

# ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей



# GYNECOLOGY

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

2019 | TOM VOL. 21 | № No. 5

20  
лет

журналу



MEDIAMEDICA

# ГИНЕКОЛОГИЯ

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

[gynecology.orscience.ru](http://gynecology.orscience.ru)

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

2019 | том 21 | №5

«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. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

## Ответственный секретарь:

**Куземин Андрей Александрович**,  
к. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

- **Серов Владимир Николаевич**, академик РАН, д. м. н., профессор, 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. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия
- **Вихляева Екатерина Михайловна**, чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия
- **Мельниченко Галина Афанасьевна**, академик РАН, д. м. н., профессор, Институт клинической эндокринологии Эндокринологического научного центра, 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
- **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
- **Битцер Иоханнес**, д-р медицины, профессор, Больница Университета Базеля, кафедра акушерства и гинекологии, Базель, Швейцария
- **Серфати Давид**, д-р медицины, профессор, Госпиталь Сент-Луис, Париж, Франция
- **Бартфай Джорджи**, д-р наук, профессор, Университет Сегеда, Сегед, Венгрия
- **Дженаззани Андреа**, 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.

Периодичность: 6 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ИП Берлин А.В.

Адрес издателя:

125239, Москва, б-р 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](http://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, Москва,  
ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: [orscience.ru](http://orscience.ru)

E-mail: [or@hmp.ru](mailto:or@hmp.ru)

Медицинский директор:  
Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:  
Э.А. Батова

Научный редактор:  
Д.В. Волкова

Литературные редакторы-  
корректоры:  
М.Э. Витвицкая, Е.О. Аратова

Дизайн и верстка:  
С.Л. Сиротин

## ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва,  
Жуков проезд, 19

Почтовый адрес:  
127055, Москва, а/я 37

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: [con-med.ru](http://con-med.ru)

E-mail: [media@con-med.ru](mailto: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](mailto:subscribe@con-med.ru)  
+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

# GYNECOLOGY

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

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

[gynecology.orscience.ru](http://gynecology.orscience.ru)

2019 | VOL. 21 | No. 5

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., Kulakov Research Center for Obstetrics,  
Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

## Managing Editor:

**Andrey A. Kuzemin,**

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

## EDITORIAL BOARD

### • Vladimir N. Serov,

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

### • Galina M. Savelyeva,

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

### • Gennadiy T. Sukhikh,

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

### • Ekaterina M. Vichlyeva,

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

### • Galina A. Melnichenko,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences,  
Scientific Center for Endocrinology, 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

### • Tatyana Yu. Pestrikova,

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

### • Tatyana 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 Riccardo 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 Matrosa Zhelezniaka blvd, Moscow, Russia

**Printing House:** 21 Electrozavodskaya 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](http://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](http://orscience.ru)

**E-mail:** [or@hmpmp.ru](mailto:or@hmpmp.ru)

### Medical Director:

Boris A. Filimonov

### Chief Executive:

Evelina A. Batova

### Science Editor:

Darya V. Volkova

### Literary Editor-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya,  
Evgenia O. Aratova

### 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](http://con-med.ru)

**E-mail:** [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

### Management and development Adviser:

Tatiana L. Scorobogat

### Key account Manager:

Nelly A. Zueva

### Advertising services Director:

Natalia M. Surova

### Advertising services Manager:

Svetlana J. Shulgina

### Subscription:

[subscribe@con-med.ru](mailto:subscribe@con-med.ru)

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

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |    |
|--|----|
| <b>ЛЕКЦИЯ</b>  |    |
| Ожирение и здоровье женщины: от менархе до менопаузы<br>Е.В. Цаллагова, В.Н. Прилепская  | 7  |
| <b>ЛЕКЦИЯ</b>  |    |
| Современные молекулярно-биологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия<br>А.С. Сафронова, М.Ю. Высоких, В.Д. Чупрынин, Н.А. Буралкина  | 12 |
| <b>РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ</b>   |    |
| Аденомиоз: фокус на терапию  | 16 |
| <b>ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ</b>   |    |
| Роль дефицита витамина D как риска рецидива миомы матки после лапароскопической консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста<br>Я.А. Лебедева, И.И. Коваленко, О.Л. Молчанов, Д.В. Байбуз, Н.В. Куликова                   | 20 |
| <b>ОБЗОР</b>   |    |
| Витаминно-минеральные комплексы как протектор акушерских и перинатальных осложнений (обзор литературы)<br>Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова  | 25 |
| <b>ОБЗОР</b>   |    |
| Бактериальный вагиноз при беременности: современный взгляд на диагностику и терапию (обзор литературы)<br>Т.Э. Карапетян, Н.А. Ломова, В.Р. Юсубова, Ш.Г. Гвенетадзе   | 34 |
| <b>ОБЗОР</b>   |    |
| Воспалительные заболевания органов малого таза<br>Т.Н. Бебнева, К.Ф. Дамиров   | 39 |
| <b>ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ</b>   |    |
| Применение препарата Димиа для лечения предменструального синдрома у девочек пубертатного периода<br>Е.В. Сибирская, Г.М. Тургунова  | 45 |
| <b>ОБЗОР</b>   |    |
| Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы<br>Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, В.С. Скальная, И.М. Боровков   | 49 |
| <b>ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ</b>   |    |
| Корреляционные связи между показателями активности свертывающей системы крови и содержанием антифосфолипидных антител у женщин с невынашиванием беременности<br>Е.Н. Кравченко, А.А. Гончарова   | 53 |
| <b>ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ</b>   |    |
| Диагностический и прогностический потенциал применения эхографии и трехмерной эндовизуализации у женщин с варикозным расширением вен малого таза<br>А.И. Гус, Д.А. Ступин, А.А. Семендяев, М.А. Черепанова, Н.В. Акудович                  | 59 |
| <b>ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ</b>   |    |
| Лечебные неконтрацептивные свойства препарата, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона<br>Н.В. Артымук, О.А. Тачкова  | 65 |
| <b>ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ</b>   |    |
| Оценка имплант-ассоциированных осложнений при установке сетчатых протезов в реконструкции тазового дна<br>А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Р.А. Нафтулович, Е.М. Попова, И.Б. Фаткуллина, Д.Ф. Абсальмова, К.А. Камалова, А.Р. Молоканова, К.Н. Ящук | 69 |

## CONTENT

|  |    |
|--|----|
| <b>LECTURE</b>   |    |
| Obesity and women's health: from menarche to menopause<br>Elena V. Tsallagova, Vera N. Prilepskaya   | 7  |
| <b>LECTURE</b>   |    |
| Modern molecular and biological aspects of endometriosis-associated infertility<br>Anastasiia S. Safronova, Mikhail Yu. Vysokikh, Vladimir D. Chuprynin, Natalia A. Buralkina  | 12 |
| <b>EDITORIAL</b>   |    |
| Adenomyosis: focus on therapy  | 16 |
| <b>ORIGINAL ARTICLE</b>  |    |
| The role of vitamin D deficiency in the risk for uterine fibroids relapse after laparoscopic conservative myomectomy in women of reproductive age<br>Yanina A. Lebedeva, Inna I. Kovalenko, Oleg L. Molchanov, Dmitrii V. Baibuz, Natalia V. Kulikova  | 20 |
| <b>REVIEW</b>  |    |
| Vitamin-mineral complexes as a protector of obstetric and perinatal complications (review of literature)<br>Tatyana Yu. Pestrikova, Elena A. Yurasova  | 25 |
| <b>REVIEW</b>  |    |
| Bacterial vaginosis in pregnancy: a current view on diagnosis and therapy (review of literature)<br>Tamara E. Karapetyan, Natalya A. Lomova, Valeria R. Yusubova, Shota G. Gvenetadze  | 34 |
| <b>REVIEW</b>  |    |
| Pelvic inflammatory disease<br>Tamara N. Bebneva, Kemer F. Damirov   | 39 |
| <b>ORIGINAL ARTICLE</b>  |    |
| The use of Dimia for the treatment of premenstrual syndrome in adolescent girls<br>Elena V. Sibirskaya, Gulnoza M. Turgunova   | 45 |
| <b>REVIEW</b>  |    |
| Chronic endometritis: level of prior studies of the problem<br>Iuliia E. Dobrokhotova, Ekaterina I. Borovkova, Viktoriia S. Skalnaia, Ivan M. Borovkov   | 49 |
| <b>ORIGINAL ARTICLE</b>  |    |
| Correlation between indicators of hemostasis system activity and antiphospholipid antibodies levels in women with miscarriage<br>Elena N. Kravchenko, Anastasiia A. Goncharova   | 53 |
| <b>ORIGINAL ARTICLE</b>  |    |
| Diagnostic and prognostic potential of the use of ultrasound and three-dimensional endo-visualization in women with pelvic varicose veins<br>Aleksandr I. Gus, Dmitrii A. Stupin, Andrei A. Semendiaev, Mariia A. Cherepanova, Natalia V. Akudovich  | 59 |
| <b>ORIGINAL ARTICLE</b>  |    |
| Therapeutic non-contraceptive properties of the drug containing ethinylestradiol 0.03 mg and drospirenone 3 mg<br>Natalia V. Arтымuk, Olga A. Tachkova   | 65 |
| <b>ORIGINAL ARTICLE</b>  |    |
| Evaluation of implant-associated complications after mesh-implants setting in pelvic floor reconstruction<br>Alfiya G. Yashchuk, Ilnur I. Musin, Raisa A. Naftulovich, Elena M. Popova, Irina B. Fatkullina, Dina F. Absalyamova, Kseniya A. Kamalova, Anzhella R. Molokanova, Kseniya N. Yashchuk | 69 |



