ФГА с использованием ДИ, включающий отношение содержания жировой ткани и уровня лептина, отражающих энергетический статус, к росту.

При сравнении диагностической значимости таких показателей, как ИМТ, концентрация лептина, содержание жировой ткани, индекс жировой ткани и ДИ, наиболее информативным оказался ДИ. Площадь под кривой составила 0,907, что, согласно экспертной шкале оценки предсказательной способности модели, позволило классифицировать ее как «очень хорошую». Чувствительность и специфичность предложенной модели в области порогового значения, равного 21,4, составили 90 и 84,8%.

Таким образом, значение ДИ ниже 21,4 может свидетельствовать о наличии у пациентки ФГА, связанной с энергетическим дефицитом на фоне расстройства приема пищи, а повышение ДИ выше порогового значения можно рассматривать как маркер стрессовой формы ФГА.

Заключение

Пациентки со стрессовой формой ФГА отличались более поздним дебютом заболевания, более высоким ИМТ и содержанием жировой ткани в сравнении с пациентками с ФГА на фоне расстройств приема пищи. Уровни гонадотропинов и эстрадиола не всегда отражают степень угнетения репродуктивной системы и не могут использоваться как дифференциально-диагностические признаки различных форм ФГА. Более того, диагностически значимыми показателями могут служить уровень лептина, индекс жировой ткани и ДИ, среди которых ДИ явился наиболее информативным. Таким образом, ДИ, вероятно, можно рассматривать в качестве достаточно информативного дифференциально-диагностического критерия различных форм ФГА, что позволит в дальнейшем разработать персонализированные алгоритмы ведения пациенток с ФГА.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Berga SL, Loucks TL. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 114.
2. Genazzani AD, Ricchieri F, Lanzoni C et al. Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1092: 103.
3. Ubuka T, Son YL, Tsutsui K. Molecular, cellular, morphological, physiological and behavioral aspects of gonadotropin-inhibitory hormone. *Gen Comp Endocrinol* 2016; 227: 27–50.
4. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine Causes of Amenorrhea – An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (3): 812–24.
5. Mastorakos G, Pavlatou M, Diamanti-Kandarakis E et al. Exercise and the stress system. *Hormones (Athens)* 2005; 4: 73.
6. Welt CK, Chan JL, Bullen J et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 351: 987–97.
7. Deck CA, Honeycutt JL, Cheung E et al. Assessing the Functional Role of Leptin in Energy Homeostasis and the Stress Response in Vertebrates. *Fron Endocrinol* 2017; 8.
8. Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M et al. Dissociation in the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 and TNFalpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4198.
9. Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Гусев Д.В., Кузнецов С.Ю. Оценка показателей жировой ткани при функциональной гипоталамической аменорее. *Акушерство и гинекология*. 2018; 2: 74–80. [Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Gusev D.V., Kuznetsov S.Yu. Otsenka pokazatelei zhirovoy tkani pri funktsional'noi gipotalamicheskoi amenoree. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 2: 74–80 (in Russian).]
10. Liu P, Ma F, Lou H, Liu Y. The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. *BMC Public Health* 2013; 13: 629.
11. Shen ZQ, Xu JJ, Lin JF. Resumption of menstruation and pituitary response to gonadotropin-releasing hormone in functional hypothalamic amenorrhea subjects undertaking estrogen replacement therapy. *J Endocrinol Invest* 2015; 36: 812–15.
12. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974; 185: 949–51.
13. Bachmann KN, Schorr M, Bruno AG et al. Vertebral Volumetric Bone Density and Strength are Impaired in Women with Low-weight and Atypical Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (1): 57–68. DOI: 10.1210/jc.2016-2099
14. Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *Lancet* 2005; 366: 74.
15. Pinto S, Roseberry AG, Liu H. Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science* 2004; 304 (5667): 110.
16. Peltz G, Aguirre MT, Sanderson M, Fadden MK. The role of fat mass index in determining obesity. *Am J Hum Biol* 2010; 22 (5): 639–47.
17. Warren IP, Ramos RH, Bronson E. Exercise-associated amenorrhea. *Physician Sportsmed* 2002; 30: 10.
18. Stokic E, Srdic B, Barak O. Body mass index, body fat mass and the occurrence of amenorrhea in ballet dancers. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20 (4): 195–9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Гусев Дмитрий Вадимович – мл. науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: doctor.dgusev@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7661-3389>

Кузнецов Сергей Юрьевич – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_kuznetsov@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6252-860X>

Иванец Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: t_ivanets@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

Чернуха Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: c-galina1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>

Dmitry V. Gusev – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: doctor.dgusev@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7661-3389>

Sergey Yu. Kuznetsov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_kuznetsov@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6252-860X>

Tatyana Yu. Ivanets – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: t_ivanets@oparina4.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7990-0276>

Galina E. Chernukha – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: c-galina1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.09.2019

Эффективность адъювантной антигестагенной терапии после консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста

Я.А. Лебедева^{✉1}, И.И. Коваленко¹, О.Л. Молчанов¹, Д.В. Байбуз¹, Н.В. Куликова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

²ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», Калининград, Россия

✉yanina_simakova@mail.ru

Аннотация

Актуальность. В связи с высокой распространенностью миомы матки у женщин молодого возраста и возможным влиянием на репродуктивный потенциал приоритетными задачами специалистов здравоохранения являются разработка, внедрение и применение максимально щадящих методик лечения данной патологии. **Цель.** Оценка эффективности адъювантной антигестагенной терапии после консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ результатов лечения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки. В 1-ю группу (n=38) вошли пациентки, прошедшие лечение в объеме лапароскопической (ЛС) консервативной миомэктомии без последующей противорецидивной медикаментозной терапии, средний возраст – 31,5 года (4,6). Во 2-ю группу (n=43) вошли пациентки после ЛС-консервативной миомэктомии, получавшие мифепристон в качестве противорецидивной терапии после хирургического вмешательства. Средний возраст составил 31,9 года (4,5).

Результаты. Терапия мифепристоном в качестве адъювантного лечения после ЛС-консервативной миомэктомии способна значимо снизить риск рецидива лейомиомы, выраженность клинических проявлений в виде болевого синдрома и обильных менструаций, ассоциированных с рецидивом, стабилизировать размеры матки, тем самым улучшить репродуктивное здоровье женщины.

Выводы. Применение адъювантной антигестагенной терапии после ЛС-консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста является весьма эффективным методом лечения миомы матки и может быть рассмотрено в качестве терапии выбора у таких пациенток.

Ключевые слова: консервативная миомэктомия, миома матки, мифепристон, репродуктивное здоровье, антигестагенная терапия.

Для цитирования: Лебедева Я.А., Коваленко И.И., Молчанов О.Л. и др. Эффективность адъювантной антигестагенной терапии после консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2019; 21 (4): 19–23. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190564

Original Article

Evaluation of the effectiveness of adjuvant anti-progestogen therapy after conservative myomectomy in women of reproductive age

Yanina A. Lebedeva^{✉1}, Inna I. Kovalenko¹, Oleg L. Molchanov¹, Dmitrii V. Baibuz¹, Natalia V. Kulikova^{1,2}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

✉yanina_simakova@mail.ru

Abstract

Relevance. Due to the high prevalence of uterine fibroids in young women and the possible effect on reproductive potential, the development, implementation and application of the most benign treatment methods are a priority.

Aim. To evaluate the effectiveness of adjuvant anti-progestogen therapy after conservative myomectomy in women of reproductive age.

Materials and methods. A comparative analysis of the results of treatment of patients of reproductive age with uterine myoma has been carried out. Group 1 (n=38) included patients who underwent conservative myomectomy and/or hysterorectomy without subsequent anti-relapse drug therapy. The average age is 31.5 years (4.6). Group 2 (n=43) included patients after conservative myomectomy who received mifepristone as anti-relapse therapy after surgery. The average age is 31.9 years (4.5).

Results. Mifepristone therapy, as an adjuvant treatment after conservative myomectomy, can significantly reduce the risk of recurrence, stabilize the size of the uterus, reduce the severity of clinical manifestations in the form of pain syndrome and heavy menstruation associated with relapse, thereby improving the reproductive health of women.

Conclusions. The use of adjuvant anti-progestogen therapy after conservative myomectomy in women of reproductive age is a very effective method for treating uterine fibroids and can be considered as a therapy of choice in such patients.

Key words: conservative myomectomy, uterine myoma, mifepreston, reproductive health, anti-progestogen therapy.

For citation: Lebedeva Ya.A., Kovalenko I.I., Molchanov O.L. et al. Evaluation of the effectiveness of adjuvant anti-progestogen therapy after conservative myomectomy in women of reproductive age. Gynecology. 2019; 21 (4): 19–23. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190564

Актуальность

Миома матки относится к наиболее распространенным доброкачественным опухолям половых органов женщины и является одной из основных причин нарушения репродуктивной функции. Около 30% пациенток с миомой, подвергающихся оперативному вмешательству, находятся в возрасте до 40 лет [1].

На долю хирургических методов лечения приходится до 70% всех случаев, однако, несмотря на непрерывное совершенствование хирургических техник, органосохраняющие операции составляют лишь 8–18% [2]. Следовательно, разработка, внедрение и применение максимально щадящих методик лечения миомы на сегодняшний день являются приоритетной задачей [3].

На современном этапе появляются работы, свидетельствующие о том, что сочетание органосохраняющих операций и гормональной терапии способствует эффективному лечению миомы и бесплодия у женщин репродуктивного возраста [4]. Научные изыскания в данном направлении представляются весьма актуальными.

Цель работы – оценка эффективности адъювантной антигестагенной терапии после консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста

Материалы и методы

Работа выполнена в амбулаторно-диагностическом отделении эндокринной гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-

Таблица 1. Показатели репродуктивного анамнеза пациенток с миомой матки Table 1. Indicators of reproductive history of patients with uterine myoma			
Параметр	1-я группа	2-я группа	p
	n=38	n=43	
	Среднее (СО)/количество (%)		
Возраст менархе	12,6 (1,0)	12,1 (1,1)	0,02
Возраст начала половой жизни	18,8 (2,8)	19,2 (1,9)	>0,05
Длительность менструации	5,1 (1,1)	5,2 (1,1)	>0,05
Длительность менструального цикла	26,9 (2,7)	27,4 (3,5)	>0,05
Беременность	10 (26,3)	23 (53,5)	>0,05
Роды	7 (18,4)	12 (27,9)	>0,05
Преждевременные роды	3 (7,9)	0 (0,0)	>0,05
Роды крупным плодом	2 (5,3)	3 (7,0)	>0,05
Искусственные аборты	2 (5,3)	8 (18,6)	>0,05
Выкидыши	5 (13,2)	7 (16,3)	>0,05
Неразвивающиеся беременности	1 (2,6)	3 (7,0)	>0,05
Внематочные беременности	1 (2,6)	1 (2,3)	>0,05
Гинекологические операции	10 (26,3)	12 (27,9)	>0,05
Кесарево сечение	3 (7,9)	1 (2,3)	>0,05

Петербургский государственный университет» с августа 2016 г. по июль 2018 г.

В исследовании приняла участие 81 пациентка репродуктивного возраста с миомой матки.

Критерии включения: возраст 20–39 лет; одиночные или множественные миоматозные узлы различной локализации размером до 6 см; планирование беременности; отсутствие противопоказаний к назначению мифепристона; согласие больных на включение в группу исследования.

Критерии исключения: острые воспалительные заболевания органов малого таза; ановуляторный менструальный цикл; эндометриоз; сочетанная патология матки; наличие заболеваний, являющихся противопоказанием для вынашивания беременности; наличие аллергической реакции на мифепристон; проводимое ранее лечение миомы матки за последние 6 мес.

Все пациентки были разделены на 2 группы:

- 1-я группа (n=38) – пациентки, прошедшие лапароскопическую (ЛС) консервативную миомэктомию без последующей противорецидивной медикаментозной терапии. Средний возраст – 31,5 года (4,6).
- 2-я группа (n=43) – пациентки после ЛС-консервативной миомэктомии, получавшие мифепристон в дозе 50 мг ежедневно со 2-го дня первого менструального цикла после оперативного вмешательства в течение 3 мес в качестве противорецидивной терапии. Средний возраст – 31,9 года (4,5).

Показание для проведения оперативного вмешательства: быстрый рост миоматозных узлов, длительные аномальные маточные кровотечения, не поддающиеся коррекции,

болевым синдром, размер узла более 4 см, нарушение функции соседних органов.

Критерии эффективности лечения: уменьшение интенсивности болевого синдрома, снижение выраженности менструальной кровопотери, уменьшение размеров и объема матки, сокращение частоты рецидива миомы матки.

Интенсивность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ). Менструальное кровотечение определяли с помощью графической шкалы оценки менструальной кровопотери (Pictorial bloodloss assessment chart – PBAC).

Эхографическое исследование органов малого таза проводилось в определенные дни цикла: число антральных фолликулов определяли на 2–3-й день менструального цикла. Размеры матки, узлов – на 5–7-й день менструального цикла.

Оперативные вмешательства (ЛС) проводились на операционном оборудовании фирмы «Karl Storz» (Германия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 20.0. Для измеряемых показателей рассчитывалось среднее значение, стандартная ошибка среднего (СО), медиана, 95% доверительный интервал – ДИ и 25 и 75% квантили. За уровень статистической значимости принято $p < 0,05$.

Результаты

При оценке репродуктивного анамнеза отмечено, что в 1-й группе возраст наступления менархе был на 6 мес раньше ($p=0,02$), однако на развитие патологии и последующую картину после проведенного лечения данный фактор влияния не оказывал. По остальным факторам, таким как возраст начала половой жизни, длительность менструации и менструального цикла, история предыдущих беременностей и родов, 2 группы пациенток достоверно не различались (табл. 1).

Встречаемость экстрагенитальной патологии в 2 группах была сопоставимой. Анализ гинекологических заболеваний показал, что в 1-й группе более чем на 20% было выше число женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Распространенность других видов генитальной патологии в 2 группах была сопоставимой (табл. 2).

У пациенток наблюдаемых групп проводилась сравнительная оценка характеристик менструального цикла, болевого синдрома и выраженности менструального кровотечения (табл. 3).

До проведения лечения частота встречаемости тех или иных жалоб в 2 группах была сопоставимой. После лечения в группе пациенток, получавших мифепристон, число женщин, не предъявлявших жалоб, было почти на 30% выше ($p=0,011$).

При сравнении динамики жалоб внутри групп (до и после лечения), в 1-й группе достоверные различия отмечены лишь по встречаемости дизурии – после проведенного лечения ее частота снизилась на 10,5% ($p=0,040$).

Во 2-й группе после проведения терапии почти в 9 раз снизилось число жалоб на обильные и болезненные мен-

Таблица 2. Генитальная патология у пациенток с миомой матки в анамнезе Table 2. Genital pathology in patients with a history of uterine myoma					
Вид патологии	1-я группа		2-я группа		p
	n=38		n=43		
	количество	доля, %	количество	доля, %	
Эктопия шейки матки	9	23,7	9	20,9	>0,05
Дисплазия шейки матки	1	2,6	2	4,7	>0,05
Воспалительные заболевания органов малого таза	3	7,9	6	14,0	>0,05
Воспалительные заболевания нижних отделов полового тракта	14	36,8	18	41,9	>0,05
Доброкачественные образования яичников	4	10,5	3	7,0	>0,05
Гиперпластические процессы эндометрия	9	23,7	0	0,0	0,001
Инфекции, передаваемые половым путем	10	26,3	8	18,6	>0,05

Таблица 3. Оценка жалоб у пациенток с миомой матки
Table 3. Assessment of complaints in patients with uterine myoma

Период	Жалобы	1-я группа		2-я группа		p-значение между группами <i>p</i> _{гр1-гр2}
		n=38		n=43		
		количество	%	количество	%	
До лечения	Обильные безболезненные менструации	5	13,2	1	2,3	>0,05
	Обильные и болезненные менструации	14	36,8	22	51,2	>0,05
	Нециклические тазовые боли	11	29,0	10	23,3	>0,05
	Диспареуния	2	5,3	2	4,7	>0,05
	Дисхезия	2	5,3	3	7,0	>0,05
	Дизурия	4	10,5	5	11,6	>0,05
Через 1 год	Обильные безболезненные менструации	2	5,3	1	2,3	>0,05
	Обильные и болезненные менструации	8	21,1	3	7,0	>0,05
	Нециклические тазовые боли	7	18,4	4	9,3	>0,05
	Диспареуния	0	0,0	0	0,0	–
	Дисхезия	0	0,0	0	0,0	–
	Дизурия	0	0,0	0	0,0	–
	Нет	21	55,3	35	81,4	0,01

Таблица 4. Динамика характеристик менструального цикла у пациенток сравниваемых групп
Table 4. Dynamics of a menstrual cycle characteristics in patients of the compared groups

Период	1-я группа	2-я группа	p-значение, $p_{гр1-гр2}$
	n=38	n=43	
Длительность менструации			
До лечения, дни	5,2 (1,1)	5,2 (1,1)	>0,05
Через 3 мес после, дни	4,3 (0,7)	4,7 (1,0)	>0,05
Через 1 год после, дни	5,6 (0,8)	4,5 (0,6)	<0,001
p-значение внутри группы, $p_{до-3мес}$	<0,001	<0,01	–
p-значение внутри группы, $p_{до-1год}$	<0,01	<0,01	–
p-значение внутри группы, $p_{3мес-1год}$	<0,001	<0,01	–
Продолжительность менструального цикла			
До лечения, дни	26,9 (2,7)	27,4 (3,5)	>0,05
Через 3 мес после, дни	28,6 (3,7)	27,3 (2,7)	>0,05
Через 1 год после, дни	26,5 (2,4)	27,4 (2,7)	>0,05
p-значение внутри группы, $p_{до-3мес}$	<0,01	>0,05	–
p-значение внутри группы, $p_{до-1год}$	<0,01	>0,05	–
p-значение внутри группы, $p_{3мес-1год}$	<0,01	>0,05	–

струации ($p<0,001$) и на 11,6% уменьшилась встречаемость дизурии ($p=0,021$).

Через 3 мес после проведенного лечения в 2 группах наблюдалось сокращение длительности менструального кровотечения: 1-я группа – 4,3 (0,7) дня, 2-я – 4,7 (1) дня ($p>0,05$). Через 1 год после проведения лечения в 1-й группе отмечалось незначительное увеличение данного показателя – 5,6 (0,8) дня, во 2-й группе длительность менструации оставалась ниже исходных данных – 4,5 (0,6) дня ($p<0,001$).

Оценка продолжительности менструального цикла показала, что через 3 мес после лечения в 1-й группе наблюдалось его удлинение с 26,9 до 28,6 дня. Через 1 год наблюдения значения приблизились к исходному показателю. Во 2-й группе изменений не отмечено ни через 3 мес, ни через 1 год наблюдения. Более подробно данные о динамике характеристик менструального цикла у пациенток до и после лечения представлены в табл. 4.

Анализ выраженности боли по ВАШ показал, что до старта терапии в 2 группах баллы были сопоставимы. После проведения лечения в 1 и 2-й группе наблюдалось достоверное снижение интенсивности боли ($p<0,001$) че-

Таблица 5. Динамика выраженности боли по ВАШ у пациенток сопоставляемых групп после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения
Table 5. Dynamics of a pain severity according to VAS in patients of the compared groups after treatment in the short-term and long-term follow-up periods

Показатель	1-я группа	2-я группа	p-значение между группами
	n=38	n=43	
До лечения, баллы	4,8 (2,1)	5,0 (3,2)	>0,05
Через 3 мес после лечения, баллы	2,6 (1,4)	3,2 (1,5)	>0,05
Через 1 год после лечения, баллы	2,9 (1,8)	3,2 (1,5)	>0,05
p-значение внутри группы, $p_{до-3мес}$	<0,001	<0,001	–
p-значение внутри группы, $p_{до-1год}$	<0,001	<0,001	–
p-значение внутри группы, $p_{3мес-1год}$	<0,01	>0,05	–

рез 3 мес после лечения. Через 1 год после лечения в 1-й группе отмечено повышение показателя в баллах с 2,6 до 2,9 ($p<0,01$), во 2-й группе ухудшения не было, показатели остались одинаковыми – 3,2 ($p<0,001$). Динамика выраженности боли по ВАШ у пациенток сопоставляемых групп представлена в табл. 5.

При сравнении выраженности менструальной кровопотери достоверных различий между группами не выявлено ни до начала терапии, ни после (табл. 6). Оценка внутригрупповых показателей выявила, что РВАС через 3 мес после лечения в 2 группах уменьшился почти в 2 раза. Положительная динамика сохранялась и через 1 год после начала лечения.

До проведения лечения концентрации гемоглобина и ферритина в 2 группах статистически не различались. После терапии отмечено, что оба показателя в 2 группах стали выше исходных значений. Через 3 мес после лечения значимых различий в концентрации гемоглобина не наблюдалось, значение составило 114,8 г/л в 2 группах, уровень ферритина был выше во 2-й группе и продолжил повышаться к 1 году наблюдения. Через 1 год после лечения снижения концентрации гемоглобина не отмечено, при этом в группе пациентов, принимавших мифепристон, его содержание было достоверно выше почти на 5 г/л ($p<0,05$).

Содержание ферритина через 3 мес после терапии в 2 группах также было выше исходного уровня, при этом статистических различий между группами не выявлено. Через 12 мес от начала терапии в 1-й группе содержание ферритина осталось на том же уровне, что и на 3-м месяце наблюдения, а во 2-й – несколько увеличилось, однако выявленные различия не достигли уровня статистической значимости (табл. 7).

Таблица 6. Оценка динамики выраженности менструальной кровопотери у пациенток сопоставляемых групп после лечения в ближайший и отдаленный периоды
Table 6. Assessment of dynamics of menstrual bleeding severity in patients of the compared groups after treatment in the short-term and long-term periods

Показатель	1-я группа	2-я группа	p-значение между группами
	n=38	n=43	
До лечения, баллы	77,9 (23,3)	79,9 (24,5)	>0,05
Через 3 мес после лечения, баллы	42,1 (13,3)	40,5 (13,5)	>0,05
Через 1 год после лечения, баллы	48,3 (19,0)	41,5 (11,8)	>0,05
p-значение внутри группы $p_{до-3мес}$	<0,001	<0,001	–
p-значение внутри группы $p_{до-1год}$	<0,001	<0,001	–
p-значение внутри группы $p_{3мес-1год}$	<0,01	>0,05	–

Таблица 7. Показатели гемоглобина и ферритина у пациенток сопоставляемых групп до и после лечения
Table 7. Indicators of hemoglobin and ferritin in patients of the compared groups before and after treatment

Показатель	1-я группа	2-я группа	p-значение между группами
	n=38	n=43	
Гемоглобин			
До лечения, г/л	108,2 (10,6)	107,0 (9,6)	>0,05
Через 3 мес после лечения, г/л	114,8 (6,2)	114,8 (5,8)	>0,05
Через 1 год после лечения, г/л	115,4 (8,4)	119,7 (6,3)	<0,05
p-значение внутри группы $p_{до-3мес}$	<0,001	<0,001	–
p-значение внутри группы $p_{до-1год}$	<0,001	<0,001	–
p-значение внутри группы $p_{3мес-1год}$	>0,05	<0,001	–
Ферритин			
До лечения, мкг/л	25,1 (16,2)	22,7 (17,4)	>0,05
Через 3 мес после лечения, мкг/л	29,6 (13,6)	34,8 (14,7)	>0,05
Через 1 год после лечения, мкг/л	29,6 (14,2)	35,1 (14,7)	>0,05
p-значение внутри группы $p_{до-3мес}$	<0,001	<0,001	–
p-значение внутри группы $p_{до-1год}$	<0,001	<0,001	–
p-значение внутри группы $p_{3мес-1год}$	>0,05	<0,001	–

Данные по динамике размеров матки у женщин 2 групп представлены в табл. 8. Согласно им до начала лечения длина матки достоверно в 2 группах не различалась. Через 3 мес после терапии наблюдалось уменьшение размеров в 2 группах, однако во 2-й группе изменения оказались более значимыми – на 16,3%, в 1-й – 12,7% соответственно ($p<0,01$).

Ширина матки до лечения в 2 группах статистически не различалась. Через 3 мес после проведения терапии она также не имела достоверных различий, уменьшение размера составило 10,3 и 15,5% в 1 и 2-й группе соответственно. Однако через 1 год между группами появились статистические различия ($p_{1-2}<0,001$): во 2-й группе значение показателя было сопоставимым с показателем в 3 мес, в то время как в 1-й – за 12 мес произошло увеличение размера почти на 5 мм. По сравнению с исходными показателями уменьшение размера к 1 году наблюдения составило 6,2 и 15% соответственно ($p<0,001$).

Переднезадний размер матки до лечения в 2 группах не имел статистических различий. Через 3 мес после проведения терапии в 1-й группе произошло уменьшение показателя

Таблица 8. Динамика линейных размеров и объема матки после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения
Table 8. Dynamics of linear dimensions and volume of the uterus after treatment in the short-term and long-term follow-up periods

Показатель	1-я группа	2-я группа	p-значение между группами
	n=38	n=43	
Длина матки			
До лечения, мм	64 (9,7)	61,9 (8,0)	>0,05
Через 3 мес после лечения, мм	55,5 (6,5)	51,4 (5,5)	<0,01
Через 1 год после лечения	60,4 (5,8)	52,3 (5,6)	<0,001
p-значение внутри группы	$p_{до-3мес}<0,001$; $p_{до-1год}<0,01$; $p_{3мес-1год}<0,001$	$p_{до-3мес}<0,001$; $p_{до-1год}<0,001$; $p_{3мес-1год}<0,01$	
Ширина матки			
До лечения, мм	47,8 (6,6)	47,9 (5,3)	>0,05
Через 3 мес после лечения, мм	42,7 (6,1)	40,3 (5,1)	>0,05
Через 1 год после лечения	44,7 (6,3)	40,5 (4,6)	<0,001
p-значение внутри группы	$p_{до-3мес}<0,001$; $p_{до-1год}<0,001$; $p_{3мес-1год}<0,01$	$p_{до-3мес}<0,001$; $p_{до-1год}<0,001$; $p_{3мес-1год}>0,5$	
Переднезадний размер			
До лечения, мм	66,1 (10,2)	65,3 (7,5)	>0,05
Через 3 мес после лечения, мм	57,9 (6,3)	54,5 (5,4)	<0,01
Через 1 год после лечения	61,9 (5,5)	54,4 (4,1)	<0,001
p-значение внутри группы	$p_{до-3мес}<0,001$; $p_{до-1год}<0,01$; $p_{3мес-1год}<0,001$	$p_{до-3мес}<0,001$; $p_{до-1год}<0,001$; $p_{3мес-1год}>0,5$	
Объем матки			
До лечения, см³	97,2 (44,8)	90,4 (25,2)	>0,05
Через 3 мес после лечения, см³	64,7 (22,2)	52,5 (14,1)	<0,05
Через 1 год после лечения, см³	78,2 (23,8)	53,7 (13,7)	<0,001
p-значение внутри группы	$p_{до-3мес}<0,001$; $p_{до-1год}<0,001$; $p_{3мес-1год}<0,001$	$p_{до-3мес}<0,001$; $p_{до-1год}<0,001$; $p_{3мес-1год}>0,5$	

на 12,4%, а во 2-й – на 16,5%, в результате чего различия между группами стали достоверными ($p_{1-2, 3мес}<0,01$). Через 1 год в 1-й группе переднезадний размер матки увеличился по сравнению с показателем в 3 мес, во 2-й – за прошедшее время показатель практически не изменился ($p_{1-2, 1год}<0,001$).

Исходный объем матки в 2 группах достоверно не отличался. После проведения терапии во 2-й группе показатель стал достоверно ниже, уменьшившись на 39,8% через 3 мес и 38,1% через 1 год по сравнению с исходными значениями до лечения ($p_{1-2, 3мес}<0,05$, $p_{1-2, 3-1год}<0,001$). В 1-й группе объем матки через 1 год увеличился на 25,2% ($p<0,001$) по сравнению с показателем в 3 мес, во 2-й группе различия в динамике были незначимыми – увеличение объема матки составило всего 3,2% ($p>0,5$). Более подробно динамика размеров матки представлена в табл. 8.

Оценка частоты рецидива миомы после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения показала, что через 3 мес различий в частоте рецидива миоматозных узлов не наблюдалось ($p>0,05$). Через 1 год во 2-й группе частота рецидива была достоверно ниже, чем в 1-й ($p<0,001$); табл. 9.

Таблица 9. Оценка частоты рецидива миомы после лечения в ближайший и отдаленный периоды наблюдения
Table 9. Assessment of a rate of myoma recurrence after treatment in the short-term and long-term follow-up periods

Показатель	1-я группа	Рецидивы, %	2-я группа	Рецидивы, %	p между группами
	n=38		n=43		
Количество рецидивов через 3 мес	1	2,6	2	4,7	>0,05
Количество рецидивов через 1 год	29	78,4	11	26,8	<0,001

Обсуждение

Согласно данным, представленным в клинических рекомендациях «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация», при тщательном обследовании данную патологию можно выявить у 77% женщин в популяции. При этом за последние 40 лет распространенность миомы у женщин в возрасте до 30 лет выросла с 2 до 12,5% [5]. Именно поэтому целью работы стал поиск эффективного подхода к терапии миомы матки. В исследовании рассмотрены особенности комбинированного подхода к лечению миомы матки с применением мифепристона после оперативного лечения.

По итогам исследования отмечена высокая клиническая эффективность адъювантной терапии, проявившаяся в достоверном увеличении числа пациенток с отсутствием жалоб. Кроме того, важнейшим преимуществом адъювантной антигестагенной терапии после ЛС-консервативной миомэктомии стало снижение числа рецидивов, что имеет первостепенное значение у женщин репродуктивного возраста, не реализовавших свою репродуктивную функцию.

Известно, что частота рецидива миомы матки в молодом возрасте высокая, что обусловлено высокой гормональной активностью данного контингента женщин [6]. Классическим остается хирургический подход в лечении миомы, но в молодом возрасте в связи с высоким риском рецидива данная тактика не является оптимальной, так как в итоге каждая 3-я пациентка подвергается повторным оперативным вмешательствам по поводу миомы матки, зачастую органосохраняющим, лишаясь возможности реализовать репродуктивный потенциал [7].

Согласно полученным данным терапия мифепристонам в качестве адъювантного лечения после ЛС-консервативной миомэктомии способна значительно снизить риск рецидива, стабилизировать размеры матки, снизить выраженность клинических проявлений в виде болевого синдрома и обильных менструаций, ассоциированных с рецидивом, тем самым улучшить репродуктивное здоровье женщины. Более того, адъювантную терапию мифепристонам можно рассматривать как возможность отсрочить или избежать повторного оперативного вмешательства и связанных с ним осложнений.

Заключение

Таким образом, применение адъювантной антигестагенной терапии после ЛС-консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста является весьма эффек-

тивным методом терапии миомы матки и может быть рассмотрено в качестве терапии выбора у таких пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Плеханов А.Н., Татарова Н.А., Рябинин Г.Б., Шишкина Ю.А. Восстановление репродуктивной функции у женщин после консервативной миомэктомии. Эффективная фармакотерапия. 2013; 18: 42–6. [Plekhanov A.N., Tatarova N.A., Riabinin G.B., Shishkina Yu.A. Vostanovlenie reproduktivnoi funktsii u zhenshchin posle konservativnoi miomektomii. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 18: 42–6 (in Russian).]
2. Maruo T et al. Lessons learned from the preclinical drug discovery of asoprisnil and ulipristal for non-surgical treatment of uterine leiomyomas. Expert Opin. Drug Discov 2011; 6 (9): 897–911.
3. Андреева Е.Н., Рябинкина Т.С., Рыжова Т.Е. Минздрав настоятельно рекомендует. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы матки. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016; 2 (31): 41–50. [Andreeva E.N., Riabinkina T.S., Ryzhova T.E. Minzdrav nastoiatel'no rekomenduet. Obzor novogo klinicheskogo protokola diagnostiki i lecheniia miomy матки. StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak. 2016; 2 (31): 41–50 (in Russian).]
4. Радь Я.Н., Дуглас Н.И. Современный подход к лечению миомы матки у женщин раннего репродуктивного возраста в РС(Я). Национальная ассоциация ученых. 2016; 1 (17): 115–7. [Rad' Ya.N., Douglas N.I. Sovremennyy podkhod k lecheniiu miomy матки u zhenshchin rannego reproduktivnogo vozrasta v RS(IA). Natsional'naya assotsiatsiya uchenykh. 2016; 1 (17): 115–7 (in Russian).]
5. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Минздрав России, 2015. [Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical recommendations (treatment Protocol). Moscow: Ministry of Health of Russia, 2015 (in Russian).]
6. Тоноян Н.М. и др. Рецидивы миомы матки. современный взгляд на проблемы диагностики, лечения и прогнозирования. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 32–8. [Tonoian N.M. et al. Retsidivy miomy матки. sovremennyy vzgliad na problemy diagnostiki, lecheniia i prognozirovaniia. Akusherstvo i ginekologiya. 2019; 3: 32–8 (in Russian).]
7. Radosa MP, Owsianowski Z, Mother A, Runnebaum IB. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 180 (1): 1–2.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лебедева Янина Александровна – зав. отд.-нием, врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отд.-ния эндокринной гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail yanina_simakova@mail.ru

Коваленко Инна Ильинична – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отд.-ния эндокринной гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail innakov2010@yandex.ru

Молчанов Олег Леонидович – д-р мед. наук, проф., рук. отд.-ния планирования семьи и репродукции человека Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail moleg700@mail.ru

Байбуз Дмитрий Васильевич – зам. дир. по медицинской части (гинекология) Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail baybooz@mail.ru

Куликова Наталья Владимировна – аспирант лаб. иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», врач акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отд.-ния эндокринной гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail dockulikova@rambler.ru

Yanina A. Lebedeva – Head of the Division, Saint Petersburg State University. E-mail yanina_simakova@mail.ru

Inna I. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University. E-mail innakov2010@yandex.ru

Oleg L. Molchanov – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University. E-mail moleg700@mail.ru

Dmitrii V. Baibuz – Deputy Director, Saint Petersburg State University. E-mail baybooz@mail.ru

Natalia V. Kulikova – Assistant, Immanuel Kant Baltic Federal University, Saint Petersburg State University. E-mail dockulikova@rambler.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.09.2019

Опыт консервативного лечения пролапса гениталий с помощью урогинекологических пессариев

Г.Ю. Ярин^{✉1,2}, И.А. Вильгельми^{1,2}, Е.В. Люфт²¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна»

Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²АНО «Клиника травматологии, ортопедии и нейрохирургии НИИТО», Новосибирск, Россия

✉yaringennadiy@icloud.com

Аннотация

Актуальность. Проплапс тазовых органов является одним из наиболее распространенных заболеваний среди женщин во всем мире. Среди женщин в возрасте старше 50 лет заболеваемость в среднем составляет 41%. Методов лечения пролапса гениталий существует довольно много, они делятся на хирургические и нехирургические. Одним из методов консервативного лечения является использование пессариев. Эффективность терапии пессариями, по данным разных исследований, составляет приблизительно 60%.

Цель. Оценить безопасность и эффективность консервативного лечения пролапса гениталий с использованием кубического пессария на основании стандартизированных опросников.

Материалы и методы. В Центре урологии и гинекологии АНО «Клиника НИИТО» за период с августа 2015 г. по март 2016 г. было установлено 26 пессариев женщинам с разной степенью пролапса гениталий. Оценивались эффективность использования пессариев, удовлетворенность пациенток данным методом лечения, количество осложнений.

Выводы. Использование урогинекологического кубического пессария в лечении разных типов пролапса гениталий является достаточно эффективным методом ($p < 0,05$).

Заключение. Для определения безопасности и эффективности долговременной терапии необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: пролапс гениталий, пессарий, лечение пролапса гениталий.