*Редакционная коллегия,  
редакционный совет и коллектив  
журнала «Гинекология» от всей души  
поздравляют главного редактора  
журнала, доктора медицинских  
наук, профессора, заслуженного  
деятели науки РФ, заместителя  
директора по научной работе ФГБУ  
«НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова»  
Веру Николаевну Прилепскую  
с награждением ее высокой  
государственной наградой  
«Орден Почета».  
Церемония вручения награды  
состоялась 21 ноября 2019 года  
в Кремле.*

*Желаем Вере Николаевне  
профессиональных и творческих  
успехов!*

# Ожирение и здоровье женщины: от менархе до менопаузы

Е.В. Цаллагова, В.Н. Прилепская<sup>✉</sup>

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

✉VPrilepskaya@mail.ru

## Аннотация

Статья посвящена проблеме влияния избыточной массы тела и ожирения на здоровье женщины в различные периоды жизни, в частности на нарушения репродуктивной функции, возникающие вследствие воздействия избытка жировой ткани.

**Ключевые слова:** ожирение, овуляция, лептин.

**Для цитирования:** Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Ожирение и здоровье женщины: от менархе до менопаузы. Гинекология. 2019; 21 (5): 7–11. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190732

Lecture

# Obesity and women's health: from menarche to menopause

Elena V. Tsallagova, Vera N. Prilepskaya<sup>✉</sup>

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

✉VPrilepskaya@mail.ru

## Abstract

The review is devoted to the problem of the influence of overweight and obesity on the health of a woman in different periods of life, in particular, on reproductive disorders resulting from exposure to adipose tissue.

**Key words:** obesity, ovulation, leptin.

**For citation:** Tsallagova E.V., Prilepskaya V.N. Obesity and women's health: from menarche to menopause. Gynecology. 2019; 21 (5): 7–11. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190732

## Введение

Проблема ожирения в современном обществе становится поистине масштабной – из 7,5 млрд человек, живущих на земле, около 1,2 млрд страдают этим заболеванием. Согласно эпидемиологическим прогнозам, при сохранении имеющегося темпа прироста ожирения предполагается, что к 2025 г. им будут страдать от 30 до 50% населения экономически развитых стран [1]. Ожирение – это сложная патология, которую в настоящее время расценивают как хроническое рецидивирующее заболевание, способствующее проявлению и развитию многих сопутствующих болезней, сокращающих продолжительность жизни человека и ухудшающих ее качество. При анализе эпидемиологических данных не только в нашей стране, но и в мире можно сделать вывод о том, что, несмотря на большое количество новых разработок, как в диетотерапии, так и в медикаментозном лечении число больных с ожирением увеличивается во всех возрастных группах (см. таблицу) [2].

Ожирение – серьезная медико-социальная проблема современного общества, и в борьбе с этим заболеванием задействованы специалисты всех направлений медицины, а также экономисты, социологи и т.д.

В соответствии с имеющимися на сегодняшний день данными ожирение представляет собой гетерогенную группу расстройств, в большинстве своем с невыясненной этиологией. Хотя предложено несколько классификаций ожирения, но ни одна из них не является универсальной.

В прошлом ожирение было принято относить к эндогенному или экзогенному. Однако работа G. Sims и соавт. (1985 г.) [3] показала, что уровень наших знаний недостаточен для применения такой классификации. В соответствии с проведенными исследованиями было предложено деление ожирения на гиперпластически-гипертрофический и гипертрофический типы в зависимости от особенностей распределения адипоцитов в организме. Как правило, у лиц с гиперплазией и гипертрофией адипоцитов ожирение начинается в детстве, ввиду чего прогноз в отношении снижения массы тела хуже. Ожирение, развивающееся в более старшем возрасте, обычно характеризуется гипертрофией

адипоцитов без их гиперплазии. Если рассматривать важность определения типа ожирения в отношении женского населения, то исследования R. Record и соавт. (1997 г.) [4], в которых была обнаружена склонность к прибавке массы тела после беременности (гипертрофическое ожирение), позволили предположить, что при гипертрофическом типе ожирения прогноз в отношении наступления беременности в целом значительно лучше, чем при гиперпластических формах ожирения.

Доказано, что риск развития сопутствующих ожирению заболеваний в значительной степени определяется особенностями отложения жировой ткани в организме. Наиболее неблагоприятным является абдоминальный тип ожирения, сочетающийся, как правило, с комплексом гормональных и метаболических факторов риска. В настоящее время абдоминальное ожирение также рассматривается как один из основных компонентов метаболического синдрома.

Этиология ожирения достаточно сложна, и данные о ней противоречивы. В основе ожирения лежат как генетическая предрасположенность, так и наличие внешних факторов. Как известно, влиять на генетический фактор весьма сложно, чаще всего невозможно. В этой связи основное внимание в клинической практике уделяется внешним

| Эпидемиология ожирения («Мировая статистика здравоохранения», Всемирная организация здравоохранения, 2015).<br>The epidemiology of obesity (World Health Statistics, World Health Organization, 2015). |            |            |
|--|------------|------------|
| Взрослые 18 лет и старше с ожирением   | Мужчины, % | Женщины, % |
| США  | 32,6       | 34,7       |
| Великобритания   | 26,9       | 29,2       |
| Германия   | 21,9       | 18,5       |
| Франция  | 23,8       | 24,0       |
| Россия   | 20,3       | 27,4       |
| Китай  | 5,9        | 8,0        |

факторам, к которым относятся в первую очередь характер питания и уровень физической активности.

Тем не менее рассматривать изолированно эти этиологические факторы нецелесообразно. Для обеспечения энергетического равновесия между поступлением и расходом энергии ее расход должен быть равен ее поступлению. Потребление энергии происходит только с приемом пищи, тогда как расход энергии в организме складывается из уровня обмена веществ, теплообразования и физической нагрузки. При этом на основной обмен расходуется примерно 60–65%, на термогенез – 10%, а на физическую активность – всего 25–30% энергии [5].

Простой математический расчет образно показывает, что достаточно приема одного «лишнего», т.е. не перекрывающегося энергозатратами, бутерброда с сыром или стакана молока в день, чтобы масса тела увеличилась при прежней физической активности на 10 кг за 10 лет. Тем не менее большинство людей сохраняют нормальную массу тела, имея безупречно функционирующие «центр голода» и «центр насыщения», поддерживающие баланс между потреблением и расходом энергии, что означает быстрое окисление жира в ответ на его повышенное потребление и недопущение его депонирования. В последние годы активно обсуждается роль непосредственно жировой ткани в генезе ожирения и связанных с ним осложнений.

Следует подчеркнуть, что все воздействия жировой ткани на метаболические процессы в организме связаны с продукцией лептина. Новый гормон белой жировой ткани лептин был открыт сравнительно недавно (1994 г.) благодаря современным методам исследования в молекулярной биологии. Сегодня жировую ткань рассматривают как железу, секретирующую адипоцит-специфичные факторы (адипокины), которые участвуют в нейроэндокринной регуляции энергетического обмена. Лептин является одним из таких факторов, влияющих, как оказалось, на целый ряд жизненно важных процессов.

Рецепторы к лептину впервые были обнаружены в ядрах гипоталамуса. Воздействие на них проявляется повышенной выработкой гонадотропин-рилизинг-гормона и секретией гонадотропинов. Также было обнаружено наличие таких рецепторов в передней доле гипофиза, белой жировой ткани, хорионе, плаценте и яичниках, в клетках эндометрия, эпителиальных и стромальных клетках. На основании этих данных была высказана гипотеза о том, что продукция лептина жировой тканью находится под нейроэндокринным контролем [6].

Лептин играет важную роль в регуляции энергетического обмена, в большей степени жирового, способствуя снижению запаса жира (апоптоз адипоцитов). Кроме того, отмечено его взаимодействие с другими гормональными медиаторами: гормоном роста, инсулином, глюкагоном, инсулиноподобным фактором роста, гонадотропными гормонами и глюкокортикоидами [7, 8].

Ряд авторов называют лептин «гормоном насыщения» из-за его способности влиять на чувство голода человека путем воздействия на рецепторы гипоталамуса, приводя к подавлению аппетита. При этом также повышается использование эндогенных липидов в энергетическом обмене наряду с уменьшением жировых запасов [6]. При этом количество рецепторов – величина постоянная, и при нарастании уровня лептина, а также при хронической гиперлептинемии в сыворотке должны происходить постоянное подавление центра голода и активация центра насыщения. Но в клинической практике, как правило, этого не происходит. Наоборот, чем больше масса тела, тем чаще и обильнее прием пищи.