Для цитирования: Ярин Г.Ю., Вильгельми И.А., Люфт Е.В. Опыт консервативного лечения пролапса гениталий с помощью урогинекологических пессариев. Гинекология. 2019; 21 (4): 24–26. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190228

Original Article

Experience of conservative treatment of genital prolapse with urogynecological pessaries

Gennadiy Yu. Yarin^{✉1,2}, Inna A. Vilgelmi^{1,2}, Evgeny V. Luft²¹Tsivian Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russia;²Clinic of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of NRITO, Novosibirsk, Russia

✉yaringennadiy@icloud.com

Abstract

Background. Pelvic organ prolapse is one of the most common women's diseases worldwide. Genital prolapse incidence among women over 50 is on average 41%. There are variety methods for genital prolapse treatment; they are divided into surgical and non-surgical ones. One of the conservative treatment methods is a use of pessaries. According to different studies an efficacy of pessary therapy is approximately 60%.

Aim. To estimate a safety and efficacy of genital prolapse conservative treatment with a cube pessary on the basis on standardized questionnaires.

Materials and methods. In "NRITO Clinic" Urology and Gynecology Center 26 women with various degree genital prolapse were treated with pessary within the period from august 2015 to march 2016. Efficacy of pessaries use, patient satisfaction with this treatment method and complications rate were estimated.

Results. Urogynecological cube pessary use in a treatment of various types of genital prolapse is quite an effective method ($p < 0,05$).

Conclusion. Further studies are required to determine a safety and efficacy of long-term pessary therapy.

Key words: genital prolapse, pessary, treatment of genital prolapse.

For citation: Yarin G.Yu., Vilgelmi I.A., Luft E.V. Experience of conservative treatment of genital prolapse with urogynecological pessaries. Gynecology. 2019; 21 (4): 24–26. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190228

Актуальность

Проплапс тазовых органов является одним из наиболее распространенных заболеваний среди женщин во всем мире, он проявляется потерей фиброзно-мышечной поддержки тазового дна. Проплапс гениталий определяется как опущение одного или нескольких тазовых органов: передняя стенка влагалища, мочевого пузыря, уретра, матка, культи влагалища, задняя стенка влагалища, прямая кишка, кишечник. Установлено, что риск подвергнуться оперативному лечению по поводу пролапса гениталий имеют 11,8% женщин во всем мире [1]. По данным зарубежных исследователей, среди женщин в возрасте старше 50 лет заболеваемость пролапсом гениталий в среднем составляет 41% [2, 3]. В одном из многоцентровых обзорных исследований было установлено, что риск развития пролапса гениталий увеличивается на 4% за каждый год жизни женщины [4]. Учитывая ожидаемый рост продолжительности жизни и увеличение доли пожилого населения во всем мире, заболе-

ваемость пролапсом гениталий будет продолжать расти и в ближайшие 20–30 лет увеличится вдвое [5, 6].

Считается, что основными факторами риска развития пролапса гениталий являются вагинальные роды, процесс старения, увеличение массы тела, а также дефицит эстрогенов [7]. Обнаружена четкая взаимосвязь между самопроизвольными родами и развитием пролапса, причем каждые последующие роды увеличивают риск прогрессии пролапса на 10% [2]. Однако некоторые исследователи большее значение придают не родовому акту как таковому, а именно факту вынашивания беременности [4], особенно при наличии генетически обусловленной дисплазии соединительной ткани [8].

В настоящее время предложено множество разных классификаций пролапса гениталий. Наибольшее распространение во всем мире получила стандартизованная классификация Pelvic organ prolapse quantification (POP-Q), рекомендованная Международным обществом по удержанию

Таблица 1. Характер жалоб у больных с пролапсом гениталий
Table 1. A nature of complaints in patients with genital prolapse

Характер жалоб	Абс.	%
Чувство инородного тела в области промежности	25	96,2
Тазовые боли	8	30,8
Сухость, зуд в области наружных половых органов	12	46,2
Обструктивное мочеиспускание	11	42,3
Ургентное мочеиспускание	5	19,2
Стрессовое недержание мочи	8	30,8
Затруднение опорожнения кишечника	6	23,1
Недержание газов	2	7,7

мочи (International Continence Society) в 1996 г. [9]. Она позволяет получать воспроизводимые результаты, количественно производить оценку степени пролапса гениталий вне зависимости от положения тела пациентки и тем самым дает возможность сравнивать данные различных исследований.

Существует большое количество методов лечения пролапса гениталий, принципиально они делятся на хирургические и нехирургические. Способов хирургического лечения пролапса гениталий существует достаточно много. Однако единого алгоритма выбора того или иного метода при определенных видах и степенях пролапса также не разработано.

Консервативное лечение пролапса тазовых органов включает в себя: модификацию образа жизни, в том числе снижение массы тела, тренировки мышц тазового дна, использование местной гормональной терапии препаратами эстриола, а также механическую поддержку с использованием pessaries [10, 11].

Вагинальные pessaries для лечения пролапса тазовых органов используются еще с древних времен. Первый положительный опыт применения данного метода лечения описан Гиппократом в IV в. до н.э. Pessaries разной формы из различных материалов использовались длительное время во всем мире. Однако с развитием хирургических и анестезиологических технологий частота применения pessaries значительно сократилась [12]. В настоящее время врачи-гинекологи имеют небольшой опыт консервативного лечения пролапса гениталий при помощи установки pessaries. Кохрановский обзор публикаций 2013 г. по поводу применения pessaries в лечении пролапса гениталий показал, что было проведено одно рандомизированное исследование по эффективности использования кольцевидного и грибовидного pessaries у 134 женщин, отказавшихся от оперативного лечения [10, 13]. Эффективность терапии pessaries, по данным разных исследований, составляет приблизительно 60% [10, 14]. При этом до настоящего времени не разработано четких рекомендаций в отношении показаний к использованию определенных типов pessaries, длительности применения, вариантов замены [10].

Целью установки pessaria является обеспечение поддержки внутренних органов в правильном анатомическом положении, что позволяет значительно улучшить качество жизни женщины. Консервативное лечение может предшествовать оперативному либо применяться у пожилых женщин, имеющих противопоказания к оперативному лечению, а также при отказе пациенток от оперативного лечения [15].

Цель исследования – оценить безопасность и эффективность консервативного лечения пролапса гениталий с использованием кубического pessaria на основании стандартизированных опросников.

Материалы и методы

В Центре урологии и гинекологии АНО «Клиника НИИТО» в 2015 г. организован кабинет консервативного

Таблица 2. Эффективность консервативного лечения пролапса гениталий с использованием кубического pessaria
Table 2. An efficacy of genital prolapse conservative treatment with a cube pessary

Опросник	Исходно	Через 6 мес после установки pessaria
PFDI-20*	174±3,02	94,7±1,76
QOL**	4,44±0,12	2,16±0,07

* $p<0,001$; ** $p<0,05$.

лечения пролапса гениталий. За период с августа 2015 г. по март 2016 г. было установлено 26 кубических pessaries женщинам с разной степенью пролапса гениталий. В течение 6 мес оценивались эффективность использования pessaries, удовлетворенность пациенток данным методом лечения, количество осложнений и нежелательных явлений.

Перед установкой pessaria проводилось стандартное обследование: общий анализ мочи, бактериальный посев мочи, ультразвуковое исследование органов малого таза, почек, мочевого пузыря с определением остаточной мочи, цитологическое исследование шейки матки, брался мазок на микрофлору из влагалища, заполнялись опросники Pelvic Floor Inventory Questionnaire (PFDI-20), оценки качества жизни (quality of life – QOL), позволяющие оценить выраженность симптомов пролапса и нарушения функции соседних органов, а также влияние заболевания на общее качество жизни.

Всем пациенткам был установлен кубический урогинекологический pessary, назначались локальные эстрогены (эстриол) в форме крема 2 раза в неделю, проводилось обучение пациенток правилам использования pessaria, а также давались рекомендации по модификации образа жизни.

Оценка эффективности лечения проводилась по результатам опросников PFDI-20, QOL через 6 мес.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной и аналитической статистики с помощью компьютерной программы SPSS 16, с определением достоверности различий между частотами при помощи расчета критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследуемой группе были женщины в возрасте от 63 до 86 лет, средний возраст составил 73,2 года. В данное исследование включены женщины с апикальным пролапсом без или в сочетании с другими видами пролапса. Число женщин с пролапсом гениталий 2-й степени по классификации POP-Q составило 3, 3-й степени – 14, 4-й степени – 9. При этом пациентки предъявляли следующие жалобы: чувство инородного тела в области промежности, сухость, зуд в области наружных половых органов, обструктивное мочеиспускание, недержание мочи, тазовые боли (табл. 1).

В ходе наблюдения от использования pessaria не оказалась ни одна женщина. Из осложнений и нежелательных явлений были выявлены: увеличение количества вагинальных выделений, дискомфорт в области вульвы у 3 женщин (купировались назначением местных противовоспалительных препаратов); декубитальная язва шейки матки у 1-й пациентки – образовалась вследствие неправильного использования pessaria (срок непрерывного использования pessaria составил более 17 дней), у 2 пациенток в процессе использования pessaria усилились симптомы стрессового недержания мочи.

Через 6 мес все пациентки были приглашены на контрольный осмотр, где им было предложено заполнить опросники повторно. Динамика показателей опросников PFDI-20, QOL на фоне терапии представлена в табл. 2.

При анализе полученных данных по динамике баллов опросника PFDI-20 можно утверждать, что в данной группе сравнения с достоверностью 99% имеется положительный эффект консервативного лечения пролапса гениталий. Так,

в среднем на 54% пациентки отметили уменьшение симптомов, непосредственно связанных с выпадением тазовых органов, включая уменьшение тяжести и дискомфорта в области промежности, количества дневных мочеиспусканий. Пациентки с обструктивными симптомами отметили отсутствие необходимости вправления стенки мочевого пузыря во время мочеиспускания. Пациентки со стрессовым недержанием мочи фиксировали меньшее количество теряемой мочи при напряжении. Однако 2 пациентки предъявили жалобы на усиление симптомов недержания мочи при кашле, чиханье, ходьбе, ранее их практически не беспокоившие. Этим пациенткам было предложено поменять пессарий на чашечно-уретральный. В целом качество жизни пациенток улучшилось по опроснику QOL на 48% ($p < 0,05$).

Заключение и выводы

Таким образом, использование урогинекологического кубического пессария в лечении разных типов пролапса гениталий является достаточно эффективным методом. Особенно актуальной эта методика является у женщин в пожилом возрасте, при отказе или при наличии противопоказаний к оперативному лечению. Эффективность использования кубического пессария обусловлена его поддерживающим эффектом, а особенности конструкции обеспечивают простоту применения и низкую частоту осложнений и нежелательных явлений. Отмечается хорошая приверженность пациенток данной терапии. Для определения безопасности и эффективности долговременной терапии необходимо проведение дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Fialkow MF, Newton KM, Lentz GM, Weiss NS. Lifetime risk of surgical management for pelvic organ prolapse or urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19 (3): 437–40.

2. Hendrix SL, Clark A, Nygaard I et al. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (6): 1160–6.
3. Sliker-ten Hove MC, Pool-Goudzwaard AL, Eijkemans MJ et al. The prevalence of pelvic organ prolapse symptoms and signs and their relation with bladder and bowel disorders in a general female population. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20: 1037–45.
4. Swift S, Woodman P, O'Boyle A et al. Pelvic Organ Support Study (POSS): the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (3): 795–806.
5. Drutz HP, Alarab M. Pelvic organ prolapse: demographics and future growth prospects. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006; 17 (Suppl. 1): S6–9.
6. Luber KM, Boero S, Choe JY. The demographics of pelvic floor disorders: current observations and future projections. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184 (7): 1496–501.
7. Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet* 2007; 369: 1027–38.
8. Lin SY, Tee YT, Ng SC et al. Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18 (1): 43–8.
9. Bump RC, Mattiasson A, Bø K et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (1): 10–7.
10. Bugge C, Adams EJ, Gopinath D, Reid F. Pessaries (mechanical devices) for pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2.
11. Hagen S, Stark D. Conservative prevention and management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12.
12. Bash KL. Review of vaginal pessaries. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55 (7): 455–60.
13. Cundiff GW, Amundsen CL, Bent AE et al. The PESSRI study: symptom relief outcomes of a randomized crossover trial of the ring and Gellhorn pessaries. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (4): 405.e1–8.
14. Ramsay S, Tu LM, Tannenbaum C. Natural history of pessary use in women aged 65–74 versus 75 years and older with pelvic organ prolapse: a 12-year study. *Int Urogynecol J* 2016; 12.
15. Milart P, Woźniakowska E, Czuczwar P, Woźniak S. Pelvic organ prolapse in women: how is it diagnosed and treated currently? *Prz Menopauzalny* 2015; 14 (3): 155–60.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ярин Геннадий Юрьевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния неврологической ФГБУ «ННИИТО им. Я.И. Цивьяна», зам. дир. по хирургической части, зав. хирургическим отд-нием АНО «Клиника ННИИТО». E-mail: yaringennadiy@icloud.com

Вильгельми Инна Александровна – мл. науч. сотр. отд-ния неврологической ФГБУ «ННИИТО им. Я.И. Цивьяна», врач-гинеколог хирургического отд-ния АНО «Клиника ННИИТО». E-mail: vilgelmi@ngs.ru

Люфт Евгений Валерьевич – врач-гинеколог хирургического отд-ния АНО «Клиника ННИИТО». E-mail: evluft@mail.ru

Gennadiy Yu. Yarin – Cand. Sci. (Med.), Tsivian Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Clinic of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of NRITO. E-mail: yaringennadiy@icloud.com

Inna A. Vilgelmi – Research Assistant, Tsivian Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Clinic of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of NRITO. E-mail: vilgelmi@ngs.ru

Evgeny V. Luft – gynecologist, Clinic of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of NRITO. E-mail: evluft@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.09.2019

Поздний репродуктивный возраст и современные технологии

Для цитирования: Поздний репродуктивный возраст и современные технологии. Гинекология. 2019; 21 (4): 27–31. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190563

Conference Proceedings

Late reproductive age and modern technology

For citation: Late reproductive age and modern technology. Gynecology. 2019; 21 (4): 27–31. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190563

I Национальный конгресс по менопаузе с международным участием, проходивший на площадке ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, собрал множество специалистов разных направлений. На мероприятии были проработаны международные и клинические рекомендации по проблеме менопаузы, аспекты применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), проблемы лечения остеопороза, урологических нарушений, предложены концепции поддержания здоровья женщин старшего репродуктивного возраста и др.

Возможности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин в перименопаузе осветила **Ксения Владиславовна Краснополяская** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения репродуктологии ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии».

Сегодня в мире прослеживается эволюция репродуктивного поведения: женщины все чаще стали откладывать материнство «на потом». К помощи ВРТ прибегают женщины позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет) и ранней перименопаузы (старше 40 лет). В этом возрасте повышается частота осложненных процедур, в частности бедного ответа на стимуляцию яичников. Качество полученной яйцеклетки нередко оставляет желать лучшего. В программах используются высокие дозы гонадотропинов, у пациенток происходит повышение уровня прогестерона и нарушается трансформация преградивного эндометрия – все эти факторы приводят к снижению имплантационного потенциала эмбрионов и к минимальной частоте наступления беременности. В перименопаузе этот показатель составляет лишь 5%, а вероятность родов еще меньше. С возрастом матери растет и процент хромосомной патологии эмбрионов. Так, в 41–42 года доля анеуплоидий составляет 80%. Ситуацию помогает улучшить использование донорских половых клеток.

В перименопаузе у пациенток все реже встречается сохраненный менструальный цикл – чаще женщины страдают олиго- и аменореей. Для оценки толщины и состояния эндометрия в период подготовки к программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) широко используется заместительная гормональная терапия как в циклическом, так и в непрерывном режиме, в частности эстрогены и дидрогестерон (перорально или внутримышечно). Согласно программам, параллельно проводится УЗИ-мониторинг эндометрия. Очень важно проведение качественной поддержки лютеиновой фазы препаратами прогестерона. Наряду с ранее широко применявшимися препаратами инъекционного и вагинального биоидентичного прогестерона сегодня также продемонстрировал высокую эффективность в ЭКО дидрогестерон, который зарегистрирован и широко применяется в циклах ЭКО уже более чем в 50 странах мира.

Елена Николаевна Карева – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) – продемонстрировала сравнительные характеристики гестагенов, входящих в состав комбинированной МГТ. Известно, что ядерные рецепторы прогестерона относятся к общей группе, в которую входят также глюко-, минералкортикоидные и андрогенные рецепторы. Нейтральным профилем активности обла-

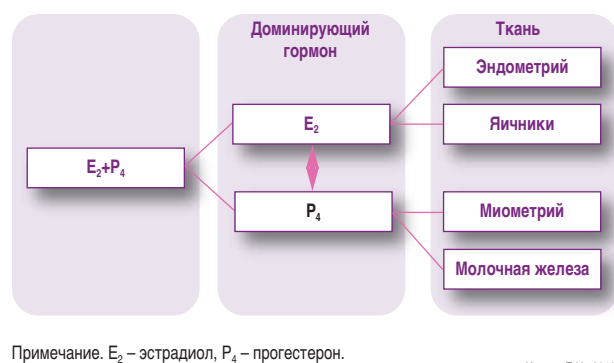
дают прогестерон и дидрогестерон (за счет быстрого метаболизма), антиандрогенным – ципротерон, диеногест, дроспиренон, номегестрел, андрогенным – медроксипрогестерона ацетат и левоноргестрел, а антиминералкортикоидным – дроспиренон. В препаратах МГТ основную функциональную нагрузку берет на себя эстрогенный компонент, а гестаген «прикрывает» эндометрий от гиперпластических процессов и нивелирует неблагоприятные эффекты эстрогенов, в частности влияние на свертывающую систему крови или ткань молочной железы (рис. 1).

С фармакологической точки зрения прогестерон и дидрогестерон – самые слабые лиганды прогестагеновых рецепторов – обладают самым незначительным эффектом пролиферации, остальные гестагены – сильные лиганды – напротив, вызывают пролиферацию и повышают вероятность развития рака молочной железы (РМЖ), яичников, шейки матки.