Большие трудности в лечении ожирения связаны с особенностью жировой ткани, которая не является метаболически гомогенной. В адипоцитах имеются  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, способствующие липолизу, количество и активность которых неодинаковы в адипоцитах разных участков тела, что и создает гетерогенность жировой ткани [9]. Найдены различия в действии инсулина и катехоламинов на жировые депо разной локализации [10]. Паратгормон вы-

зывает липолиз лишь в жировых депо женщин и интактен у мужчин [11]. Чувствительность жира в депо разной локализации к липолитическим влияниям неоднородна. Распад жира активнее происходит в жировой ткани, расположенной в области подбородка, шеи, над- и подключичных ямок. Наиболее стабильным и трудно поддающимся распаду является жир, находящийся на передней брюшной стенке и особенно в области ягодиц. Абдоминальные депо легче подвергаются липолизу, чем подкожные [10]. Разные свойства жировых отложений обусловлены тем, что количество катехоламиновых рецепторов на мембранах адипоцитов, расположенных в области подбородка, шеи, верхней половины грудной клетки, значительно превосходит количество рецепторов в жировых клетках в области живота, ягодиц, бедер. Ясно, что любые способы воздействия на жировую ткань вызывают липолиз в основном в тех отложениях жира, в которых много катехоламиновых рецепторов, в то время как жировой «фарук» и «галифе» практически не поддаются терапии. Помимо адренорецепторов на скорость липолиза в жировых депо влияет разная активность липопротеиновой липазы: она максимальна у женщин в области бедер, минимальна как у женщин, так и у мужчин в сальнике. Вопрос о повышении активности липазы не изучен.

Развитие женского организма от рождения до созревания и угасания принято разделять на отдельные периоды, которые характеризуются определенными морфологическими и функциональными особенностями. В любом из этих периодов фактор возникновения ожирения может оказать неблагоприятное влияние на формирование, становление и функцию репродуктивной системы.

Для того чтобы у женщины возник и установился нормальный менструальный цикл, а следовательно, и способность к деторождению, в ее организме должно накопиться пороговое, минимальное количество жира, поскольку жировая ткань участвует в регуляции репродуктивной функции. При анализе состояния репродуктивной функции женщины о преморбидном фоне судят по возрасту менархе. На протяжении последних 100 лет возраст менархе изменился, и оно наступает в более раннем возрасте, средний возраст составляет 12,6 года [12].

У подростков с ожирением формируется либо позднее, либо раннее менархе. Более раннее менархе обусловлено акселерацией, так как между средней массой тела к моменту менархе и средним возрастом существует определенная взаимосвязь. Каким способом количество жира влияет на возраст менархе, до настоящего времени невозможно точно определить, поскольку реакция гипоталамуса на потерю или накопление жировой массы тела неоднозначна.

У многих женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением, менструальный цикл нерегулярный. Как известно, ключевую роль в регуляции репродуктивной функции играют гонадотропин-рилизинг-гормоны, и, возможно, гипоталамус реагирует на изменение уровня эстрогенов. Связь между количеством жировой ткани и содержанием эстрогенов была выявлена в ряде исследований П. Синтери и П. Макдональд (1981 г.), которые обнаружили, что в жировой ткани происходит ароматизация андрогенов и таким путем образуется треть циркулирующих эстрогенов.

Нередко у пациенток с ожирением бывшая ранее регулярной менструальная функция на том или ином этапе жизни нарушается и бывает трудно ее восстановить. Нарушения менструального цикла в виде дисфункциональных маточных кровотечений, олиго- и аменорея встречаются чрезвычайно часто. Высока частота бесплодия.

Избыток жировой ткани приводит к накоплению стероидов, и количество и активность циркулирующих в крови эстрогенов снижается. Аномальное функционирование гипоталамуса приводит не только к нерегулярным менструальным циклам, но и гипоместруальному синдрому, и к вторичной аменорее. В.Н. Серовым (1968 г.) при изучении менструальной функции у женщин с послеродовым ожирением было выявлено нарушение тонической и циклической секреции гонадотропинов, приводящее в 63% случаев

к развитию ановуляторных кровотечений с последующим формированием гипоменструального синдрома либо ациклических кровотечений на фоне гиперпластических процессов эндометрия.

По мнению большинства исследователей, нарушения менструального цикла вторичны и являются следствием ожирения. При алиментарном ожирении в 6 раз чаще отмечаются нарушения менструальной функции и почти в 2 раза чаще – первичное бесплодие. Имеется прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью нарушений оварияльной функции, которая сопровождается ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы цикла и снижающимся числом беременностей [13].

Для клиницистов больные с ожирением сложны и для диагностики, и для проведения лечения. У женщин с избыточной массой тела часто наблюдается неадекватная реакция на назначение того или иного лечения. В случае наступления беременности врач также встречается с различными осложнениями: угроза прерывания беременности, нередко гипотрофия плода, развитие гестозов, вплоть до тяжелой формы – эклампсии и гибели плода. В этой связи пациенток с ожирением следует относить к группе риска по возникновению самых различных осложнений репродуктивного процесса. Это осложнения в родах и послеродовом периоде: нарушения родовой деятельности, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод, а следовательно, и высокая частота оперативных вмешательств. Нередко приходится осуществлять родоразрешение путем кесарева сечения, при этом очень высока частота репродуктивных потерь.

Своевременная коррекция массы тела приводит к нормализации цикла, у многих больных без применения какой-либо дополнительной терапии и восстановления фертильности. Одной из частых ошибок в ведении данного контингента пациенток является то, что до снижения массы тела проводится стимуляция функции яичников, следствием чего может явиться развитие синдрома преждевременного истощения яичников [14].

В гинекологической эндокринологии целый ряд синдромов ассоциирован с ожирением. Примером этого является известный всем нейроэндокринный синдром периода полового созревания, или так называемый юношеский базофилизм – послеродовый нейрообменно-эндокринный синдром, одним из основных симптомов которого является прибавка, иногда очень значительная, массы тела; синдром поликистозных яичников, у многих пациенток сопровождающийся повышением массы тела или обменными нарушениями, которые встречаются при ожирении. Это климактерический синдром, в частности, развивающийся на его фоне постменопаузальный метаболический синдром. Таким образом, нарушения эндокринной системы с периода полового созревания и до менопаузы тесно связаны с ожирением.

При большинстве нейроэндокринных синдромов клиническая картина во многом определяется обменными нарушениями. До-первых, встречается дислипидемия той или иной степени выраженности, повышение коэффициента атерогенности, нарушение углеводного обмена самого различного характера. Часто это нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, с которой мы имеем дело, например, при синдроме поликистозных яичников. Ожирение в период адrenaрхе считается главным фактором риска синдрома поликистозных яичников, поскольку периферическое превращение андрогенов в эстрогены происходит преимущественно в жировой ткани. У большинства пациенток синдром поликистозных яичников проявляется в подростковом периоде постоянно нерегулярными менструациями. Гирсутизм и акне, как и другие частые симптомы заболевания, также проявляются в подростковом периоде. У 60% пациенток возникает ожирение в возрасте 20–30 лет. Также часто отмечаются признаки инсулинорезистентности, проявляющиеся как *acanthosis nigricans*, гиперпигментация кожи и др. Нерегулярные, ановуляторные менструальные циклы приводят к бесплодию, а гиперэстрогения увеличивает риск гиперплазии и рака эндометрия.

У женщин с ожирением и ановуляцией обнаруживаются более высокие концентрации эстрогена, эстрадиола и/или свободного эстрадиола, чем у женщин с нормальной массой тела. Тоническое повышение уровня эстрогенов, образующихся в результате периферической конверсии андрогенов, по механизму положительной обратной связи влияет на функцию гипофиза. Повышенное высвобождение биологически активного лютеинизирующего гормона ведет к стимуляции продукции андрогенов стромой яичников. Образующиеся в повышенных концентрациях андрогены служат дополнительным предшественником для последующей ароматизации и превращения в эстрогены в адипоцитах – так замыкается «порочный круг».

Особую значимость приобретает проблема ожирения в период постменопаузы. В ряде крупных эпидемиологических исследований четко продемонстрировано, что после наступления менопаузы у 60% женщин происходит увеличение массы тела на 2,5–5 кг и более, кроме того, отмечаются накопление и перераспределение жировой ткани в абдоминально-висцеральной области. Как уже отмечалось ранее, жировая ткань является местом конверсии биоактивных эстрогенов из андрогеновых предшественников. Поэтому считается, что такие проявления климактерических расстройств, как климактерический синдром или остеопороз, развиваются реже у женщин с ожирением. Однако результаты ряда исследований показали, что у женщин с ожирением повышение уровня фолликулостимулирующего гормона и снижение концентрации эстрогенов наступает в среднем на 4 года раньше, поэтому у женщин 40–44 лет, страдающих ожирением, приливы отмечаются чаще по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела, а к 50–55 годам эти различия стираются. Менопауза у женщин с инсулинонезависимым сахарным диабетом наступает раньше, и возраст менопаузы четко коррелирует с возрастом, в котором диагностировалось заболевание. Установлено, что инсулинорезистентность оказывает значительное влияние на функцию яичников, при этом может иметь важное значение изменение активности таких факторов, как инсулиноподобный фактор роста-1 и лептин.