Что касается кардиоваскулярных рисков, то известно, что эстроген обладает кардиовасопротекторным действием, но при этом повышает экспрессию факторов коагуляции. Снижение степени атерогенности крови при использовании циклической МГТ происходит стабильно к 9–12 мес терапии и проявляется в снижении уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышении уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), снижении индекса атерогенности. При продолжительности постменопаузы более 5 лет позитивное влияние МГТ на сердечно-сосудистую систему достигается чуть позже. Что касается свойств гестагенного компонента в составе МГТ, синтетические вещества ухудшают толерантность к глюкозе, способствуют развитию инсулинорезистентности, в то время как прогестерон и дидрогестерон не оказывают негативного влияния на углеводный обмен. Нейтральные и антиандрогенные гестагены не блокируют положительное действие эстрогенов на липидный и углеводный обмен, поэтому обладают более высоким профилем безопасности в плане отдаленных сердечно-сосудистых событий. Результаты исследования, в котором было проанализировано влияние эстрадиола/дидрогестерона и тиболона на липидный спектр крови, показали снижение концентрации общего холестерина и ЛПНП и повышение содержания ЛПВП на фоне 2-летнего приема комбинированного препарата (по сравнению как с тиболоном, так и с плацебо). Еще одним качеством дидрогестерона становится его способность влиять на концентрацию ключевого ангиопротективного фактора – оксида азота (NO): так, устойчивый метаболит дигидродидрогестерон увеличивает синтез NO.

Интересно также изменение содержания провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО)-α и интерферона γ, играющих немаловажное значение в патогенезе сахарного

Рис. 1. «Зависимость» пролиферативных процессов разных тканей от гормонов.
Fig. 1. "Dependence" of proliferative processes of different tissues on hormones.



диабета 2-го типа (СД 2) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и сыворотке крови под влиянием ультра-низкодозированной МГТ (0,5 мг эстрадиола/2,5 мг дидрогестерона – Фемостон® мини). Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении повышенного содержания всех исследованных цитокинов (рис. 2). Это позволяет сделать вывод, что для пациенток, климактерические симптомы которых протекают на фоне ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и СД, рациональным становится прием препаратов с нейтральными гестагенами (см. таблицу). При выборе между прогестероном и дидрогестероном важно учитывать, что последний обладает лучшими характеристиками безопасности и имеет меньше противопоказаний к назначению.

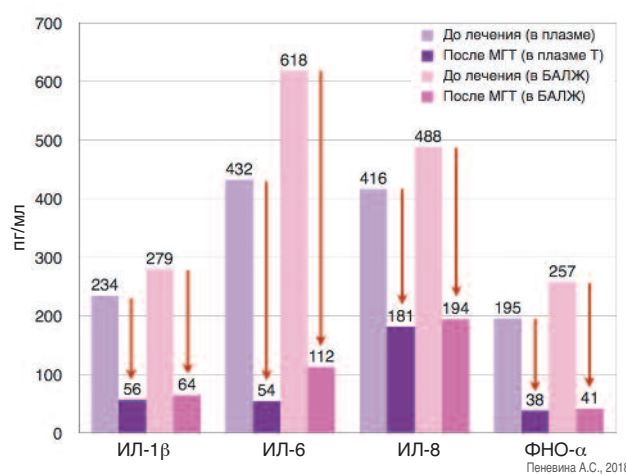
Важной становится оценка состояния кардиоваскулярной системы перед наступлением климактерия. Так, если женщина не испытывала проблем в этом вопросе, с помощью МГТ можно добиться профилактического эффекта. Если прием МГТ инициируют в начале менопаузы при отсутствии или минимальных проявлениях ишемической болезни сердца, развитие негативных эффектов маловероятно. При выраженных повреждениях артерий сердца назначение МГТ может привести к усугублению ситуации. Важно также учитывать дозу, тип, путь введения и сроки приема МГТ. Что касается отмены препаратов, показано, что у женщин от 50 до 60 лет отказ от МГТ через 1–2 года приносит больше вреда, чем пользы. Если женщина здорова, она может продолжать терапию до тех пор, пока это будет необходимо.

Ведению беременности в позднем репродуктивном периоде был посвящен доклад доктора медицинских наук **Павла Васильевича Козлова**, профессора кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Неблагоприятная популяционная статистика репродуктивных потерь связана в первую очередь со спорадическими мутациями, обусловленными анеуплоидией; примерно 30–40% потерь не имеют явных хромосомных нарушений, при этом назначение фолиевой кислоты не предотвращает невынашивание у женщин с неуточненным привычным невынашиванием беременности (ПНБ). Увеличение возраста родителей (женщины – старше 35 лет, мужчины – старше 40 лет) и «старение» гамет до оплодотворения повышает вероятность бесплодия и репродуктивных потерь. К возрастассоциированным причинам относят снижение овариального резерва яичников, снижение продуцирования цитокинов Т-хелперов 2, рост генитальной (миома матки, эндометриоз) и экстрагенитальной (артериальная гипертензия, эндотелийзависимая патология – СД, антифосфолипидный синдром, нефрит, ожирение) патологии.

В вопросе самопроизвольного прерывания беременности огромное значение придается тромбофилическому состоянию – наличие наследственных, приобретенных, ятрогенных и лекарственных форм, а также эндотелийзависимой экстрагенитальной патологии. Согласно приказу Минздрава

Рис. 2. Статистическое сравнение групп пациентов с СД 2, коморбидным с ХОБЛ и климактерическим синдромом, без МГТ и с проведением МГТ (ультранизкодозированная – 0,5/2,5) по содержанию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и БАЛЖ.

Fig. 2. Statistical comparison of groups of patients with type 2 diabetes, comorbid with COPD and menopausal syndrome, without MHT and with MHT (ultra-low dose – 0.5/2.5) by the content of pro-inflammatory cytokines in blood serum and BALF.



России, пациенткам с выявленной наследственной тромбофилией высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (вне зависимости от наличия клинической симптоматики), а также с другими видами бессимптомной наследственной тромбофилии при наличии иных факторов риска следует как можно раньше при подтверждении факта наступления беременности (а также на протяжении всей беременности, родов и 6 нед послеродового периода) рекомендовать низкомолекулярный гепарин с профилактической целью. В случае других видов бессимптомной наследственной тромбофилии при отсутствии иных факторов риска возможно ведение беременности без рутинного назначения низкомолекулярного гепарина, однако профилактику следует осуществлять в послеродовом периоде.

Пациенткам с признаками антифосфолипидного синдрома, который встречается при ПНБ в 15–20%, следует назначать низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/сут) до зачатия и профилактические дозы гепарина с даты получения положительного результата теста на беременность.

При выявлении инфекционного генеза ПНБ вопрос о назначении антибиотиков с профилактической или терапевтической целью решается индивидуально.

Эндокринные факторы невынашивания включают некомпенсированный гипотиреоз, инсулинорезистентность, СД, гиперпролактинемия и в 24–35% – так называемую прогестероновую недостаточность (недостаточность лютеиновой фазы – НЛФ, рецепторная дисфункция эндометрия, аутоиммунная стимуляция к прогестерону). НЛФ формируется при применении ВРТ, предполагающих стимуляцию яичников (вне зависимости от протокола), по следующим причинам: сверхфизиологические дозы эстрадиола в ранней лютеиновой фазе вызывают мультифолликулярный рост при стимуляции яичников, что подавляет секрецию лютеинизирующего гормона и продукцию прогестерона желтым телом; применение аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (агонистов или антагонистов) нарушает пульсативную секрецию лютеинизирующего гормона, обуславливая недостаточный синтез прогестерона. Именно поэтому поддержка лютеиновой фазы является стандартной практикой при проведении ЭКО/ВРТ. Применение прогестерона в лютеиновой фазе циклов ЭКО повышает показатели наступления беременности и исходы в сравнении с отсутствием такой терапии. При этом гестагенную поддержку нужно осуществлять до 12-й недели беременности.

Согласно рекомендациям Минздрава России, нельзя одновременно назначать препараты, имеющие однонаправленное фармакологическое действие. Проведенные в

Спектр безопасности гестагенов [1–5] Gestagen Safety Spectrum [1–5]			
Потребности и особенности пациентки	Дидрогестерон	Прогестерон	Синтетические гестагены
Одобен Минздравом России при нарушениях менструального цикла	+	+	-
Не подавляет овуляцию	+ ^a	-	-
Сохраняет положительный эффект эндогенных эстрогенов	+	+	-
Сохраняет положительный эффект эндогенных андрогенов	+	± ^b	- ^b
Разрешен при риске тромбозов	+	-	-
Разрешен при СД	+	± ^c	± ^c
Разрешен при РМЖ	+	-	-
Прием препарата не зависит от приема пищи и состояния микрофлоры кишечника	+	-	+
Можно принимать вместе с препаратами любых других групп – не влияет на их эффективность	+	-	-
Можно назначать пациенткам с фоточувствительностью	+	-	+
Можно назначать пациенткам с мигренью и эпилепсией	+	-	-
Примечание. «+» – да, «±» – с ограничениями, «-» – нет, «-» – в обычной дозировке, ^b – дидрогестерон имеет менее выраженное антиандрогенное действие, чем прогестерон, а комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенными прогестинами обладают выраженным антиандрогенным эффектом [5]; ^c – нельзя при СД с осложнениями, могут влиять на гипогликемическую терапию. Note. «+» – yes, «±» – with restrictions, «-» – no, «-» – in the usual dosage, ^b – dydrogesterone has a less pronounced antiandrogenic effect than progesterone, and combined oral contraceptives with antiandrogenic progestins have a pronounced antiandrogenic effect [5]; ^c – not for diabetes with complications, may affect hypoglycemic therapy.			

2017–2018 гг. многоцентровые рандомизированные исследования LOTUS I и LOTUS II эффективности, безопасности и переносимости пероральной формы дидрогестерона (30 мг/сут) в сравнении с вагинальной формой микронизированного прогестерона (600 мг/сут в виде капсул и 90 мг/сут в виде геля) продемонстрировали большую частоту наступления беременности и успешных родов при применении дидрогестерона, чем вагинального прогестерона. Метаанализ 2016 г., посвященный применению прогестагенов по сравнению с плацебо или отсутствием терапии угрожающего выкидыша, показал достоверное снижение риска прерывания беременности при приеме дидрогестерона [1, 6]. По данным рандомизированных клинических исследований дидрогестерон повышает частоту живорождения при угрожающем выкидыше с 72% до 88% (OR=1,22; $p<0,05$) [7], а при привычном выкидыше – с 83% до 93% (OR = 1,12; $p<0,05$) [8], в то время как вагинальный биоидентичный прогестерон, согласно исследованиям 2015 и 2019 гг., достоверного эффекта не продемонстрировал [9–11]. Благодаря разнице в эффективности дидрогестерон при применении во время беременности по зарегистрированным показаниям может дать для России демографический эффект в виде рождения дополнительно 23 тыс. детей ежегодно [12].

При этом, согласно рекомендациям Минздрава России, дозировку препаратов, установленную инструкцией, превышать недопустимо: избыточные дозы препаратов блокируют рецепторы, нарушая их чувствительность, что может спровоцировать прерывание беременности. Схема назначения дидрогестерона такова: при угрожающем выкидыше – 40 мг однократно, затем по 10 мг через каждые 8 ч до исчезновения симптомов; при привычном выкидыше – 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности с последующим постепенным снижением дозировки. При этом мировым медицинским сообществом подтверждено отсутствие эффекта от прогестеронотерапии у пациенток с необъяснимым генезом ПНБ, для профилактики преждевременных родов и при отслойке хориона в I триместре беременности, но нет никакого сомнения в необходимости назначения такого лечения при профилактике и лечении у пациенток с тремя и более выкидышами в анамнезе или при терапии истмико-цервикальной недостаточности.

Психологические аспекты онкофобии у врачей и пациентов и возможность назначения МГТ онкологическим пациентам осветила **Наталья Николаевна Стеняева** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». Данные популяционных исследований показывают, что от 1/3 до 1/2 опрошенных людей боятся онкологических заболеваний больше, чем любых других патологий, в том числе сердечно-сосудистых. Выявлено, что в ряде случаев онкофобия препятствует поиску помощи и прохождению скрининга, правда, в других случаях она оказывает

стимулирующее воздействие. Стоит различать беспокойство пациентов и онкофобию – патологический страх онкологических заболеваний, обусловленный представлениями о раке как о неизлечимой болезни с тяжелыми страданиями больных в терминальной стадии. В медицинском сообществе вопросы назначения МГТ пациентам с онкологическими заболеваниями в анамнезе и влияния такого типа терапии на канцерогенез также стоят очень остро.

Системная менопаузальная эстрогенсодержащая терапия доступна уже более полувека. Исследование WHI вначале показало неблагоприятное соотношение рисков и преимуществ приема МГТ для здоровья женщин, однако повторный анализ результатов позволил пересмотреть полученные выводы: так, было показано снижение смертности от всех причин у женщин, использующих МГТ, на 20–40% при начале терапии в течение первых 10 лет после наступления менопаузы.

Важно не избегать назначения МГТ из-за онкофобии, а взвесить все «за» и «против», принимая такое решение. Онкологический риск требует рассмотрения вопроса с двух сторон: может ли МГТ вызвать опухоли у пациентов без отягощенного онкологического анамнеза и возможен ли рецидив и прогрессирование злокачественной опухоли у выживших больных. И эти риски будут очень различаться в зависимости от того, какая онкологическая нозология обсуждается.

РМЖ. В международном когортном исследовании женщин с мутацией BRCA-1 после профилактической овариэктомии и с неповрежденной молочной железой был выявлен повышенный риск РМЖ при применении эстроген-прогестиновой МГТ, но риск не увеличивался при моноэстрогенной терапии. Таким образом, пациенткам с РМЖ в анамнезе МГТ противопоказана. Если молочные железы интактны и в анамнезе нет РМЖ при мутации генов BRCA-1 и BRCA-2, а также в случае профилактической мастэктомии, женщинам в возрасте естественной менопаузы (50 лет) может быть предложена МГТ. Риск возникновения РМЖ зависит от входящего в состав препарата гестагена: прием синтетических гестагенов ассоциирован с повышенным риском, в то время как МГТ с дидрогестероном или микронизированным прогестероном не ассоциирована с повышением рисков.

Рак яичников. В долгосрочной перспективе во многих исследованиях и метаанализах показано, что при эпителиальных опухолях яичников МГТ либо не увеличивает рецидив злокачественных заболеваний, либо даже значительно увеличивает выживаемость пациентов. Эндометриодный рак яичников обычно упоминается как тип, чувствительный к эстрогену, поэтому МГТ предложено не назначать. При granulозных опухолях безопасность МГТ также не доказана.

Саркома матки. Сообщалось, что назначение МГТ оказывает неблагоприятное влияние на саркомы стромы эндометрия, поэтому при данных типах опухолей следует избегать МГТ.

Рак шейки матки. В 80–90% встречается эстрогенонезависимый плоскоклеточный рак. Согласно работам E. Ploch, при приеме моно- или комбинированной МГТ рецидив за-

болевание составлял 20%, а 5-летняя выживаемость – 80%, тогда как в контрольной группе эти показатели были равны 32% и 65% соответственно. Однако важно учитывать, что 10–20% рака шейки матки составляет аденокарцинома, а ее «поведение» при назначении МГТ неблагоприятно.

Рак влагалища и вульвы. В большинстве случаев встречается плоскоклеточный рак, гормоночувствительность которого аналогична плоскоклеточному раку шейки матки (МГТ не противопоказана). Однако в отношении влажной аденокарциномы и аденокарциномы вульвы четких указаний не предусмотрено.

Злокачественные новообразования крови (острый и хронический лимфолейкоз, миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома). Исследования, касающиеся вопроса о назначении МГТ после онкотерапии злокачественных гематологических заболеваний, не выявили увеличения частоты рецидивов или показателей смертности.

Опухоли головного мозга. Данные о влиянии МГТ на возникновение опухолей головного мозга в целом и менингиомы и глиомы в частности весьма противоречивы. Они могут быть чувствительны к эстрогену и прогестерону, а стероиды могут стимулировать рост и рецидив таких опухолей. Поэтому следует избегать назначения МГТ у пациенток с опухолями головного мозга.

Злокачественная меланома. Одна из самых агрессивных опухолей. Безопасность МГТ при распространенной метастатической злокачественной меланоме остается спорной, рекомендаций относительно назначения терапии нет.

Рак легких. Учитывая, что в лечении рака легких в последнее время используют антиэстрогеновые агенты и ингибиторы ароматазы, следует предположить, что эстроген как часть МГТ не должен использоваться у больных раком легких.

Колоректальный рак. Встречается у женщин в менее тяжелых формах, чем у мужчин, из чего можно сделать вывод о протективном эффекте эстрогенов. Результаты исследования указывают на тот факт, что эстрогены снижают частоту возникновения колоректального рака и уменьшают прогрессирование заболевания. Считается, что МГТ оказывает положительное влияние на колоректальный рак, и выжившим пациенткам, страдающим от симптомов недостаточности яичников, следует предлагать МГТ.

Рак желудка. Известно, что рак желудка, чувствительный к эстрогеновым рецепторам (ER-позитивный), связан с негативным исходом терапии. Такие формы рака обычно более распространены и менее дифференцированы, а также имеют меньшую послеоперационную выживаемость. Следует избегать назначения МГТ у выживших, особенно в случаях опухолей, чувствительных к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам.

Рак печени. Эстроген обладает сильным антиоксидантным и противовоспалительным действием, предотвращая фиброз – ключевой шаг к канцерогенезу печени. Эстрогены также могут тормозить прогрессирование вирусной инфекции гепатита В, тем самым ингибируя развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Эти эффекты способствуют снижению заболеваемости гепатоцеллюлярным раком и лучшей выживаемости среди пациентов, получающих МГТ.

Рак мочевого пузыря. Известно, что заболевание протекает в более агрессивной форме именно у женщин (12–18% случаев рака мочевого пузыря ER-позитивны). Исследования указывают на роль эстрогена в инициации и прогрессировании онкозаболевания, что позволяет рассматривать рак мочевого пузыря как опухоль, чувствительную к эстрогену. Поэтому МГТ таким больным назначать не следует.