При изучении возникающих после менопаузы изменений функции сердца и сосудов, системы гемостаза, а также метаболизма липидов и углеводов доказано, что все указанные изменения взаимосвязаны и многие из них также являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. На этом основании, в частности, было сформулировано понятие «менопаузальный метаболический синдром». Основные компоненты менопаузального метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидопротеидемия и повышенное содержание факторов тромбообразования в крови [15].

Таким образом, перераспределение жировой ткани и накопление ее в абдоминально-висцеральной области у женщин в период возрастного снижения функции яичников резко увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, что связано с формированием различных метаболических, эндокринных, психоэмоциональных и других нарушений.

Таким образом, на каждом этапе жизни женщины может формироваться такой сложный патологический процесс, как ожирение. В настоящее время имеются большие возможности для проведения терапии, но в гинекологической практике часто не учитывается то, что при лечении практически всех заболеваний, сопровождающихся ожирением, основным или первым этапом ведения женщин должно быть снижение массы тела.

### Принципы терапии

Лечение ожирения должно быть комплексным. Основными методами терапии являются:

- обучение больных;
- сбалансированное гипо- и эукалорийное питание;
- физическая нагрузка;
- медикаментозная терапия;
- хирургическое лечение.

Только переход на рациональное сбалансированное питание позволяет добиться стабильной потери избыточной массы тела. Применение медикаментозной терапии облегчает соблюдение рекомендаций по питанию и способствует более быстрому и интенсивному снижению массы тела, а также помогает удерживать достигнутые результаты и предотвратить развитие рецидива.

Медикаментозная терапия ожирения необходима так же, как и при любом другом хроническом заболевании. В настоящее время установлено, что излечить ожирение лекарственными препаратами невозможно, а поэтому их назначение носит вспомогательный характер и является дополнением к диетическому и физиотерапевтическому методам лечения. Сформулированы основные показания к медикаментозному лечению:

- для облегчения пребывания на диете;
- как временное мероприятие после начала лечения у некоторых больных с депрессией и больных с пептической язвой, которым трудно соблюдать диету;
- при коротких курсах с 6-месячным и годичным интервалом, для сохранения массы тела после рецидива;
- больным, у которых масса тела при применении диеты не снизилась.

По механизму действия препараты для лечения ожирения можно разделить на три группы:

- снижающие потребление пищи (аноректики);
- увеличивающие расход энергии (термогенные симпатомиметики): эфедрин, кофеин, сибутрамин;
- уменьшающие всасывание питательных веществ.

Из анорексигенных средств, или препаратов центрального действия, в настоящее время на территории России зарегистрирован лишь сибутрамин. В отличие от других препаратов центрального действия сибутрамин не усиливает синтез нейромедиаторов. Его фармакологическое действие заключается в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели. Вследствие такого двойного действия быстро достигается чувство насыщения и снижается количество потребляемой пищи. Помимо этого препарат стимулирует активность симпатической нервной системы, увеличивая трату энергии аналогично препаратам, повышающим термогенез.

Из препаратов периферического действия для терапии ожирения применяется орлистат. Действие его направлено на ключевой фактор ожирения – жиры пищи. Жиры расщепляются в кишечнике до моноглицеридов и жирных кислот при участии панкреатической липазы, фосфолипазы и липазы тонкокишечного сока. Непременным условием, обеспечивающим нормальное всасывание жира, является его эмульгирование в тонком кишечнике – т.е. образование частиц, размеры которых не превышают 0,5 мкм, что соответствует расстоянию между соседними микроворсинками энтероцитов. Препарат влияет на подавление активности панкреатической и желудочно-кишечных липаз, вследствие чего жиры пищи остаются нерасщепленными и не могут всасываться через кишечную стенку, таким образом, уменьшается их поступление в кровь на 30%, что создает дефицит энергии и способствует снижению массы тела.

Помимо препаратов, непосредственно позиционируемых как препараты для терапии ожирения, в комплексной терапии часто применяются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, в особенности при наличии у больных с ожирением разных типов расстройств пищевого поведения (компульсивное переедание, синдром ночного аппетита и др.), обусловленных депрессивным состоянием.

Компульсивное переедание характеризуется следующими признаками:

- пациентка ест значительно быстрее, чем обычно;
- ест до тех пор, пока ему не становится физически некомфортно;
- ест много, вне зависимости от того, голоден он или нет;
- ест в одиночестве, поскольку ему стыдно за то, сколько он ест;

- после еды пациентка испытывает отвращение к себе, подавленность и чувство вины.

Если неконтролируемое переедание случается в среднем 2–3 раза в неделю в течение 3 мес, речь идет о компульсивном расстройстве питания. Это расстройство сопровождается также эмоциональными нарушениями, нередко переедание обусловлено стрессом, нередко сочетающимся с депрессией.

Депрессия – это широко распространенное психическое нарушение, которое характеризуется унынием, потерей интереса, неспособностью радоваться и получать удовольствие, чувством вины или низкой самооценкой, нарушениями сна, аппетита, чувством усталости и плохой концентрацией. Депрессия часто начинается в молодом возрасте. Женщины страдают от нее чаще, чем мужчины [18,19].

Количество съедаемой пищи во время приступов переедания варьирует. Иногда человек может поглотить еды на 15 000–20 000 ккал, хотя обычно съедает на 1000–2000.

Людей с компульсивным расстройством питания характеризует то, что они часто сидят на диетах, а некоторый избыточный вес возник у них еще в юности. Примерно 1/2 из них испытывали в детстве стресс, и едят они зачастую по причине гнева, из-за грусти, от тоски и скуки.

Компульсивное нарушение питания – наиболее распространенное нарушение питания, в США им страдают около 3% взрослого населения. Компульсивное расстройство питания встречается у людей любого возраста, однако чаще всего – у 46–55-летних. Ему больше подвержены женщины, чем мужчины. На сегодняшний день неизвестно, что вызывает компульсивное расстройство питания, однако примерно в 1/2 случаев им страдают люди, испытывающие или испытывавшие депрессию. Является ли депрессия причиной компульсивного расстройства питания или наоборот, достоверно не установлено.

Ночной аппетит – одна из разновидностей пищевых расстройств. Считается, что он вызывается нарушением циркадных ритмов организма. Страдающие им часто испытывают сильный голод поздно вечером или глубокой ночью, словно у них сбились биологические часы.

Два основных симптома:

- потребление больше 25% общих суточных калорий после ужина;
- 2–3 раза в неделю питание ночью (поздно ложитесь или просыпаетесь ночью, чтобы поесть).

Чтобы поставить диагноз, необходимо наличие еще трех симптомов из перечисленных ниже:

- нет аппетита по утрам;
- поздно вечером или ночью сильное чувство голода;
- бессонница до момента получения пищи;
- депрессия или чувство безнадежности;
- трудности с засыпанием.

Считается, что синдромом ночного аппетита страдают 1–2% населения, а среди людей с ожирением – 10%. Ему не обязательно сопутствует склонность к перееданию, хотя эти проблемы часто встречаются вместе.

Люди с расстройством пищевого поведения вне зависимости от наличия или отсутствия у них избыточной массы тела должны быть проконсультированы терапевтом и психологом.

Возможностей лечения существует много. В первую очередь пациенты должны быть обучены слежению за своими пищевыми привычками, выбору наиболее здоровой пищи и др.

В клинической практике, в том числе, когда у женщин преобладают депрессивные нарушения, а они часто носят стертый характер, рациональным считается назначение антидепрессантов, среди которых часто в клинической практике, в том числе гинекологической, используют пароксетин.

Пароксетин является мощным и высокоселективным ингибитором обратного захвата серотонина. Пароксетин, вероятно, ингибирует обратный захват серотонина на мембране нейрона, усиливает серотонинергическую нейро-

трансмиссию за счет снижения оборота нейромедиатора. Пароксетин более эффективен, чем сертралин и флуоксетин, в его способности ингибировать обратный захват 5-НТ. По сравнению с трициклическими антидепрессантами селективные ингибиторы обратного захвата серотонина имеют гораздо меньший аффинитет с рецепторами гистамина, ацетилхолина и норадреналина.

В многочисленных исследованиях показана эффективность пароксетина, сопоставимая с эффективностью традиционных антидепрессантов, а также СИОЗС. Изучение влияния пароксетина на вес пациентов выявило клинически значимые изменения, проявляющиеся в его снижении. При этом снижение веса отмечалось у тучных больных, получающих препарат в дозе более 30 мг в сутки, и отсутствовало у пациентов с нормальным весом. Это свойство пароксетина отличается от других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и, в частности, флуоксетина, при применении которого наблюдается заметное снижение веса даже у пациентов с исходно нормальной массой тела, что в известной мере определяет его преимущество [16, 17].

Несмотря на кажущуюся простоту диагностики ожирения, успехи в его профилактике и лечении пока нельзя считать удовлетворительными. Обычная рекомендация «меньше есть и больше двигаться» не способна кардинально помочь больному с ожирением.

Большое число пациенток, обращающихся к гинекологу по поводу проблем связанных с нарушениями менструальной и репродуктивной функции, предъявляет жалобы на избыточную массу тела. К сожалению, не все гинекологи обращают должное внимание на эту сложнейшую проблему и владеют методами диагностики и лечения ожирения. Вместе с тем, большинство ученых различных специальностей и исследователей этой проблемы полагают, что лечение любого заболевания у женщин с ожирением должно начинаться со снижения массы тела.

## Заключение

Таким образом, ожирение является глобальной проблемой, требующей внимания как со стороны врачей, так и органов здравоохранения.

Следует отметить, что несмотря на отсутствие так называемого «идеального» средства от ожирения, в целом разработана система диагностики и методы лечения больных с ожирением, которая должна быть внедрена в практику работы врача любой специальности. Если препараты центрального механизма действия дают хороший эффект в начале терапии заболевания, то при применении лекарственных средств периферического действия «терапевтическая выгода» явно перевешивает побочные эффекты и потенциальный риск. Учитывая то, что ожирение – весьма значимая социальная и медицинская проблема, разработка и внедрение в клиническую

практику новых лекарственных средств наряду с применением методов, проверенных клинической практикой, является актуальнейшей задачей современного здравоохранения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

1. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *NEJM* 2002; 346: 591–602.
2. Warkentin LM, Das D, Majumdar SR et al. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev* 2014; 15: 169–82. DOI: 10.1111/obr.12113
3. Sims GK, Sommers LE. Degradation of pyridine derivatives in soul. *J Environ Qual* 1985; 14: 580–4.
4. Record RG, McKeown T, Edwards JH. The relation of measured intelligence to birth order and maternal age. *Ann Human Gen* 1997; 33: 61–9.
5. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. *Int S Obes Relat Metab Disord* 2012; 26 (11): 1407–33.
6. Rahmouni K, Haynes WG, Morgan DA, Mark AL. Selective resistance to central neural administration of leptin in Agouti obese mice. *Hypertension* 2012; 39: 486–90.
7. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 24: 29–33.
8. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359: 46–7.
9. Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. *Br Med Bull* 1997; 53: 238–52.
10. Albu JB, Curi M, Shur M et al. Systemic resistance to the antilipolytic effect of insulin in black and white women with visceral obesity. *Am J Physiol* 1999; 277 (3Pt 1): E 551–60.
11. De Roos NM, Siebelink E, Bots ML et al. Trans monounsaturated fatty acids and saturated fatty acids have similar effects on postprandial flow-mediated vasodilation. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 674–9.
12. Lee L, Kumar S, Leong LC. The impact of five-month basic military training on the body weight and body fat of 197 moderately to severely obese Singaporean males aged 17 to 19 years. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 105–9.
13. Claessens M, Saris WH, van Baak MA. Glucagon and insulin responses after ingestion of different amounts of intact and hydrolysed proteins. *Br J Nutrition* 2008; 100 (1): 61–9.
14. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity Rev* 2012; 13: 275–86.
15. Carr M. The emergence of metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404–11.
16. World Health Organization Obesity. <http://www.who.int/topics/obesity/en/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Цаллагова Елена Владимировна** – канд. мед. наук, акушер-гинеколог, ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: secretariat@oparina4.ru

**Прилепская Вера Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

**Elena V. Tsallagova** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: secretariat@oparina4.ru

**Vera N. Prilepskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: VPrilepskaya@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019

# Современные молекулярно-биологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия

А.С. Сафронова, М.Ю. Высоких, В.Д. Чупрынин, Н.А. Буралкина✉

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

✉natalyaburalkina@yandex.ru

## Аннотация

В настоящее время не существует консенсуса в вопросе этиопатогенетической природы эндометриоза. Причины агрессивного прогрессирующего инфильтративного роста эндометриоидной ткани также неясны. Важной проблемой остается высокая частота рецидивов эндометриоза, несмотря на наличие современных медикаментозных и хирургических методов лечения. Изучение центральных сигнальных путей и поиск новых ключевых молекул имеют первостепенное значение для лучшего понимания патогенеза заболевания, а также являются важным шагом в разработке новых стратегий диагностики, профилактики и лечения эндометриоза.

**Ключевые слова:** глубокий инфильтративный эндометриоз, патогенез эндометриоза, биомаркеры, сигнальные пути.

**Для цитирования:** Сафронова А.С., Высоких М.Ю., Чупрынин В.Д., Буралкина Н.А. Современные молекулярно-биологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Гинекология. 2019; 21 (5): 12–15. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190731

Lecture

# Modern molecular and biological aspects of endometriosis-associated infertility

Anastasiia S. Safronova, Mikhail Yu. Vysokikh, Vladimir D. Chuprynin, Natalia A. Buralkina✉

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

✉natalyaburalkina@yandex.ru

## Abstract

There is currently no consensus on the etiopathogenetic nature of endometriosis. The causes of aggressive, progressive, infiltrative growth of endometrioid tissue also remain unclear. An important problem remains the high recurrence rate of endometriosis, despite the availability of modern drug and surgical methods of treatment. The study of the central signaling pathways and the search for new key molecules is of paramount importance for a better understanding of the pathogenesis of the disease, and is also an important step in the development of new strategies for the diagnosis, prevention and treatment of endometriosis.

**Key words:** deep infiltrative endometriosis, pathogenesis of endometriosis, biomarkers, signaling pathways.

**For citation:** Safronova A.S., Vysokikh M.Yu., Chuprynin V.D., Buralkina N.A. Modern molecular and biological aspects of endometriosis-associated infertility. Gynecology. 2019; 21 (5): 12–15. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190731

## Введение

В последние годы эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, ассоциированных с женским бесплодием. В мире 176 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет страдают эндометриозом. При этом до 50% женщин с эндометриозом бесплодны, а частота самопроизвольного прерывания беременности при этом заболевании колеблется от 10 до 50%, что делает эндометриоз не только медицинской, но и социальной проблемой. По данным официальной статистики Минздрава России, в последние годы показатель заболеваемости эндометриозом в нашей стране не снижается [1] (рис. 1).

Эндометриоз может существовать в разных формах – от небольших очагов на брюшине малого таза до обширных поражений с инфильтрацией в соседние органы и формированием выраженного спаечного процесса в брюшной полости. У 5,3–12% женщин встречается колоректальный эндометриоз, который представляет собой наиболее тяжелую форму глубокого инфильтративного эндометриоза [2, 3]. Предполагается, что тяжесть эндометриоза коррелирует не только с клиническими проявлениями эндометриоза, но и со снижением репродуктивной функции женщины, хотя данная корреляция прослеживается не всегда.

За более чем 100-летний период изучения данной проблемы предложено множество теорий эндометриоза. Однако истинные механизмы его возникновения и развития на сегодняшний день неизвестны. Ключевыми этапами развития заболевания большинством авторов признаются: ретроградный заброс менструальной крови в брюшную полость, адгезия эндометриальных клеток к мезотелиальным клеткам; инвазия эктопических эндометриальных клеток в мезотелий с последующей пролиферацией; ангиогенез

в эндометриоидных имплантатах; вовлечение воспалительных клеток, которые поддерживают развитие эндометриоидных гетеротопий. Ни одна из существующих в настоящее время теорий этиопатогенеза не раскрывает полностью суть эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Генетические факторы, ретроградная менструация, гормональные и иммунологические нарушения, по мнению большинства исследователей, являются основными этиопатогенетическими звеньями эндометриоза [4]. Остаются неясными причины агрессивного прогрессирующего инфильтративного роста эндометриоидной ткани у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза.

В настоящее время ученые пришли к мнению, что генетические особенности пациенток с наружным генитальным эндометриозом заключаются не столько в появлении мутаций единичных генов, сколько в наличии патологических аллельных сочетаний различных генов (генных сетей). Отмечено, что риск заболевания у женщин 1-й степени родства в 7–10 раз выше, чем в семьях без данной патологии [5]. На сегодняшний день предложено более 100 генов-кандидатов наружного генитального эндометриоза, регулирующих различные сигнальные пути, что, по мнению ряда авторов, позволяет отнести **эндометриоз к эпигенетическим заболеваниям**. Как известно, эпигенетическая регуляция не связана с изменением первичной структуры ДНК, но приводит к нарушению процессов регуляции функциональной активности генов. Основным механизмом эпигенетической регуляции является метилирование промоторных ДНК-последовательностей, отвечающих за регуляцию экспрессии генов и синтеза регуляторных микро-РНК [6].