Рак поджелудочной железы. Метаанализ, основанный на 27 когортных и «случай-контроль» исследованиях, показал, что риск рака поджелудочной железы не связан с использованием экзогенных гормонов в составе МГТ, т.е. терапия

больным раком поджелудочной железы в анамнезе не противопоказана.

Рак эндометрия. Этот тип онкозаболеваний чувствителен к эстрогену в 90% (I стадия) и не зависит от него только в 10% (II стадия, чаще всего серьезная папиллярная карцинома). Исследования, опубликованные за последние десятилетия, не подтверждают увеличение частоты рецидивов после начала МГТ. Так, несколько небольших обсервационных исследований показали, что частота рецидивов и выживаемости у пациенток, принимавших МГТ, была не хуже, а в некоторых случаях даже лучше, чем у группы без МГТ. Аналогичные результаты были получены в единственном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, в котором участвовали более 1200 пациенток, и в метаанализе с участием 900 женщин. Свежий метаанализ показал также, что комбинированная эстроген/прогестин МГТ обладает протективным эффектом относительно рецидива рака эндометрия – в отличие от монотерапии эстрогенами. Для снижения риска необходимо выбирать гестаген с наибольшей степенью защиты эндометрия от пролиферативного действия эстрогенов. С точки зрения положительного влияния на метаболизм, низкого риска венозной тромбоэмболии и РМЖ наиболее предпочтительным гестагеном являются дидрогестерон и микронизированный прогестерон. Последний, по сравнению с другими гестагенами, в меньшей степени оказывает протективное действие на эндометрий. Дидрогестерон можно рассматривать как гестаген выбора, поскольку он обеспечивает более высокую степень протекции эндометрия и не влияет на риски РМЖ.

Решение о назначении МГТ пациентке с тем или иным видом опухоли должно быть взвешенным, основанным на широком спектре научных данных. Принимать его необходимо совместно с пациенткой после разъяснения ей всех положительных и отрицательных аспектов лечения.

Литература/References

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 26.02.2018. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Diufaston® 10 mg, tabletki, pokrytye plenochnoi obolochkoi, 26.02.2018 (in Russian).]
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Утрожестан® от 16.06.2017. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Utrozhestan® ot 16.06.2017 (in Russian).]
3. Schindler AE. *Maturitas* 2009; 65: S3–S11.
4. Caïm grls.rosminzdrav.ru, docmyn 20.08.2018. [Sait grls.rosminzdrav.ru, dostup 20.08.2018 (in Russian).]
5. Rižner TL et al. *Steroids* 2011; 76 (6): 607–15.
6. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C. Use of oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh IVF cycles is associated with an increase in live birth rate: an integrated individual patient data analysis of the lotus phase iii trial program. *Fertil Steril* 2018; 110 (4): e90.
7. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas* 2009; 65 (Suppl. 1): S47–S50.
8. Kumar A et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2014; 102 (5): 1357–63.e3.
9. Coomarasamy A et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *New Engl J Med* 2019; 380: 1815–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1813730
10. Coomarasamy A et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med* 2015; 373 (22): 2141–8.
11. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша. *Мед. совет.* 2018; 3: 34–8. [Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A. Didrogesteron v lechenii ugrozhaiushchego i pri vychnogo vykidysya. *Med. sovet.* 2018; 3: 34–8 (in Russian).]
12. Прохоренко Н.Ф. Демографический потенциал: дополнительные аспекты. *ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестн. ВШОУЗ.* 2019; 5 (2): 22–47. [Prokhorenko N.F. Demograficheskiy potential: dopolnitel'nye aspekty. *ORGZDRAV: novosti, mneniia, obuchenie. Vestn. VShOUZ.* 2019; 5 (2): 22–47 (in Russian).]

Производственные факторы и репродуктивное здоровье: каузация и оценка профессиональных рисков

С.А. Бабанов^{✉1}, Л.А. Стрижаков², И.А. Агаркова¹, Ю.В. Тезиков¹, И.С. Липатов¹¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия[✉]s.a.babanov@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Воздействие физических и химических профессиональных вредностей может приводить к нарушению репродуктивной функции, гинекологическим заболеваниям, ухудшению течения беременности.

Цель. Определить методы профилактики и лечения профессиональных поражений репродуктивной сферы у женщин и мужчин, работающих во вредных условиях труда.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLIBRARY и пр.) за последние 2–15 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. Оценка связи и степени профессиональной обусловленности заболеваний репродуктивной системы с условиями труда показала, что женщины, работающие во вредных условиях (класс 3.1–3.3), имели осложнения беременности, патологию родов, которые характеризовались высокой и средней степенью связи с условиями труда. Нарушения здоровья новорожденных оценивались по категории очень высоких степеней связи с работой матери. Таким образом, можно считать принципиально доказанным факт индуцирования материнского профессионального риска для здоровья ребенка. На основании полученных результатов к профессиям высокого риска по развитию нарушений репродуктивного здоровья относятся женщины-работники, которые трудятся в условиях класса 3 2-й степени вредности.

Заключение. Врачам акушерам-гинекологам, профпатологам, работающим в составе врачебных комиссий по проведению предварительных и периодических медицинских осмотров, а также врачам акушерам-гинекологам, наблюдающим женщин репродуктивного возраста в женских консультациях, центрах репродуктивного здоровья (в том числе планирующих деторождение), необходимо принимать решения в строгом соответствии с действующей нормативно-правовой базой в области охраны здоровья работников, связанных с тяжелыми, вредными и опасными условиями труда, и прежде всего сохранения их репродуктивной функции.

Ключевые слова: тяжелые условия труда, профессиональные поражения репродуктивной сферы.

Для цитирования: Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Агаркова И.А. и др. Производственные факторы и репродуктивное здоровье: каузация и оценка профессиональных рисков. Гинекология. 2019; 21 (4): 32–42. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190227

Review

Workplace factors and reproductive health: causation and occupational risks assessment

Sergey A. Babanov^{✉1}, Leonid A. Strizhakov², Irina A. Agarkova¹, Yuriy V. Tezikov¹, Igor S. Lipatov¹¹Samara State Medical University, Samara, Russia;²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia[✉]s.a.babanov@mail.ru

Abstract

Background. Exposure to physical and chemical work-related hazards can lead to an impairment of reproductive function, gynecological diseases and a pregnancy course worsening.

Aim to determine methods of prevention and treatment of occupational disorders of the reproductive system in women and men who deals with harmful labour conditions.

Materials and methods. To write this review a search for domestic and foreign publications in Russian and international search systems (PubMed, eLIBRARY, etc.) for the last 2–15 years was conducted. The review includes articles from peer-reviewed literature.

Results. Evaluation of a relationship and its degree between a reproductive system diseases and workplace conditions showed that women working in harmful conditions (class 3.1–3.3) had complications of pregnancy and childbirth disorders which were to a high or medium degree related to their labour conditions. Newborns' health disorders were assessed as a category of very high degree relationships with the mother's work. Thus the fact that maternal occupational risks induce a child's health disorders can be considered as fundamentally proven. This study data showed that occupations of high risk of a reproductive health disorders include female workers who work in conditions of class 3 of the 2nd degree of harm.

Conclusion. Obstetrician-gynecologists, occupational physicians who work as part of medical commissions for preliminary and periodic medical examinations as well as obstetrician-gynecologists who deals with women of reproductive age in women's consultation clinic and reproductive health centers (including those planning childbearing) need to make decisions strictly according to legal and regulatory acts on health protection of employees who work under arduous and harmful labour conditions, and above all to consider on maintenance of their reproductive function.

Key words: arduous labour conditions, occupational disorders of reproductive system.

For citation: Babanov S.A., Strizhakov L.A., Agarkova I.A. et al. Workplace factors and reproductive health: causation and occupational risks assessment. Gynecology. 2019; 21 (4): 32–42. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190227

В настоящее время в условиях снижения численности трудоспособного населения в Российской Федерации, связанного со снижением рождаемости и ростом смертности, охрана репродуктивного здоровья населения является важнейшим направлением государственной политики, определяющим национальную безопасность России [1–4]. Немаловажное место в сохранении репродуктивного потенциала и роста рождаемости зани-

мают профилактика и лечение профессиональных поражений репродуктивной сферы у женщин и мужчин, работающих во вредных условиях труда. Так, еще Н.А. Вигдорчик, один из основоположников профессиональной патологии в нашей стране, в 1930 г. в своей книге «Профессиональная патология. Курс профессиональных болезней» писал о патогенезе и профессиональных факторах риска нарушений женской репродуктивной сферы, отмечая роль

стоячей работы и тяжелого физического труда с переноской тяжестей, случаи бесплодия, врожденных пороков развития и высокой неонатальной смертности в семьях рабочих свинцовых производств [5–7].

В настоящее время на международном уровне действуют нормативные документы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международной организации труда (МОТ), направленные на сохранение репродуктивного потенциала работающего населения. Так, ВОЗ в 2004 г. приняла Глобальную стратегию по репродуктивному здоровью и Резолюцию о семье и здоровье, а в 2007 г. – Глобальный план действий по охране здоровья работающих на 2008–2017 гг. По этим вопросам МОТ приняла ряд конвенций: Конвенцию №156 о трудящихся с семейными обязанностями (1981 г.), Конвенцию №183 об охране материнства (2000 г.), Конвенцию №187 об основах, содействующих безопасности и гигиене труда (2006 г.) и др.

В РФ основой разработки нормативных правовых документов, направленных на обеспечение охраны репродуктивного здоровья населения, является Конституция РФ [8].

Распоряжением Правительства РФ от 08.03.2017 была принята Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2017–2022 гг., в которой указывается на важность развития системы охраны репродуктивного здоровья, особенно для работающих женщин, так как на работах с вредными и/или опасными условиями труда заняты более 1 млн женщин (по данным на 2015 г. – 1145,1 тыс.).

Федеральный закон №323н «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» (от 21 ноября 2011 г.) [9] и разъясняющие его Приказ Минздрава России №302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» (от 12 апреля 2011 г.) [10] и Приказ №417н Минздрава России (от 27 апреля 2012 г.) «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» [11] позволяют врачам акушерам-гинекологам, профпатологам, работающим в составе врачебных комиссий по проведению предварительных и периодических медицинских осмотров, а также врачам акушерам-гинекологам, наблюдающим женщин репродуктивного возраста в женских консультациях, центрах репродуктивного здоровья (в том числе планирующих деторождение), принимать решения в строгом соответствии с действующей нормативно-правовой базой в области охраны здоровья работников, связанных с тяжелыми, вредными и опасными условиями труда, и прежде всего сохранения их репродуктивной функции [12].

В Трудовой кодекс РФ (ТК РФ) включены специальные нормы по охране труда женщин, принятые с учетом физиологических особенностей женского организма. При этом нормы ТК РФ, относящиеся к охране труда женщин, базово касаются всех работниц, а также в ТК РФ выделены отдельные нормы, содержащие дополнительные гарантии, направленные на сохранение здоровья женщин, выполняющих функцию материнства, т.е. нормы, направленные на профилактику нарушений у будущих поколений. Государство признает и законодательно дополнительно защищает беременных работниц и работниц, недавно родивших или кормящих грудью, так как они являются группами повышенного профессионального риска в отношении безопасности здоровья как самих женщин, так и их потомства [13, 14].

Нарушениями репродуктивного здоровья у женщин, связанными с профессией и вредными производственными факторами, являются:

- опущение и выпадение женских половых органов (N81) при тяжелой физической работе, выполняемой преимущественно стоя;
- злокачественные новообразования женских половых органов и молочной железы (C50–C58) при воздействии на организм ионизирующих излучений и других канцерогенных факторов.

К числу нарушений репродуктивного здоровья у женщин, связанных с работой (производственно-обусловленных), могут быть отнесены следующие виды заболеваний:

- неспецифические воспалительные болезни женских тазовых органов при работе на холоде (N60–N73, N76, N77);
- дисплазии и лейкоплакия шейки матки (N87–N88), новообразования женских половых органов (D25–D28) при воздействии вредных производственных факторов, обладающих мутагенным и канцерогенным действием, а также гормонов и гормоноподобных веществ, нарушения менструальной функции (N91.1, N91.4, N92, N94), привычный выкидыш и женское бесплодие (N96–N97.0), у женщин, подвергающихся воздействию общей вибрации и чрезмерным сенсорно-эмоциональным нагрузкам в процессе трудовой деятельности (напряженный характер труда, работа в вечерние и ночные смены) [6, 7, 12].

В РФ действуют СанПиН 2.2.0.555-96. «Гигиенические требования к условиям труда женщин», утвержденные Постановлением Госкомсанэпиднадзора №32 от 28 октября 1996 г. [15], содержащие перечень потенциально опасных для репродуктивного здоровья химических веществ, в который включены 156 химических элементов и соединений, способных оказывать негативное действие на репродуктивную функцию человека.

К специфическим репродуктивным повреждениям могут быть отнесены следующие вредные репродуктивные эффекты:

- гонадотоксическое действие (проявляется утратой или снижением способности к оплодотворению);
- генотоксическое действие (мутагенное, тератогенное, канцерогенное, в том числе врожденные пороки развития плода, возникновение опухолей в последующих поколениях);
- эмбриотоксическое действие (проявляется нарушениями течения беременности и функционально-морфологических параметров плода, исключая врожденные пороки и опухоли) [16, 17].

Нарушения менструального цикла у женщин отмечены в таких отраслях промышленности, как медицинская (профессиональный контакт с формальдегидом, фенолом, винилхлоридом, соединениями ртути, оксидами углерода и азота, углеводородами), деревообрабатывающая (фенол, формальдегид, ацетон, углеводороды, пыль фенолформальдегидной смолы), в химической промышленности при переработке газа (сероводород, сернистый ангидрид, меркаптан) [16, 17].

Так, по данным А.А. Потапенко [18], оценившей уровень заболеваемости и репродуктивного здоровья медицинских работников, установлено, что среди женщин – медицинских работников преобладает патология генеративной функции (29,45%), в ее структуре наибольший удельный вес имеют заболевания воспалительной этиологии (сальпингоофориты, кольпиты, аднекситы), осложнения беременности и родов (угроза прерывания беременности, преждевременные роды, гестоз 1 и 2-й половины беременности), доброкачественные и злокачественные новообразования яичников, матки, шейки матки, влагалища, молочной железы. Наиболее высокие показатели патологии репродуктивной функции были выявлены у среднего медицинского персонала хирургического профиля, специалистов отделений физиотерапии и функциональной диагностики, рентгенологов, специалистов клинко-лабораторного звена.

Так, Л.С. Целкович [19] установлено нарушение репродуктивного здоровья женщин в производстве изопренового каучука – нарушение менструальной функции, фертильности, способности к зачатию, повышение числа осложнений беременности (85,8%), в том числе токсикозов 1 и 2-й половины беременности, угрозы прерывания беременности, анемического синдрома и других осложнений. Так, у аппаратчиц беременность чаще всего осложняется токсикозами 1 и 2-й половины беременности – соответственно, 27,7 и 23,7%, и анемией – 16,1%. У пробоотборщиц также значительный процент осложнений составляют токсикозы 1 и 2-й половины беременности, особенно высок процент угрозы прерывания беременности – 23,1, 26,9, 46,2% соответственно.

Так, Г.З. Алимбетовой, М.К. Гайнуллиной [20] установлено, что фталатные пластификаторы (сложные эфиры ортофта-

Таблица 1. Перечень потенциально опасных химических веществ по действию на репродуктивную функцию (согласно СанПиН 2.2.0.555-96. Гигиенические требования к условиям труда женщин, утвержденным Постановлением Госкомсанэпиднадзора №32 от 28 октября 1996 г.) Table 1. The list of potentially harmful chemicals by their effects on a reproductive function (according to SanR&N 2.2.0.555-96. Hygienic requirements for women's labour conditions approved by the Decree on October 28, 1996 No. 32 of the State Committee for Sanitary and Epidemiological Supervision)		
Название вещества		
1. Акриламид	53. Метацил	105. Трихлортриазин
2. Акролеин	54. Метилацетамид	106. Медитрихлорфенолят
3. 6-аминоникотинамид	55. Монофурфуриденацетон	107. Трихлорэтилен
4. Ангидрид селенистый	56. Моноэтанолламин	108. Триэтоксисилан
5. Анилин и его производные	57. Морфолин	109. Три-(2-этилгексил) фосфат
6. Антибиотики	58. В-нафтол	110. Карбонат тройной
7. Анестезирующие газы	59. А-нафтохинон	111. Уран (растворимые и нерастворимые соединения)
8. Антикоагулянты	60. Никотинамид	112. нн-М-фенилендималеимид
9. Ацетамид	61. Нитросоединения бензол	113. Фенол
10. Ацетон	62. Нитрофураны	114. Формальдегид
11. Барбитал и барбитал натрия	63. Пахикарпин	115. Формамид
12. Барий и его соединения	64. Пестициды	116. Водород фосфористый
13. Бензин-растворитель топливный	65. Пиперидин	117. Фосфор пятихлористый
14. Бензол	66. Пиримидина производные	118. Фосфор треххлористый
15. Бензапирен	67. Раувольфия и ее препараты	119. Фосфора хлорокись
16. Бериллий и его соединения	68. Ртуть и ее соединения	120. Фтор цетамид
17. Бор и его соединения	69. Свинец и его соединения	121. Фторотан
18. Бутиламид бензосульфокислоты	70. Селен и его соединения	122. Фуран
19. Бутилметакрилат	71. Сероуглерод	123. Фуриловый спирт
20. Винила хлорид	72. Стирол	124. Фурфураниден
21. Гексахлорбензол	73. Стронций азотнокислый	125. Фурфурол
22. Героин	74. Стронция окись и гидроокись	126. Хинин
23. Гидразин и его производные	75. Сурьма и ее соединения	127. 4-хлорбензофенон-2-карбоновой кислоты
24. Гидроперекись изопропилбензола	76. Табак, пыль, летучие вещества	128. Хлористый 5-этоксифенил-1,2-ти азтионий
25. Гормональные препараты	77. Талодомид	129. Хлорметилтрихлорсилан
26. Дибутилфталат	78. Талий и его соединения	130. Хлоропрен
27. 1,3-бутадиен (дивинил)	79. Теобромин	131. Хлороформ
28. Дидодецилфталат	80. Теофиллин	132. II-хлорфенол
29. Диметилацетамид	81. Тестостерон	133. 2-хлорэтансульфохлорид
30. 2,6-диметилгидрохинон	82. Тетраметилгурамдисульфид	134. Хроматы, бихроматы
31. 4,4-диметилксан	83. Тетрахлорбутан	135. Циклогексан
32. Диметилсульфат	84. Тетрахлорбутадиен	136. Циклогексанон
33. Диметилперфталат	85. Тетразилсвинец	137. Циклогексанооксим
34. Диметилформамид	86. Тиаоцетамид и его производные	138. Циклогексиламин
35. Диметилфталат	87. Тиаурацил	139. Эпихлоргидрин
36. Динитрил перфторадипиновой кислоты	88. Толуол	140. Этилена оксид
37. Динитрил перфторглютаровой кислоты	89. Третибутилпирацетат	141. Этиленмин
38. Динитробензол	90. Требутилпербензоат	142. Этилмеркурфосфат
39. Диоксан	91. Трикрезилфосфат	143. 2-этилгексилдифенилфосфат
40. Дисульфид и метилпантаил-В-аминоэтил	92. Трикрезол	144. Эуфиллин
41. 1,3-дихлорбутен-2	93. 1,5,5-триметилциклогексанон-3	145. Уретаны
42. Диэтилацетамид	94. 3,5-триметилциклогексанон-3	146. Ацетилсалициловая кислота
43. Диэтилфталат	95. 2,4,6-тринитроанизол	147. Амила бромид
44. Кадмий и его соединения	96. Тринитротолуол	148. Бутила бромид
45. Капролактан	97. 2,4,6-тринитрофенол	149. Гексила бромид
46. Каптакс	98. Трифенилфосфат	150. Дибутилфенилфосфат
47. Карбатион	99. Трифтазин	151. Эпоксидных смол летучие продукты УП-650 и УП-650 Т
48. Ксантогенаты калия, натрия	100. М-трифторметилфенилзоцианат	152. Эпокситрифенольной смолы летучие продукты
49. Ксилон	101. Трифторхлорпропан	153. Метила дихлорид
50. Люминофоры	102. 1,1,3-трихлорацетон	154. 2-метилфуран
51. Марганец и его соединения	103. 1,2,3-трихлорбутен-3	155. Трибутилфосфат
52. Медь и ее соединения	104. Трихлорсиаид	156. Кислота феноксиуксусная
Примечание. Включены химические вещества, обладающие опасным воздействием на гонады и/или эмбрион (по данным клинических и экспериментальных исследований).		