В исследовании L. Wang и соавт. (2018 г.) проводился сравнительный анализ профилей метилирования ДНК эу-

топического эндометрия и эндометриоидной ткани женщин с эндометриозом яичников. Группу контроля составили женщины без эндометриоза. В результате проведенного исследования выявлено 12 159 дифференциально метилированных сайтов CpG и 375 дифференциально метилированных промоторных областей в клетках из очагов эндометриоза. Проведенный анализ показал, что предполагаемые дифференциально метилированные гены в первую очередь связаны с иммунным, воспалительным, гормональным ответом, а также клеточной адгезией, отрицательной регуляцией апоптоза и активацией МАРК-пути (митоген-активируемый киназный каскад). Результаты данного исследования показывают, что aberrantный статус метилирования ДНК в эндометриоидных очагах может играть существенную роль в патогенезе и прогрессировании эндометриоза [4].

Сигнальные пути, задействованные в развитии эндометриоза, можно условно разделить на те, которые отвечают за процессы пролиферации и апоптоза, адгезии и инвазии, ангиогенеза и реализации иммунной защиты [7]. По данным Z. Liu и соавт. (2019 г.), избыточная экспрессия трансформирующего фактора роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) через сигнальный путь – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (extracellular signal regulated kinase – ERK)/митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК) – запускает серию процессов, происходящих в стромальных клетках эндометрия, включая усиление клеточной миграции и инвазии эктопических стромальных клеток. Ингибирование пути ERK/МАРК способствует подавлению эффектов, вызванных повышенной экспрессией ТФР- $\beta$ . Настоящие результаты предоставляют теоретические доказательства для разработки новых методов лечения, нацеленных на сигнальный путь ТФР- $\beta$ -ERK/МАРК [8].

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что ключевым фактором, определяющим течение таких заболеваний, как атеросклероз, подагра, сахарный диабет 2-го типа, панкреатит, является развитие асептического воспалительного ответа, опосредованного через Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs) [9]. Установлено, что ряд DAMPs, включая HMGB1 (High Mobility Group Protein B1), ДНК, аденозинтрифосфат и HSP70 (белок теплового шока-70), участвуют в развитии эндометриоза [10]. Высвобождение DAMPs способствует активации иммунитета и дополнительному повреждению тканей, что может приводить к развитию хронического стерильного воспаления [11] (рис. 2).

При этом повреждение клеток мезотелиального слоя, вероятно, способствует дальнейшей адгезии и росту эндометриоидных клеток, в то время как фиброз, формирующийся вокруг очагов эндометриоза, является следствием повторного повреждения клеток [11]. Развитие спаечного процесса малого таза приводит к формированию периварикальных и перитубарных спаек, способствует изменению функциональной активности маточных труб, что негативно влияет на репродуктивный потенциал женщин с эндометриозом (рис. 3).

В результате развития иммунного ответа эктопические эндометриоидные поражения вызывают секрецию цитокинов и хемокинов. Появляется все больше данных, свидетельствующих о значительном повышении уровней провоспалительных (интерлейкина – ИЛ-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) и ангиогенных (лептина и ИЛ-8) цитокинов, ангиогенных факторов роста (эндотелиального фактора роста и протеинкиназы СК2 – казеинкиназы 2-го типа) при эндометриозе [12]. Установлено, что ИЛ-8 способствует увеличению адгезии белков внеклеточного матрикса к строме эндометрия с усилением пролиферации клеток и экспрессии металлопротеиназ [13]. Матриксные металлопротеиназы представляют собой внеклеточные эндонуклеазы, которые играют значительную роль в процессах клеточной миграции и инвазии, вызывая деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса. В исследовании A. Dumus и соавт. (2019 г.) у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза были получены более высокие уровни металлопротеиназы-9 по сравнению с пациент-



ками с легкими формами заболевания [14]. Помимо этого, в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом идентифицировано значительное количество иммунно-ассоциированных клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, натуральные киллеры, дендритные и тучные клетки [11]. Однако их неспособность обнаружить и устранить эктопические клетки эндометрия свидетельствует о наличии дефицита иммунной системы у женщин с эндометриозом. Согласно данным A. Invitti и соавт. (2018 г.), хирургическое удаление эндометриоидных очагов приводит к снижению уровня ИЛ-8 [13].

Эстрогены также могут увеличивать выработку цитокинов, потенцируя развитие положительной обратной связи, тем самым увеличивая воспалительную среду. Кроме того, эстрогены обладают различными эффектами, влияющими на механизмы жизнеспособности клетки, в том числе на процессы выживания и пролиферации. Они также способны усиливать или снижать экспрессию генов в зависимости от типа клеток и окружающей среды посредством геномных и негеномных путей [14].

Потенцирующим фактором в развитии эндометриоза является оксидативный стресс, характеризующийся нарушением равновесия между продукцией активных форм кислорода (АФК) и их нейтрализацией антиоксидантной системой. E. Ferreira и соавт. (2019 г.) проведен анализ сыровоточного оксидативно-антиоксидантного баланса, который показал, что системный оксидативный стресс, в основном характеризуемый снижением 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8OHdG), более распространен у женщин с бесплодием и эндометриозом I и II стадии [15]. Данное пилотное исследование разработано в первую очередь для оценки системного оксидативного стресса во время ранней фолликулярной фазы естественного цикла, предшествующего началу контролируемой стимуляции яичников с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ), у бесплодных женщин с эндометриозом I и II стадии и без него путем анализа 8 маркеров оксидативного стресса [малондиальдегид, общая концентрация гидропероксидов – FOX1, дополнительные белковые продукты окисления – АОПП (Advanced oxidation protein products), лугатион, супероксиддисмутаза, общая антиоксидантная способность (ТАС), 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, витамин E]. Второй целью данного исследования являлось определение точности этих маркеров как предикторов клинической беременности и живорождений после ИКСИ. Полученные результаты проведенного исследования позволяют предположить, что FOX1 может являться хорошим предиктором клинической беременности после ИКСИ у женщин без эндометриоза, в то время как ТАС может быть хорошим предиктором клинической беременности и живорождений у бесплодных женщин с эндометриозом I и II стадии [16].

I. González-Foerugá и соавт. (2017 г.) провели исследование, в котором оценили влияние оксидативного стресса на активацию сигнального пути ADAM17/Notch и развитие фиброза в очагах эндометриоза [17]. Notch-сигнальный путь имеет ключевое значение в управлении жизненным циклом, дифференцировкой, пролиферацией клеток млекопитающих [11]. Все эти процессы играют важную роль в ремоделировании эндометрия и имеют решающее значение для успешной

имплантации. Экспрессия металлопротеиназы ADAM17 увеличивается при воспалительных процессах и особенно при воздействии АФК. ADAM17 играет заметную роль в сигнальном пути Notch, вызывая протеолитическое высвобождение активной формы трансмембранных белков Notch (NICD) из рецептора Notch-1. В свою очередь, NICD принимает непосредственное участие в регуляции транскрипции ядерных генов-мишеней, которые приводят к значительной активации фибробластов [18]. Авторами получены данные, подтверждающие высокую экспрессию ADAM17 в клетках эндометриоза по сравнению с контрольной группой. Также были получены более высокие уровни внутриклеточного домена Notch (NICD), маркеров фиброза  $\alpha$ -гладкомышечного актина и коллагена 1-го типа в стромальных эндометриозных клетках эндометриозных очагов у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. Данный факт может свидетельствовать о том, что окислительный стресс при эндометриозе коррелирует с гиперактивацией сигнального пути ADAM17/Notch и последующим увеличением фиброза (рис. 4).

В недавнем исследовании R. Su и соавт. (2016 г.) показано, что передача сигналов Notch может играть важную роль в регуляции метилирования генов рецепторов прогестерона (PR), что имеет решающее значение для децидуализации и рецептивности эндометрия [19]. В ранее опубликованных работах R. Su показано, что прогестерон активизирует передачу сигналов Notch путем повышенного расщепления Notch-1. Предполагается, что резистентность к прогестерону в эндометрии у пациенток с эндометриозом частично способствует снижению передачи сигналов Notch. *FOXO1* – один из самых ранних генов, индуцируемых во время децидуализации. Данные ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что во время нормальной децидуализации PR вместе с Notch-1 регулируют экспрессию *FOXO1*. Однако вследствие резистентности к прогестерону происходит снижение активности пути Notch, что приводит к снижению *FOXO1* и последующему ухудшению реакции децидуализации [20].