левой кислоты и высших жирных спиртов – диоктифталат и дидодецилфталат) оказывают неблагоприятное воздействие на репродуктивное здоровье женщин, работающих в производстве искусственных кож. В структуре осложнений беременности у женщин на производстве искусственных кож ведущее место принадлежит ранним (22,1%) и поздним (20%) гестозам, также частым осложнением гестации являются анемический синдром (65,9%), гипоксия плода.

По данным О.Н. Байдюк [21], среди патологии репродуктивной сферы у женщин, работающих в производстве суперфосфатов, среди невоспалительных заболеваний преобладают в молодом возрасте нарушения менструального цикла (70%), а в старшем – полипы и эрозии шейки матки. Болезни органов малого таза воспалительного характера в возрасте 20–39 лет в изучаемом производстве выявлялись в 5 раз чаще, чем в старшей возрастной группе. Число случаев выявления невоспалительных заболеваний женских половых органов также достоверно выше по сравнению с контрольной группой в целом и по возрастам. При этом патогенетические особенности репродуктивных нарушений, и прежде всего менструальной функции, при воздействии разных классов химических веществ недостаточно изучены. Несомненно, что в основе нарушений менструальной функции лежат изменения гипофизарно-гонадных взаимоотношений. При воздействии разных классов химических веществ поражаются глубинные отделы центральной нервной системы, головного мозга, гипоталамической области. При этом известно, что гипофиз и гипоталамус занимают важное место в регуляции половой сферы, играют значительную роль в гормональной функции яичников, контролируют как количественную, так и циклическую гонадотропную секрецию. В связи с чем очевидно, что длительное воздействие химических токсикантов вызывает нарушение регуляторных систем, тем самым приводя к нарушению выработки половых гормонов.

По данным К.Ж. Сакиевой (2015 г.), установлено вредное воздействие продуктов хромового производства на репродуктивную функцию женщин. Так, достоверные различия ($p<0,05$) получены по количеству замерших беременностей (0,1±0,09) и мертворождений (0,05±0,06). При этом в группе не контактирующих с продуктами хромового производства замерших беременностей и мертворождений не зарегистрировано. Это наблюдение также наглядно демонстрирует отрицательное влияние профессиональных вредностей на процессы гаметогенеза и эмбриогенеза, так как большинство токсикантов химического производства обладают эмбриотоксическим, мутагенным и тератогенным действием. Анализ осложнений в течении беременностей показал, что основную группу отличала высокая частота аномалий родовой деятельности – 34,0±7,0% и 5,0±2,22% в группе сравнения ($p<0,05$). Гестоз выявлялся у женщин основной группы – 34±7,09% и 20,0±7,49% – в группе сравнения. Беременности у работниц промышленных производств чаще осложнялись ранним токсикозом (36,0±6,82% и 30,9±8,83% в группе сравнения). Достоверно чаще в основных группах ($p<0,05$) встречались и послеродовые гнойно-септические осложнения (41,0±7,06%) и лишь 5,0±2,22% – в группе сравнения [22].

По данным Н.Э. Кудряшовой, Л.А. Шпагиной, О.Г. Пекарева (2006 г.), у женщин токсикоопасных профессий чаще выявлялись миома тела матки и эндометриоз, а у женщин виброопасных профессий – воспалительные заболевания органов малого таза и синдром поликистозных яичников. Овариально-менструальная функция у женщин, подвергающихся воздействию органических растворителей, характеризовалась высоким процентом гиперменструального синдрома (64,8%) с преобладанием гиперполименореи (58,0%). У женщин, экспонированных к производственной вибрации, выявлена высокая частота нарушений овариально-менструальной функции по типу гипоменструального синдрома (57,7%) с преобладанием гипоменореи (44,2%) [23].

По данным О.В. Сивочаловой и соавт. (2015 г.), при оценке уровня гинекологической заболеваемости, этиологически обусловленной воздействием на работниц токсических веществ, он оказался достаточно высок (установ-

лены достоверные различия с группой контроля по выяваемости нарушений менструальной функции, доброкачественных новообразований, бесплодия) [24].

Также установлена взаимосвязь развития ряда заболеваний у новорожденных и детей первого года жизни с реакциями материнского организма на промышленные химические загрязнители окружающей среды, и в первую очередь – с реакциями на никель. Так, при повышении титров антител к никелю у беременных наблюдался достоверный рост частоты простудных заболеваний детей первого года жизни ($p<0,01$) и частоты перинатальных энцефалопатий ($p<0,05$). Воздействие формальдегида как «вездесущего» техногенного загрязнителя на женщин во время беременности проявилось в высокой частоте простудных и грибковых заболеваний детей первого года жизни, а также повышенных показателях врожденных пороков развития ($p=0,083$ и $p=0,089$). Свинец, являющийся экологическим фактором иммунодефицитов человека, проявил свое влияние через организм матери на частоту детских инфекций ($p=0,069$) [25].

Физические факторы

Воздействие повышенных уровней технологической вибрации (как локальной, так и общей) может приводить к увеличению частоты нарушений менструальной функции, самопроизвольных выкидышей, ранних и поздних гестозов. При этом, по данным разных авторов, процент нарушений менструальной функции при воздействии вибрации колеблется в диапазоне от 12,7 до 50,0%. Меноррагии, возникающие при вибрационном воздействии, проявляются как увеличением количества выделяемой крови, так и увеличением длительности менструального периода, присоединением болей в период менструации [26].

При воздействии производственной вибрации также может наблюдаться неблагоприятное течение беременности и родов. При этом частота невынашивания беременности (в виде неразвивающейся беременности, самопроизвольных аборт и преждевременных родов) особенно высока в профессиях и производствах, где наблюдается сочетанное воздействие на работниц технологической вибрации, шума, физического перенапряжения, токсических веществ). Так, в лакокрасочном цехе конвейерного производства ВАЗа, где ведущими факторами производственной среды являются локальная вибрация, шум, растворители, отмечается рост невынашивания беременности.

При хроническом воздействии ионизирующей радиации отмечены нарушения функции яичников в виде гипоменореи, олигоменореи. По данным литературы, у женщин-рентгенологов, работавших в 1930-е годы в неблагоприятных производственных условиях и получивших высокие суммарные дозы облучения, нарушения менструальной функции проявлялись дисфункциональными маточными кровотечениями, гипоменструальными синдромами, нарушением ритма менструаций. Также при воздействии высоких доз облучения возможны радиационное повреждение фолликулов, развитие необратимой стерильности [27].

При воздействии электромагнитных излучений и электромагнитных полей радиочастотного спектра наблюдаются уменьшение лактационной функции, повышение случаев аномалий развития у детей, матери которых работали физиотерапевтами в период беременности и подвергались воздействию коротко- и микроволновых диапазонов электромагнитных излучений, увеличение числа выкидышей у женщин-физиотерапевтов, подвергавшихся микроволновому воздействию. У женщин, работающих в условиях нагревающего микроклимата и выполняющих тяжелый физический труд, чаще наблюдаются осложнения беременности, рождение детей с малой массой тела (менее 2500 г) и детей с железодефицитной анемией [27].

Физическое перенапряжение

Тяжелый физический труд, значительная физическая нагрузка являются также одним из ведущих факторов, приводящих к нарушениям менструальной функции в виде гиперменореи, альгоменореи, изменения ритма менструаций. Также в числе причин, вызывающих гинекологические

Таблица 2. Показатели допустимой трудовой нагрузки (согласно СанПиН 2.2.0.555-96. Гигиенические требования к условиям труда женщин, утвержденным Постановлением Госкомсанэпиднадзора №32 от 28 октября 1996 г.) Table 2. Indicators of allowed labor loads (according to SanR&N 2.2.0.555-96. Hygienic requirements for women's labour conditions approved by the Decree on October 28, 1996 No. 32 of the State Committee for Sanitary and Epidemiological Supervision)		
	Показатель	Допустимые уровни
1	2	3
	Тяжесть трудового процесса	
1	Физическая динамическая нагрузка за смену, кгм	
1.1	При региональной нагрузке (с преимущественным участием мышц рук и плечевого пояса) при перемещении груза на расстояние до 1 м	до 3000
1.2	При общей нагрузке (с участием мышц рук, корпуса, ног) – при перемещении груза на расстояние от 1 до 5 м	до 15 000
1.3	Величина динамической работы, совершаемой в течение каждого часа рабочей смены при перемещении груза на расстояние от 1 до 5 м, не должна превышать, кгм:	
	• с рабочей поверхности	1750*
	• с пола	875*
2	Масса поднимаемого перемещаемого груза вручную, кг	
2.1	Степень механизации	Труд механизирован, работа с органами управления
2.2	Подъем и перемещение (разовое) тяжестей при чередовании с другой работой (до 2 раз в час)	До 10
2.3	Подъем и перемещение (разовое) тяжестей постоянно в течение рабочей смены	До 7
2.4	Суммарная масса грузов, перемещаемых в течение каждого часа смены:	
	• с рабочей поверхности	До 350
	• с пола	До 175
3	Стереотипные рабочие движения (количество за смену)	
3.1	При локальной нагрузке с участием мышц кистей и пальцев рук	До 40 000
3.2	При региональной нагрузке (при работе с преимущественным участием мышц рук и плечевого пояса)	До 20 000
4	Статическая нагрузка	
	Величина статической нагрузки за смену при удержании груза, приложении усилий, кгс:	
	• одной рукой	До 21 600
	• двумя руками	До 42 000
	• с участием мышц корпуса и ног	До 60 000
5	Рабочая поза	Периодическое нахождение в неудобной позе (до 25% времени смены)
6	Наклоны корпуса (количество за смену)	Вынужденные наклоны (более 30°) до 100 раз за смену
7	Перемещение в пространстве (переходы, обусловленные технологическим процессом в течение смены), км	До 10
	Напряженность трудового процесса	
8	Интеллектуальные нагрузки	
8.1	Содержание работы	Решение простых альтернативных задач по инструкции
8.2	Восприятие сигналов (информации) и их оценка	Восприятие сигналов с последующей коррекцией действий и операций
8.3	Степень сложности задания	Обработка, выполнение задания и его проверка
8.4	Характер выполняемой работы	Работа по установленному графику с возможной его коррекцией по ходу деятельности
9	Сенсорные нагрузки	
9.1	Длительность сосредоточенного наблюдения (в процентах от времени смены)	До 50
9.2	Плотность сигналов (световых, звуковых) и сообщений за 1 ч работы	До 175
9.3	Число производственных объектов одновременного наблюдения	До 10
9.4	Нагрузка на зрительный анализатор	
9.4.1	Размер объекта размещения (при расстоянии от глаз работающего до объекта различения не более 0,5 м), мм при длительности сосредоточенного наблюдения (процент от времени смены)	5–1,1 мм более 50% времени; 1-0,3 мм до 50–% времени; менее 0,3 мм до 25% времени
9.4.2	Работа с оптическими приборами (микроскопы, лупы и т.п.) при длительности сосредоточенного наблюдения (процент от времени смены)	До 50%
9.4.3	Наблюдение за экранами видеотерминалов (часов в смену)	В соответствии с СанПиН 2.2.2.542-96
9.5	Нагрузка на слуховой анализатор (при производственной необходимости восприятия речи или дифференцированных сигналов)	Разборчивость слов и сигналов от 90 до 70%
10	Эмоциональные нагрузки	
10.1	Степень ответственности. Значимость ошибки	Несет ответственность за функциональное качество вспомогательных работ. Влечет за собой дополнительные усилия со стороны вышестоящего руководства (бригадира, мастера и т.п.)
10.2	Степень риска для собственной жизни	Исключена
10.3	Степень риска за безопасность других лиц	Исключена
11	Монотонность нагрузок	
11.1	Число элементов (приемов), необходимых для реализации простого задания или в многократно повторяющихся операциях	9–6
11.2	Продолжительность выполнения простых производственных заданий или повторяющихся операций, с	100–25
12	Режим работы	
12.1	Фактическая продолжительность рабочего дня, ч	8–9
12.2	Сменность работы	Двухсменная (без ночной смены)
*В соответствии с Постановлением Совета Министров – Правительства Российской Федерации от 06.02.93 №105 «О новых нормах предельно допустимых нагрузок для женщин при подъеме и перемещении тяжестей вручную». * In accordance with the Resolution of the Council of Ministers/Government of the Russian Federation on February 06, 1993 No. 105 "On the new standards for maximum allowed loads for women when lifting and moving cargo manually"		

Таблица 3. Допустимые величины физических нагрузок для беременных женщин (согласно СанПиН 2.2.0.555-96. Гигиенические требования к условиям труда женщин, утвержденным Постановлением Госкомсанэпиднадзора №32 от 28 октября 1996 г.)
Table 3. Allowed values of physical loads for pregnant women (according to SanR&N 2.2.0.555-96. Hygienic requirements for women's labour conditions approved by the Decree on October 28, 1996 No. 32 of the State Committee for Sanitary and Epidemiological Supervision)

№	Характер работы	Масса груза, кг
1	Подъем и перемещение тяжестей при чередовании с другой работой (до 2 раз в час)	2,5
2	Подъем и перемещение тяжестей постоянно в течение рабочей смены	1,25
3	Суммарная масса грузов, перемещаемых в течение каждого часа рабочей смены на расстояние до 5 м, не должна превышать (с рабочей поверхности; с пола)	60, подъем с пола не допускается
4	Суммарная масса грузов, перемещаемых за 8-часовую рабочую смену, составляет (с рабочей поверхности)	480

Примечание. В массу поднимаемого и перемещаемого груза включается масса тары и упаковки.

Таблица 4. Показатели допустимой трудовой нагрузки для женщин в период беременности (согласно СанПиН 2.2.0.555-96. Гигиенические требования к условиям труда женщин, утвержденным Постановлением Госкомсанэпиднадзора № 32 от 28 октября 1996 г.)
Table 4. Indicators of allowed labor loads for pregnant women (according to SanR&N 2.2.0.555-96. Hygienic requirements for women's labour conditions approved by the Decree on October 28, 1996 No. 32 of the State Committee for Sanitary and Epidemiological Supervision)

№	Показатель трудовой нагрузки	Уровни
1	Степень механизации	Труд полностью механизирован
2	Рабочая поза	Свободная
3	Ходьба за смену, км	До 2
4	Характер рабочих движений руками	Простые стереотипные
5	Темп движений	Свободный
6	Число рабочих операций в течение смены	10 и более
7	Продолжительность выполнения повторяющихся операций, с	100
8	Длительность сосредоточенного наблюдения, в процентах времени смены	До 25
9	Плотность сообщений, сигналов в среднем за час	До 60
10	Размер объекта зрительного различения (категория зрительных работ)	Более 5 мм, работа малоточная, грубая
11	Сменность	Утренняя

заболевания, следует назвать вынужденную рабочую позу (как сидя, так и стоя). В условиях ограниченной подвижности у работниц сидячих производств развиваются застойные процессы в области таза и нижних конечностей, наблюдаются болезненные и продолжительные менструации. При работе стоя менструации чаще всего обильные и нерегулярные. Также при анализе гинекологической заболеваемости у женщин, работающих стоя, достоверно выше, чем у женщин сидячих профессий, процент случаев опущения стенок влагалища и эндометриозов [6, 7].

Для женщин разработаны нормы подъема и перемещения тяжестей (Постановление Правительства РФ №105 «О новых нормах предельно допустимых нагрузок для женщин при подъеме и перемещении тяжестей вручную» от 06.02.1993) [28]. Беременные женщины не должны выполнять производственные операции, связанные с подъемом предметов труда выше уровня плечевого пояса, подъемом предметов труда с пола, преобладанием статического напряжения мышц ног и брюшного пресса, вынужденной рабочей позой (на корточках, на коленях, согнувшись, упором животом и грудью в оборудование и предметы труда), наклоном туловища более 15°. Для беременных женщин должны быть исключены работы на оборудовании, использующем ножную педаль управления, на конвейере с принудительным ритмом работы, сопровождающиеся нервно-эмоциональным напряжением.