Молекулярная основа резистентности к прогестерону при эндометриозе, возможно, связана с общим снижением экспрессии PR и отсутствием PR-B [21]. Исследование, проведенное U. Chaе и соавт. в 2016 г., продемонстрировало, что прогестеронорезистентность у женщин с эндометриозом может быть вызвана снижением отношения PR-B/PR-A в результате повышенного уровня провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости [22]. Кроме того,  $ER\beta$ , непосредственно связываясь с промоторной областью  $ER\alpha$ -опосредованного PR в эндометриозных очагах, способствует подавлению экспрессии  $ER\alpha$ , что может также приводить к состоянию прогестеронорезистентности [23]. Как известно, прогестерон индуцирует экспрессию 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (HSD17B2), которая метаболизирует биологически активный эстрадиол до менее сильного эстрогена. У пациенток с эндометриозом повышенная эстрогенная среда на фоне резистентности к прогестерону и потери активности HSD17B2 вызывает воспалительные реакции в эндометрии, что характеризуется повышенным уровнем многих воспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли  $\alpha$  [24].

Механизмы, способствующие выживаемости эндометриозных клеток, в том числе связаны с  $ER\beta$ -опосредованными сигнальными путями [13, 15]. Помимо цитоплазматического и ядерного рецептора  $ER\beta$  обнаружено, что  $ER\beta$  транслоцируется в митохондриях различных клеток млекопитающих. В недавнем исследовании T. Liao и соавт. (2019 г.) предложена возможная адаптивная роль митохондриального рецептора эстрогена  $ER\beta$  в развитии эндометриоза и обеспечении устойчивости к апоптозу, вызванному окислительным стрессом [25].

Несмотря на многочисленные исследования различных звеньев патогенеза эндометриоза, на сегодняшний день не существует единого мнения о механизмах его агрессивного роста и рецидивах заболевания, что побуждает нас продолжать научный поиск в данном направлении. Пока-

Рис. 2. Роль DAMPs в патогенезе эндометриоза.  
Fig. 2. The role of DAMPs in the pathogenesis of endometriosis.

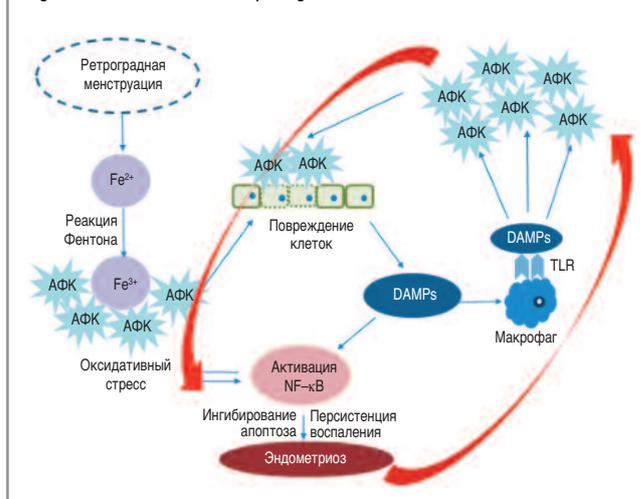
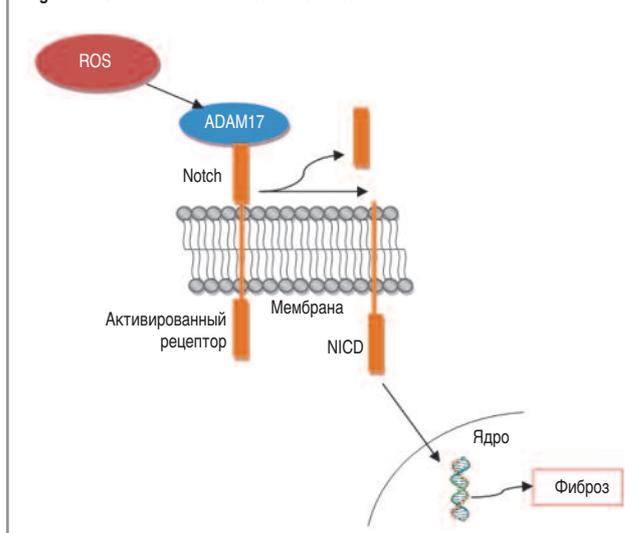


Рис. 3. Спаечный процесс малого таза при эндометриозе.  
Fig. 3. Pelvic adhesions in endometriosis.



Рис. 4. Схема активации ADAM17/Notch.  
Fig. 4. The scheme of ADAM17/Notch activation.



зано, что АКТ (также известный как протеинкиназа В) может способствовать подавлению экспрессии PR [11]. Однако понимание того, каким образом осуществляется данное влияние, имеет решающее значение для повышения эффективности гормональной терапии при патологии эндометрия.

В последние годы большое количество исследований направлено на поиск и разработку неинвазивных и минимально инвазивных методов ранней диагностики эндометриоза. Несмотря на это, ни один из множества предложенных биомаркеров не доказал свою эффективность на сегодняшний день [16, 26]. Проведение биоинформационного анализа в ближайшее время будет иметь решающую роль в поиске и определении основных патогенетических звеньев развития эндометриоза. Согласно данным Л.В. Адамян и соавт. (2015 г.), проведенный анализ позволил выделить STAT-белки, транскрипционные SMAD-факторы и сигнальный путь MEK (также известная как митоген-активированная протеинкиназа киназа)/ERK в качестве центральных регуляторов патофизиологических процессов, лежащих в основе эндометриоза [7].

## Заключение

Наиболее важной проблемой, несмотря на наличие современных медикаментозных и хирургических методов лечения, остается высокая частота развития рецидива эндометриоза. Продолжение изучения центральных сигнальных путей и поиск новых ключевых молекул имеют первостепенное значение для лучшего понимания патогенеза заболевания, а также являются важным шагом в разработке новых стратегий диагностики, профилактики и лечения эндометриоза.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## Литература/References

1. Минздрав России. Заболеваемость населения России в 2010–2017 гг. Статистические материалы. Часть IV, Москва, 2011–2018 гг. Справочно-информационные материалы службы охраны здоровья матери и ребенка, Москва, с 2005 г. М., 2018. [Ministry of Health. Morbidity of the population of Russia in 2010–2017 Statistical materials. Part IV, Moscow, 2011–2018 reference and information materials of the maternal and child health service, Moscow, since 2005. Moscow, 2018 (in Russian).]
2. Bendifallah S, Roman H, Mathieu d'Argent E et al. Colorectal endometriosis-associated infertility: should surgery precede ART? *Fertil Steril* 2017; 108 (3): 525–31.
3. Darai E, Cohen J, Ballester M. Colorectal endometriosis and fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 209: 86–94.
4. Wang L, Zhao J, Li Y et al. Genome-wide analysis of DNA methylation in endometriosis using Illumina Human Methylation 450 K BeadChips. *Mol Reprod Dev* 2019; 1–11. <https://doi.org/10.1002/mrd.23127>
5. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. СПб.: Издательство Н-Л, 2002. [Baskakov V.P., Tsvetlev Yu.V., Kira E.F. Endometrioid disease. Saint Petersburg: Izdatel'stvo N-L, 2002 (in Russian).]
6. Закиян С.М., Власова В.В., Деметьева Е.В. Эпигенетика. М.: СО РАН, 2012. [Zakiiian S.M., Vlasova V.V., Dement'eva E.V. Epigenetics. Moscow: SO RAN, 2012 (in Russian).]
7. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза. Проблемы репродукции. 2015; 2: 66–77. [Adamian L.V., Aznaurova Ya.B. Molekuliarnye aspekty patogeneza endometrioz. Problemy reproduktiv. 2015; 21 (2): 66–77 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Сафронова Анастасия Сергеевна** – аспирант, врач акушер-гинеколог хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АПМ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: nastyakatkova2012@mail.ru

**Высоких Михаил Юрьевич** – канд. биол. наук, рук. лаб. митохондриальной медицины ФГБУ «НМИЦ АПМ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mikhail.vyssokikh@gmail.com

**Чупрынин Владимир Дмитриевич** – канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением ФГБУ «НМИЦ АПМ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v\_chuprynin@oparina4.ru