При несоблюдении данных норм у женщины могут возникать профессиональные поражения репродуктивной сферы (при вынесении экспертного заключения о связи поражения репродуктивной сферы с профессией необходимо также заключение врача акушера-гинеколога и/или репродуктолога). В Приказе №417н Минздрава России «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» от 27.04.2012 в IV разделе «Заболевания, связанные с физическими перегрузками и функциональным перенапряжением отдельных органов и систем», сказано, что физические перегрузки и функциональное перенапряжение отдельных органов и систем соответствующей локализации при подъеме, перемещении тяжестей в сочетании с вынужденной рабочей позой «опущение и выпадение матки и стенок

влагалища» является профессиональным заболеванием репродуктивной системы женщин (МКБ-10, №81)» [14].

Не допускаются беременные женщины к выполнению работ, связанных с воздействием возбудителей инфекционных, паразитарных и грибковых заболеваний. Беременные женщины не должны трудиться в условиях воздействия инфракрасного излучения. Температура нагретых поверхностей оборудования и ограждений в рабочей зоне не должна превышать 35°C. Для беременных женщин исключаются виды деятельности, связанные с намоканием одежды и обуви, работы на сквозняке. Для женщин в период беременности запрещается работа в условиях резких перепадов барометрического давления (летный состав, бортпроводницы, персонал барокамер и др.).

Работа беременных женщин в безоконных и бесфонарных помещениях, т.е. без естественного света, не допускается. Женщины со дня установления беременности и в период кормления ребенка грудью к выполнению всех видов работ, профессионально связанных с использованием видеодисплейных терминалов и персональных электронных-вычислительных машин, не допускаются. При оценке машин и оборудования нельзя допускать контакта с локальной вибрацией таких частей тела, как живот, бедра и пояснично-крестцовый отдел позвоночника. Необходимо запрещать операции, при которых осуществляется, например, прижим деталей низом живота к вращающемуся наждаку и т.п. Запрещать женщинам работать на тяжелых самоходных и транспортных внедорожных машинах (большегрузные автомобили, автосамосвалы, землеройные машины, тракторы, бульдозеры и др.). По возможности следует ограничивать время работы женщин в условиях транспортно-технологических вибраций, обеспечивая им при этом исправную технику, благоустроенные транспортные пути и др.

При оценке репродуктивной функции и репродуктивного здоровья женщин, работающих во вредных условиях труда, установлено, что у прессовщиц, работа которых связана с подъемом и перемещением тяжестей, преобладали опущения матки и стенок влагалища (46,3±3,6 против 28,8±5,1 случая на 100 обследованных в контроле; $p<0,05$) [29].

Таблица 5. Результаты самооценки репродуктивного статуса работников (%) [33] Table 5. Data of self-assessment of workers' reproductive status (%) [33]		
Жалобы	Работники подземного рудника (n=186)	Контрольная группа (n=84)
Дискомфорт и боли в промежности, дизурия	50,0	22,4
Снижение количества половых актов	60,0	19,3
Эректильная дисфункция	18,75	7,6
Снижение либидо	13,7	11,8

Таблица 6. Результаты сперматологического исследования (%) [33] Table 6. Data of spermatological examination (%) [33]		
Степень нарушения	Работники подземного рудника (n=38)	Работники обогатительной фабрики (n=40)
Норма	33,3	41,7
Астеноспермия	28,5	33,3
Олигозооспермия 1-й степени	15,7	15,7
Олигозооспермия 2-й степени	15,7	8,33
Олигозооспермия 3-й степени	5,5	0

Повышенный профессиональный риск развития воспалительных процессов внутренних половых органов выявлен у модельниц (отношение шансов – ОШ 4,67, 95% доверительный интервал – ДИ 1,31–16,59) и контролеров (ОШ 3,45, 95% ДИ 1,13–10,55). Умеренно высокий уровень риска самопроизвольных выкидышей отмечался в группе контролеров (ОШ 3,24, 95% ДИ 1,06–9,90). В металлургическом производстве наиболее неблагоприятной для женщин является профессия машиниста крана (класс условий труда 3,3), характеризующаяся сочетанным влиянием тяжести труда, напряженностью трудового процесса, локальной вибрацией, нагревающим микроклиматом. При изучении профессиональной обусловленности репродуктивной патологии в качестве группы сравнения были взяты офисные работницы (класс 2). Анализ степени профессиональной обусловленности выявленной гинекологической патологии у женщин-машинистов кранов показал, что в развитии бесплодия этиологическая доля производственного фактора составляет более 50%, и степень обусловленности относится к высокому уровню, что дает право признать «женское бесплодие» производственно обусловленной патологией [30].

Оценка связи и степени профессиональной обусловленности заболеваний репродуктивной системы с условиями труда показала, что женщины, работающие во вредных условиях (класс 3.1–3.3), имели осложнения беременности, патологию родов, которые характеризовались высокой и средней степенью связи с условиями труда. Нарушения здоровья новорожденных оценивались по категории очень высоких степеней связи с работой матери. Таким образом, можно считать принципиально доказанным факт индуцирования материнского профессионального риска для здоровья ребенка. На основании полученных результатов к профессиям высокого риска по развитию нарушений репродуктивного здоровья относятся женщины-работницы, которые трудятся в условиях класса 3 2-й степени вредности.

Указывается на неблагоприятное действие ночных смен на организм работников. Подтверждением являются данные, полученные Е.Г. Кухтиной и соавт. (2015 г.), которые указывают на неблагоприятное действие ночных смен на организм работников: в группе женщин со сменной работой было выявлено 1374 случая нарушения здоровья, в контрольной – 522 с показателями распространенности 3412 и 2546‰ соответственно. Одновременно на фоне общей патологии (заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и др.) выявлен статистически значимый повышенный риск нарушений репродуктивной системы: рост риска развития миомы матки, мастопатии, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов,

рождения маловесных детей. У женщин со сменным графиком работы чаще наблюдались нарушения регулярности менструального цикла. В группе сменных (ночные смены) работников был диагностирован метаболический синдром (относительный риск 1,8, 95% ДИ 0,4–8,5), наличие которого также определяет расстройства репродуктивной сферы [31, 32].

Репродуктивное здоровье мужчин

Показано влияние вредных производственных факторов и на репродуктивное здоровье мужчин. Так, рабочие основных профессий, занятые добычей руд цветных металлов подземным способом, подвергаются комплексному воздействию неблагоприятных факторов рабочей среды, среди которых значатся факторы с репротоксичными свойствами. При этом доказано, что длительное воздействие на организм мужчин токсичных металлов в сочетании с виброакустическими, микроклиматическими факторами и отсутствием дневного света повышает риски их репродуктивному здоровью [33].

Существуют доказательства в отношении по крайней мере 50 производств, на которых риск возникновения репродуктивных нарушений оценивается показателем, более чем в 2 раза превышающим ожидаемый популяционный уровень [34–37]. Значительно чаще бесплодие встречается у мужчин, занятых в производстве эфира, синтетических масел, анилиновых красителей. В перечень веществ, опасных для репродуктивного здоровья мужчин, входят тяжелые металлы, органические растворители и красители, пестициды, сложные хлорорганические соединения, некоторые лекарственные препараты [34].

Сведения о вредном профессиональном воздействии на мужскую репродуктивную систему до настоящего времени очень ограничены. Влияние физических факторов производственного процесса на мужскую репродукцию установлено в отношении вибрации. Мужчины, имеющие вибрационную болезнь, достоверно чаще страдают импотенцией цереброспинального типа, выраженность которой зависит от длительного контакта с вибрацией [38].

При оценке эректильной функции мужчин, работающих в контакте с вибрацией, наибольшая выраженность эректильной дисфункции выявлена при 2-й степени вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации – $16,0 \pm 1,03$ ($p < 0,01$) и 2-й степени вибрационной болезни от воздействия общей вибрации – $16,95 \pm 0,99$ ($p < 0,01$). При анализе результатов оценки снижения уровня андрогенов (по Morley) было выявлено прогрессивное увеличение числа пациентов в каждой группе с дефицитом тестостерона по мере утяжеления заболевания. Таким образом, доказано влияние локальной и общей вибрации на эректильную функцию мужчин, что является фактором, снижающим репродуктивный мужской потенциал, приводящим к репродуктивным потерям [39].

Анализ данных литературы относительно воздействия химического фактора показывает, что нарушения мужской репродукции, наблюдаемые в клиниках, подтверждаются экспериментальными исследованиями. Выявлено, что нарушения сперматогенеза обусловлены непосредственным действием ряда химических веществ на генеративные структуры мужских гонад путем проникновения через гематотестикулярный барьер, определяющим гибель клеток сперматогенного эпителия в результате иммунных или цитотоксических реакций с образованием антисперматических антител [36, 47]. Ухудшение репродукции проявляется патологическими изменениями эякулята [36]. При обследовании мужчин со фтористой интоксикацией выявлены ослабление половой функции, проявляющееся в изолированном или сочетанном нарушении либидо, эрекции и эякуляции, а также патологическое изменение эякулята [40]. Характеризуя механизмы нарушения мужской репродуктивной функции при воздействии химических веществ, следует отметить, что один из них – это нарушение нейроэндокринной регуляции [36]. Накопление химических веществ в эпидидимисе, семенных пузырьках, предстательной железе приводит к гибели сперматозоидов или нарушению их функции [41].

Экспертиза связи заболевания с профессией

В Федеральном законе РФ №125-ФЗ от 24.07.1998 «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» [42] установлены правовые, экономические и организационные основы обязательного социального страхования от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний, закон определяет порядок возмещения вреда, причиненного жизни и здоровью работника, и т.д. В развитие закона №125 существует Приказ Минздрава России №160 от 24 февраля 2005 г. «Об определении степени тяжести повреждения здоровья при несчастных случаях на производстве» [43]. К тяжелым несчастным случаям на производстве относится прерывание беременности (п. 3.1 приказа). Кроме этого, тяжелым несчастным считается случай, который непосредственно не угрожает жизни пострадавшего, но является тяжким по последствиям. Это утрата репродуктивной функции и способности к деторождению (п. 3.2 приказа). Например, если у женщины в результате несчастного случая или использования ее на запрещенных для женщин работах была прервана беременность или нарушена способность к деторождению, то суд может присудить ей компенсацию за нарушение данного нематериального блага, принадлежащего ей от рождения.

При установлении предварительного диагноза профессионального поражения репродуктивной сферы учреждение здравоохранения обязано в течение 1 сут направить экстренное извещение о профессиональном заболевании работника в Территориальное управление Роспотребнадзора и сообщение работодателю по форме, установленной Минздравом России. Территориальное управление Роспотребнадзора, получившее экстренное извещение, в течение 1 сут со дня его получения приступает к выяснению обстоятельств и причин возникновения заболевания, по выяснению которых в 2-недельный срок со дня получения извещения представляет в учреждение здравоохранения санитарно-гигиеническую характеристику условий труда работника или работницы.

Медицинская организация, установившая предварительный диагноз профессионального поражения репродуктивной сферы, после получения из Территориального управления Роспотребнадзора санитарно-гигиенической характеристики условий труда в течение 1 мес обязана направить больного на амбулаторное или стационарное обследование в региональный (республиканский, краевой, областной) центр профессиональной патологии с выдачей направления, представлением санитарно-гигиенической характеристики условий труда, выписки из медицинской карты амбулаторного и/или стационарного больного, сведений о результатах предварительного (при поступлении на работу) и периодических медицинских осмотров, копии трудовой книжки.

Центр профессиональной патологии на основании клинических данных состояния здоровья работника и представленных документов устанавливает заключительный диагноз – хроническое профессиональное заболевание (в том числе возникшее спустя длительный срок после прекращения работы в контакте с вредными веществами или производственными факторами) и составляет медицинское заключение.

Центр профессиональной патологии выносит положительное решение о связи верифицированного заболевания с профессией, которое принимается при наличии следующих документально подтвержденных фактов: дебют заболевания при длительном стаже работы в условиях факторов, которые могли вызвать профессиональное поражение репродуктивной сферы по данным санитарно-гигиенической характеристики условий труда [44]. Извещение об установлении заключительного диагноза хронического профессионального заболевания репродуктивной сферы, его уточнении или отмене подается Центром профессиональной патологии в Территориальное управление Роспотребнадзора. Медицинское заключение о наличии профессионального заболевания также выдается работнику и на-

правляется страховщику и в медицинскую организацию, направившую пациента.

Медико-социальная экспертиза при профессиональных поражениях репродуктивной сферы. После проведения экспертизы связи заболевания с профессией больной с профессиональным поражением репродуктивной сферы направляется на медико-социальную экспертизу (МСЭ).

Бюро МСЭ признает пострадавшую (пострадавшего) нетрудоспособной(ым) в своей профессии, определяется степень утраты общей трудоспособности (при наличии медицинских оснований – группа инвалидности), определяет необходимость в реабилитационных мероприятиях (реабилитационное, санаторно-курортное лечение), обеспечении лекарственными средствами для лечения профессионального поражения репродуктивной сферы (в том числе программы ИКСИ, экстракорпорального оплодотворения и т.д.), восстановления способности к зачатию, необходимости в профессиональном переобучении.

При этом все соответствующие расходы покрывает Фонд социального страхования. Порядок установления учреждениями МСЭ степени утраты профессиональной трудоспособности лицами, получившими повреждение здоровья в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний, определен в Постановлении Правительства РФ от 16.10.2000 №789 (ред. от 25.03.2013) «Об утверждении Правил установления степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» [45]. Вопросами экспертизы трудоспособности и трудоустройства занимаются бюро МСЭ.

Критерии для установления инвалидности определяются согласно Приказу №1024н Минздрава России от 17 декабря 2015 г. «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (с изменениями и дополнениями от 05.06.2016) [46].

Профилактика профессиональных поражений репродуктивной сферы и экспертиза профессиональной пригодности

С позиций сохранения репродуктивного потенциала нации решение вопроса о возможности работы женщин детородного возраста на тяжелых работах, во вредных или опасных условиях труда должно базироваться на основе комплекса медицинских и социальных заключений (медицинских – клинический диагноз, морфофункциональные показатели; социальных – профессия, характер и условия труда).

Условия труда, согласно Федеральному закону РФ №426-ФЗ от 28.12.2013 «О специальной оценке условий труда» [47], оцениваются по набору методик «Специальная оценка условий труда», что позволяет отнести определенные условия труда к классу вредности согласно Р 2.2.2006–2005 [14]. В данном руководстве терминологически определен вредный фактор как фактор, воздействие которого на работника может вызывать профессиональное заболевание или другое нарушение состояния здоровья, повреждение здоровья потомства. Это особенно относится к охране здоровья женщин-работниц, в частности, планирующих беременность, беременных и кормящих ребенка грудью.

Экспертиза профессиональной пригодности проводится в соответствии с Приказом №282н Минздрава России №282н от 05.05.2016 «Об утверждении порядка проведения экспертизы профессиональной пригодности и формы медицинского заключения о пригодности и формы медицинского заключения о пригодности или непригодности к выполнению отдельных видов работ» [48]. Экспертиза профессиональной пригодности пациентов с профессиональным поражением репродуктивной сферы проводится по результатам предварительных и периодических медицинских осмотров, а также может проводиться при наличии соответствующего направления при обследовании больных в отделениях и центрах профессиональной патологии.

Согласно действующему в настоящее время Приказу №302н Минздрава России от 12.04.2011 «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» работодатели обязаны обеспечивать условия для прохождения работниками медицинских осмотров и диспансеризации, а также беспрепятственно отпускать работников для их прохождения. Также в приказе приведены противопоказания к допуску на работу для женщин: врожденные пороки развития, деформации, хромосомные аномалии со стойкими значительными нарушениями функций органов и систем; беременность и период лактации; привычное невынашивание и аномалии плода в анамнезе у женщин детородного возраста; болезни эндокринной системы прогрессирующего течения с признаками поражения других органов и систем и нарушением их функции 3–4-й степени; злокачественные новообразования любой локализации.

Кроме того, по нашему мнению, для сохранения репродуктивного потенциала работающих женщин необходимо разработать и предусмотреть следующие мероприятия:

- разработать Федеральный закон по охране репродуктивного здоровья женщин, работающих во вредных или опасных условиях труда, предусмотрев ответственность работодателей за сокрытие информации о риске для репродуктивного здоровья работников и их потомства;
- внести в ТК РФ изменения, касающиеся пересмотра продолжительности и сроков декретного отпуска с переносом части его на первые недели беременности (в том числе с обязательным планированием беременности и сроков зачатия) для женщин, работающих в условиях высокого профессионального риска по воздействию факторов, влияющих на репродуктивную сферу;
- разработать Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике профессиональных поражений репродуктивной сферы, предназначенных для работниц/работников, страдающих патологией репродуктивной системы, связанной с работой (профессии высокого риска);
- внести в Приказ 417н от 27.04.2012 «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» случай рождения ребенка с нарушениями здоровья у родителей, которые работают во вредных или опасных условиях, в частности с репродуктивными токсикантами, как следствие воздействия вредных производственных факторов, страховой случай;
- внести в учебные программы при подготовке врачей по дисциплинам «Акушерство и гинекология», «Профессиональные болезни» разделов, посвященных профессиональным поражениям репродуктивной сферы, подготовив новые издания учебников с учетом данных дополнений, также включить данные разделы в лекционный курс при подготовке врачей по специальностям «Акушерство и гинекология», «Профилактика» при прохождении сертификационного обучения и подготовки в рамках непрерывного медицинского образования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Адамьян Л.В., Сухих Г.Т. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., 2007; с. 5–19.
[Adamian L.B., Sukhikh G.T. The state and prospects of reproductive health of the population of Russia. Modern technologies in the diagnosis and treatment of gynecological diseases. Moscow, 2007; p. 5–19 (in Russian).]
2. Сивочалова О.В., Фесенко М.А., Денисов Э.И., Голованев Г.В. Проблемы управления репродуктивными рисками. Гигиена и санитария. 2002; 6: 45–8.

- [Sivochalova O.V., Fesenko M.A., Denisov E.I., Golovanev G.V. Problemy upravleniya reproduktivnymi riskami. Gigiena i sanitariia. 2002; 6: 45–8 (in Russian).]
3. Профессиональный риск нарушения репродуктивного здоровья женщин-работников нефтехимических производств. Под ред. М.К.Гайнулловой, О.В.Сивочаловой, А.Б.Бакирова. М.–Уфа, 2009.
[Occupational risk of reproductive health problems for women workers in petrochemical industries. Pod red. M.K.Gainullinoy, O.V.Sivochalovoi, A.B.Bakirova. Moscow–Ufa, 2009 (in Russian).]
4. Сивочалова О.В., Г.В. Голованева, Фесенко М.А. Выявление факторов риска в формировании врожденных пороков развития (ВПР). Современные проблемы гигиенической науки и медицины труда: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ., приуроч. к 55-летию деятельности ФГУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора. Уфа, 2010; с. 441–5.
[Sivochalova O.V., G.V. Golovaneva, Fesenko M.A. Vyiavlenie faktorov riska v formirovaniy vrozhdennykh porokov razvitiia (VPR). Sovremennye problemy gigenicheskoi nauki i meditsiny truda: materialy Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchast., priuroch. k 55-letiiu deiatel'nosti FGUN "Ufimskiy NII meditsiny truda i ekologii cheloveka" Rosptrebnadzora. Ufa, 2010; s. 441–5 (in Russian).]
5. Вигдорчик Н.А. Профессиональная патология. Курс профессиональных болезней. М.–Л.: Госмедиздат, 1930.
[Vigdorchik N.A. Occupational pathology. Occupational Disease Course. Moscow–Leningrad: Gosmedizdat, 1930 (in Russian).]
6. Азаркова И.А., Бабанов С.А. Профессиональные поражения репродуктивной системы у женщин. Врач. 2014; 8: 9–12.
[Agarkova I.A., Babanov S.A. Professional'nye porazheniia reproduktivnoi sistemy u zhenshchin. Vrach. 2014; 8: 9–12 (in Russian).]
7. Бабанов С.А., Азаркова И.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Профессиональные поражения репродуктивной системы. Рус. мед. журн. Мед. обозрение. 2013; 21 (17): 917–20.
[Babanov S.A., Agarkova I.A., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Professional'nye porazheniia reproduktivnoi sistemy. Rus. med. zhurn. Med. obozrenie. 2013; 21 (17): 917–20 (in Russian).]
8. Конституция Российской Федерации. М., 2007.
[Constitution of the Russian Federation. Moscow, 2007 (in Russian).]
9. Федеральный закон №323н «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» (от 21 ноября 2011 г.).
[Federal'nyi zakon №323n "Ob osnovakh okhrany zdorov'ia grazhdan Rossiiskoi Federatsii" (ot 21 noiabria 2011 g.) (in Russian).]
10. Приказ Минздравсоцразвития России №302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» (от 12 апреля 2011 года).
[Priказ Minzdravsozrazvitiia Rossii №302n "Ob utverzhenii perechni vrednykh i (ili) opasnykh proizvodstvennykh faktorov i rabot, pri vypolnenii kotorykh provoditsia predvaritel'nye i periodicheskie meditsinskoe osmotry (obsledovaniia), i poriadka provedeniia obiazatel'nykh predvaritel'nykh i periodicheskikh meditsinskikh osmotrov (obsledovaniy) rabotnikov, zaniatykh na tiazhelykh rabotakh i na rabotakh s vrednymi i (ili) opasnymi usloviyami truda" (ot 12 apreliia 2011 goda) (in Russian).]
11. Приказ №417н Минздравсоцразвития РФ (от 27 апреля 2012 г.) «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».
[Priказ №417n Minzdravsozrazvitiia RF (ot 27 apreliia 2012 g.) "Ob utverzhenii perechnia professional'nykh zabolevaniy" (in Russian).]
12. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. Профессиональные болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
[Mukhin N.A., Kosarev V.V., Babanov S.A., Fomin V.V. Occupational diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
13. Трудовой кодекс Российской Федерации. М., 2001.
[Trudovoi kodeks Rossiiskoi Federatsii. Moscow, 2001 (in Russian).]
14. Р 2.2.2006-05 Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда.
[R 2.2.2006-05 Gigiena truda. Rukovodstvo po gigenicheskoi otsenke faktorov rabochei sredy i trudovogo protessa. Kriterii i klassifikatsiia uslovii truda (in Russian).]
15. СанПиН 2.2.0.555-96. Гигиенические требования к условиям труда женщин / утв. Постановлением Госкомсанэпиднадзора №32 от 28 октября 1996 г. М., 1997.
[SanPiN 2.2.0.555-96. Gigenicheskie trebovaniia k usloviyam truda zhenshchin / utv. Postanovleniem Goskomsanepidnadzora №32 ot 28 oktiabria 1996 g. Moscow, 1997 (in Russian).]

16. Саночкий И.В. Отдаленные последствия воздействия растворителей (гонадоотропное, эбриотропное, мутагенное, геронтогенное). Медицина труда и промышленная экология. 1997; 3: 17–20.
[Sanotskii I.V. Otdalennyye posledstviya vozdeystviya rastvoritelei (gonadotropnoe, ebriototropnoe, mutagennoe, gerontogennoe). Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 1997; 3: 17–20 (in Russian).]
17. Сивочалова О.В., Фесенко М.А. Критерии оценки профессионального риска репродуктивного здоровья. Материалы Шестого Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». М., 2006; с. 136–8.
[Sivochalova O.V., Fesenko M.A. Criteria for assessing occupational risk of reproductive health. Materials of the Sixth All-Russian Congress "Profession and Health". Moscow, 2006; s. 136–8 (in Russian).]
18. Потапенко А.А. Репродуктивное здоровье медицинских работников – женщин. Здоровоохранение. 2013; 2: 80–5.
[Potapenko A.A. Reproduktivnoye zdorov'e meditsinskikh rabotnikov – zhenshchin. Zdravookhraneniye. 2013; 2: 80–5 (in Russian).]
19. Целкович Л.С. Особенности репродуктивной функции, состояния новорожденных у работниц производства изопренового каучука через ДМД и пути профилактики его вредного воздействия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Куйбышев, 1982.
[Tselkovich L.S. Osobennosti reproduktivnoy funktsii, sostoyaniya novorozhdennykh u rabotnits proizvodstva izoprenovogo kauchuka cherez DMD i puti profilaktiki ego vrednogo vozdeystviya. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kuibyshev, 1982 (in Russian).]
20. Алимбетова Г.З., Гайнуллина М.К. Профессиональный риск нарушения репродуктивного здоровья женщин-работниц производства искусственных кож. Успехи современного естествознания. 2004; 12: 31–2.
[Alimbetova G.Z., Gainullina M.K. Professional'nyi risk narusheniya reproduktivnogo zdorov'ia zhenshchin-rabotnits proizvodstva iskusstvennykh kozh. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2004; 12: 31–2 (in Russian).]
21. Байдюк О.Н. Гигиена и физиология труда женщин, занятых в современном производстве суперфосфатов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2011.
[Baidiuk O.N. Gigiena i fiziologiya truda zhenshchin, zaniatykh v sovremennom proizvodstve superfosfatov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Omsk, 2011 (in Russian).]
22. Сакиева К.Ж. Репродуктивное здоровье работниц хромового производства. Мед. журн. Западного Казахстана. 2015; 2 (46): 111–5.
[Sakieva K.Zh. Reproduktivnoye zdorov'e rabotnits khromovogo proizvodstva. Med. zhurn. Zapadnogo Kazakhstana. 2015; 2 (46): 111–5 (in Russian).]
23. Кудряшова Н.Э., Шпагина Л.А., Пекарев О.Г. Состояние гипофизарно-гонадной и гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной системы у женщин высокого профессионального риска с нарушениями овариально-менструальной функции. Вестн. НГУ. Биология, клиническая медицина. 2006; 3: 26–30.
[Kudryashova N.E., Shpagina L.A., Pekarev O.G. Sostoyaniye gipofizarno-gonadnoy i gipofizarno-tireoidnoy sistemy u zhenshchin vysokogo professional'nogo riska s narusheniyami ovarial'no-menstrual'noi funktsii. Vestn. NGU. Biologiya, klinicheskaya meditsina. 2006; 3: 26–30 (in Russian).]
24. Сивочалова О.В., Гайнуллина М.К., Якупова А.Х. и др. Оценка уровня гинекологической заболеваемости, этиологически обусловленная воздействием на работниц токсических веществ. Медицина труда и экология человека. 2015; 2: 33–8.
[Sivochalova O.V., Gainullina M.K., Yakupova A.Kh. et al. Otsenka urovnya ginekologicheskoi zabolevaemosti, etiologicheski obuslovlennaya vozdeystviem na rabotnits toksicheskikh veshchestv. Meditsina truda i ekologiya cheloveka. 2015; 2: 33–8 (in Russian).]
25. Сивочалова О.В., Диева Л.А., Голованева Г.В. Иммунологические показатели влияния техногенных нагрузок окружающей среды на здоровье беременных женщин и детей первого года жизни. Журн. акушерства и женских болезней. 2003; 2: 72–6.
[Sivochalova O.V., Dieva L.A., Golovaneva G.V. Immunologicheskie pokazateli vliyaniya tekhnogennykh nagruzok okruzhayushchei sredy na zdorov'e beremennykh zhenshchin i detei pervogo goda zhizni. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2003; 2: 72–6 (in Russian).]
26. Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Вакурова Н.В., Бараева Р.А. Вибрационная болезнь. Монография. М.: Вузовский учебник – Инфра-М, 2016.
[Babanov S.A., Azovskova T.A., Vakurova N.V., Baraeva R.A. Vibratory disease. Monografiya. Moscow: Vuzovskii uchebnyk – Infra-M, 2016 (in Russian).]
27. Профессиональная патология. Национальное руководство. Под ред. Н.Ф.Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
[Occupational pathology. National leadership. Pod red. N.F.Izmerova. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian).]
28. О новых нормах предельно допустимых нагрузок для женщин при подъеме и перемещении тяжести вручную: Постановление Правительства РФ №105 от 6 февраля 1993 г. КонсультантПлюс.
[O novykh normakh predel'no dopustimyykh nagruzok dlia zhenshchin pri pod'eme i peremeshchenii tyazhesti vruchnuu: Postanovlenie Pravitel'stva RF №105 ot 6 fevralia 1993 g. Konsul'tantPlus (in Russian).]
29. Морозова Т.В., Фесенко М.А. Профессиональный риск и репродуктивная патология работников полимерперерабатывающей промышленности. Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. 2012; 3: 76–80.
[Morozova T.V., Fesenko M.A. Professional'nyi risk i reproduktivnaya patologiya rabotnikov polimerpererabatyvaiushchei promyshlennosti. Zhizn' bez opasnostei. Zdorov'e. Profilaktika. Dolgoletie. 2012; 3: 76–80 (in Russian).]
30. Фесенко М.А., Сивочалова О.В., Федорова Е.В. Профессиональная обусловленность заболеваний репродуктивной системы у работниц, занятых во вредных условиях труда. Анализ риска здоровью. 2017; 3: 92–100. DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.11
[Fesenko M.A., Sivochalova O.V., Fedorova E.V. Professional'naya obuslovlennost' zabolevaniy reproduktivnoi sistemy u rabotnits, zaniatykh vo vrednykh usloviyakh truda. Analiz riska zdorov'yu. 2017; 3: 92–100. DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.11 (in Russian).]
31. Кухтина Е.Г., Солёнова Л.Г., Федичкина Т.П., Зыкова И.Е. Ночные смены и риск нарушения здоровья женщин. Гигиена и санитария. 2015; 5: 86–91.
[Kukhtina E.G., Solonova L.G., Fedichkina T.P., Zyкова I.E. Nochnye smeny i risk narusheniya zdorov'ia zhenshchin. Gigiena i sanitariya. 2015; 5: 86–91 (in Russian).]
32. Knutsson A. Health disorders of shift workers. Occup Med 2003; 53 (2): 103–8.
33. Павлов В.Н., Терёгулов Б.Ф. Репродуктивное здоровье мужчин-работников в условиях воздействия неблагоприятных факторов производственной и окружающей среды. Медицина труда. 2015; 4: 182–7.
[Pavlov V.N., Terregulov B.F. Reproduktivnoye zdorov'e muzhchin-rabotnikov v usloviyakh vozdeystviya neblagopriyatnykh faktorov proizvodstvennoi i okruzhayushchei sredy. Meditsina truda. 2015; 4: 182–7 (in Russian).]
34. Радченко О.Р. Факторы риска мужского бесплодия. Методы профилактики. Практическая медицина. 2011; 6: 9–21.
[Radchenko O.R. Faktory riska muzhskogo besplodiya. Metody profilaktiki. Prakticheskaya meditsina. 2011; 6: 9–21 (in Russian).]
35. Bonde J, Storgaard L. How work-place conditions, environmental toxicants and lifestyle affect male reproductive function. Int J Androl 2002; 25: 262–8.
36. Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. Semin Reprod Med 2006; 24 (3): 67–156.
37. Sharpe RM. Male reproductive health disorders and the potential role of exposure to environmental chemicals. Chem Trust 2009.
38. Балабанова Л.А. и др. Факторы промышленной экологии и трудового процесса в условиях машиностроительного производства и их влияние на репродуктивное здоровье мужчин. Сиб. мед. журн. 2007; 2: 5.
[Balabanova L.A. et al. Faktory promyshlennoy ekologii i trudovogo protsessa v usloviyakh mashinostroitel'nogo proizvodstva i ikh vliyanie na reproduktivnoye zdorov'e muzhchin. Sib. med. zhurn. 2007; 2: 5 (in Russian).]
39. Бабанов С.А., Косарева О.В., Воробьева Е.В. Влияние локальной и общей вибрации на репродуктивное здоровье мужчин. Гигиена и санитария. 2012; 91 (1): 27–9.
[Babanov S.A., Kosareva O.V., Vorob'eva E.V. Vliyanie lokal'noi i obshchei vibratsii na reproduktivnoye zdorov'e muzhchin. Gigiena i sanitariya. 2012; 91 (1): 27–9 (in Russian).]
40. Сухих Г.Т., Тер-Аванесов Г.В., Назаренко Т.А. Мужское бесплодие: этиология, диагностика и лечение. М., 2007.
[Sukhikh G.T., Ter-Avanesov G.V., Nazarenko T.A. Male infertility: etiology, diagnosis and treatment. Moscow, 2007 (in Russian).]
41. Ramadan A, Agarwal S, Agarwal A. Oxidative stress and Male infertility: from research Bench to Clinical Practice. J Androl 2002; 23 (6): 20–45.
42. Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний: Федеральный закон №125-ФЗ от 24 июля 1998 г. КонсультантПлюс.
[Ob obiazatel'nom sotsial'nom strakhovanii ot neschastnykh sluchaeв na proizvodstve i professional'nykh zabolevaniy: Federal'nyi zakon №125-FZ ot 24 iulia 1998 g. Konsul'tantPlus (in Russian).]
43. Приказ МЗ и СР РФ №160 от 24 февраля 2005 г. «Об определении степени тяжести повреждения здоровья при несчастных случаях на производстве». [Prikaz MZ i SR RF №160 ot 24 fevralia 2005 g. "Ob opredelenii stepeni tyazhesti povrezhdeniya zdorov'ia pri neschastnykh sluchaiakh na proizvodstve".]
44. Постановление Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 №967 (ред. от 24.12.2014) «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний». [Postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 15.12.2000 №967 (red. ot 24.12.2014) "Ob utverzhdenii Polozheniya o rassledovanii i uchete professional'nykh zabolevaniy" (in Russian).]
45. Постановление Правительства РФ от 16.10.2000 №789 (ред. от 25.03.2013) «Об утверждении Правил установления степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний».

- [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 16.10.2000 №789 (red. ot 25.03.2013) "Ob utverzhdenii Pravil ustanovleniia stepeni utraty professional'noi trudosposobnosti v rezul'tate neschastnykh sluchaeв na proizvodstve i professional'nykh zabolevaniі" (in Russian).]
46. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17 декабря 2015 г. №1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (с изменениями и дополнениями от 05.06.2016).
[Prikaz Ministerstva truda i sotsial'noi zashchity RF ot 17 dekabria 2015 g. №1024n "O klassifikatsiiakh i kriteriiakh, ispol'zuemykh pri osushchestvlenii mediko-sotsial'noi ekspertizy grazhdan federal'nyimi gosudarstvennymi uchrezhdeniіami mediko-sotsial'noi ekspertizy" (s izmeneniiami i dopolneniiami ot 05.06.2016) (in Russian).]
47. О специальной оценке условий труда: Федеральный закон №426-ФЗ от 28 декабря 2013 г.
[O spetsial'noi otsenke uslovii truda: Federal'nyi zakon №426-FZ ot 28 dekabria 2013 g. (in Russian).]
48. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №282н от 5 мая 2016 г. «Об утверждении порядка проведения экспертизы профессиональной пригодности и формы медицинского заключения о пригодности и формы медицинского заключения о пригодности или непригодности к выполнению отдельных видов работ».
[Prikaz Ministerstva zdravookhraneniіa Rossiiskoi Federatsii №282n ot 5 maia 2016 g. "Ob utverzhdenii poriadka provedeniіa ekspertizy professional'noi prigodnosti i formy meditsinskogo zakliucheniiа o prigodnosti ili neprigodnosti k vypolneniiu otidel'nykh vidov rabot" (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бабанов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии имени засл. деятеля науки РФ проф. В.В. Косарева ФГБОУ ВО СамГМУ, гл. внештат. специалист по профпатологии Минздрава Самарской области. E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Стрижаков Леонид Александрович – д-р мед. наук, рук. Центра профессиональной патологии Минздрава России, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Агаркова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ

Тезиков Юрий Владимирович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ

Липатов Игорь Станиславович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СамГМУ

Sergey A. Babanov – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Leonid A. Strizhakov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Irina A. Agarkova – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University

Yuriy V. Tezikov – D. Sci. (Med.), Samara State Medical University

Igor S. Lipatov – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.09.2019