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

8. Liu Z, Yi L, Du M et al. Overexpression of TGF- $\beta$  enhances the migration and invasive ability of ectopic endometrial cells via ERK/MAPK signaling pathway. *Exp Therapeutic Med* 2019; 17: 4457–64.
9. Hoque R, Malik AF, Gorelick F, Mehal WZ. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 353–7.
10. Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S et al. New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 73–9.
11. Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х., Кананыхина Е.Ю. и др. Активность генов NOTCH-сигнального пути и NOTCH-зависимых генов в печени крыс после субтотальной резекции. *Гены&Клетки*. 2016; 11 (3): 40–6. [El'chaninov A.V., Fatkhudinov T.Kh., Kananykhina E.Yu. et al. Aktivnost' genov NOTCH-signal'nogo puti i NOTCH-zavisimykh genov v pecheni kryis posle subtotal'noi rezektzii. *Geny&Kletki*. 2016; 11 (3): 40–6 (in Russian).]
12. Kobayashi H, Higashiura Y, Shigetomi H, Kajihara H. Pathogenesis of endometriosis: The role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review). *Mol Med Rep* 2014; 9: 9–15. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1755>
13. Invitti AL, Schor E, Parreira RM et al. Inflammatory cytokine profile of co cultivated primary cells from the endometrium of women with and without endometriosis. *Mol Med Rep* 2018; 18: 1287–96.
14. Durmus AB, Cengiz SD, Yilmaz H et al. The levels of matrix metalloproteinase-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in different stages of endometriosis. *J Obstetrics Gynaecol* 2019; 39 (7): 991–5. DOI: 10.1080/01443615.2019.1584889
15. Ferreira EM, Giorgi VSI, Rodrigues JK et al. Systemic oxidative stress in the early follicular phase as a possible mechanism underlying the pathogenesis of mild endometriosis-related infertility and a helpful tool to predict ICSI outcomes: a pilot study. *Reprod BioMed Online* 2019; 39 (5): 785–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.06.011>
16. Nisenblat V, Bossuyt P, Shaikh R et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 5: CD012179.
17. González-Foruria I, Santulli P, Chouzenoux S et al. Dysregulation of the ADAM17/Notch signalling pathways in endometriosis: from oxidative stress to fibrosis. *Mol Human Reprod* 2017; 23 (7): 488–99.
18. Kaviani N, Servettaz A, Mongaret C et al. Targeting ADAM-17/notch signaling abrogates the development of systemic sclerosis in a murine model. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (11): 3477–87.
19. Sua R-W, Struga MR, Jeonga J-W et al. Aberrant activation of canonical Notch1 signaling in the mouse uterus decreases progesterone receptor by hypermethylation and leads to infertility. *Proc Natl Acad Sci* 2016; 113 (8): 2300–5.
20. Su RW, Strug MR, Joshi NR et al. Decreased Notch pathway signaling in the endometrium of women with endometriosis impairs decidualization. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (3): E433–E442.
21. Bulun SE, Cheng YH, Yin P et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 248: 94–103.
22. Chae U, Min JY, Kim SH et al. Decreased Progesterone Receptor B/A Ratio in Endometrial Cells by Tumor Necrosis Factor-Alpha and Peritoneal Fluid from Patients with Endometriosis. *Yonsei Med J* 2016; 57 (6): 1468–74.
23. Bulun SE, Monsavaïs D, Pavone ME et al. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2012; 30: 39–45.
24. Lessey BA, Lebovic DI, Taylor RN. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects. *Semin Reprod Med* 2013; 31: 109–24.
25. Liao T, Lee Y-C, Tzeng C-R et al. Mitochondrial translocation of estrogen receptor- $\beta$  affords resistance to oxidative insult-induced apoptosis and contributes to the pathogenesis of endometriosis. *Free Radic Biol Med* 2019; 134: 359–73.
26. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt P et al. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD012281.

**Anastasiia S. Safronova** – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: nastyakatkova2012@mail.ru

**Mikhail Yu. Vysokikh** – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mikhail.vyssokikh@gmail.com

**Vladimir D. Chuprynin** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v\_chuprynin@oparina4.ru

**Natalia A. Buralkina** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019

# Аденомиоз: фокус на терапию

## Аннотация

Влияние аденомиоза на репродуктивное здоровье женщины крайне негативно. Отсутствие медикаментозной терапии повышает вероятность хирургического лечения, которое может стать весьма травматичным для пациентки и привести к снижению овариального резерва и фертильности, а также более раннему наступлению менопаузы. Именно поэтому крайне важно своевременно начинать терапию, важнейшим методом которой становится гормональное лечение. В статье рассмотрен профиль эффективности и безопасности прогестина диеногеста.

**Ключевые слова:** диеногест, аденомиоз, бесплодие, менопауза.

**Для цитирования:** Аденомиоз: фокус на терапию. Гинекология. 2019; 21 (5): 16–19. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190749

Editorial

## Adenomyosis: focus on therapy

### Abstract

Adenomyosis have an extremely negative impact on a woman's reproductive health. In the absence of drug therapy, the likelihood of surgical treatment increases which could be very traumatic for the patient and lead to a decline in infertility and onset of early menopause. That is why it is extremely important to start therapy in a timely manner, the most important method of which is hormonal treatment. The article discusses the efficacy and safety profiles of progestin dienogest.

**Key words:** dienogest, adenomyosis, infertility, menopause.

**For citation:** Adenomyosis: focus on therapy. Gynecology. 2019; 21 (5): 16–19. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190749

Эндометриоз – многофакторное и полиэтиологическое заболевание, которое и по сей день вызывает множество вопросов и сложностей в диагностике и лечении. Разнообразие клинических признаков и локализаций (от бессимптомных форм до весьма выраженных и тяжелых состояний) предопределяет широкий диапазон терапевтических инструментов, находящихся в арсенале практикующего врача [1]. Особое внимание стоит уделить такому состоянию, как «внутренний эндометриоз» – аденомиоз.

В практике акушера-гинеколога аденомиоз встречается довольно часто: согласно статистике, это заболевание диагностируется у каждой третьей женщины до 40 лет [2–4], у 20% женщин с бесплодием до 40 лет [5], и у 91% пациенток встречается сочетание эндометриоза и бесплодия [6].

Аденомиоз крайне негативно влияет на репродуктивную функцию: наличие 5 и более ультразвуковых признаков этого заболевания ассоциировано с достоверным трехкратным повышением риска бесплодия [7]; частота наступления беременности при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) снижена на 50% у пациенток с аденомиозом [8]; эндометриоз матки способствует повышению частоты преждевременных родов и низкой массы тела новорожденных в 1,5 раза [9]. Известно, что при патоморфологическом анализе удаленной при гистерэктомии по показанию «боль и кровотечение» матки аденомиоз был установлен в 60% [10]. У женщин с аденомиозом рак эндометрия развивается в 2,2 раза чаще и на 5 лет раньше, чем у женщин без аденомиоза, а рак щитовидной железы – чаще на 70% и раньше на 10 лет [11].

Аденомиоз – гормонозависимое заболевание, для которого характерны воспалительные изменения, снижение апоптоза, неоангиогенез и нейрогенез в эктопических очагах [12]. Весьма распространенная патология у женщин репродуктивного возраста, аденомиоз сопровождается более чем 50 симптомами, из которых ведущими становятся дисменорея, обильные менструальные кровотечения и бесплодие [13].

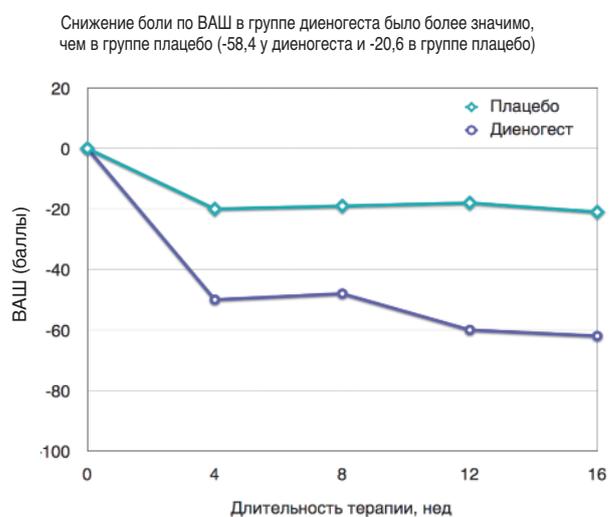
При аденомиоз-ассоциированном бесплодии происходят следующие процессы. Локальное воспаление ведет к снижению качества яйцеклеток, нарушению транспорта сперматозоидов, снижению выживаемости эмбрионов [14]. Нарушение соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов ведет к повышению резистентности к прогестерону [15, 16]. При аденомиозе происходит снижение числа цитотоксической активности натуральных киллеров, которым отведена важная роль в «противоопухолевой защите», успешной имплантации и защите эмбриона от инфекции [14], а также в эндометрии повышается уровень гликоделина А, что препятствует имплантации [15].

Отсутствие медикаментозной терапии повышает вероятность хирургического лечения, которое может стать весьма травматичным для пациентки и привести к снижению овариального резерва и фертильности, а также более раннему наступлению менопаузы [16]. Гормональная терапия является важнейшим методом терапии эндометриоза, целями которой, в идеале, становятся уменьшение размеров эктопических очагов, эффективное купирование или снижение интенсивности боли. Необходимо сохранить репродуктивную функцию и подобрать препарат, обладающий минимальными гипоэстрогенными и другими побочными эффектами. Кроме того, терапия должна быть экономически выгодной, учитывая длительность лечения заболевания [16].

Существующие данные клинических исследований подтверждают благоприятные показатели эффективности и безопасности использования различных прогестинных для лечения эндометриоза [16]. Своевременно назначенная, индивидуально подобранная длительная терапия способна снизить риск бесплодия, потери матки в результате гистерэктомии и в целом улучшить качество жизни [17].

Рис. 1. Диеногест 2 мг продемонстрировал благоприятный профиль эффективности при аденомиозе в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании.

Fig. 1. The efficacy of dienogest 2 mg for treatment of adenomyosis was showed in a double-blind, randomized, placebo-controlled study.



Примечание. ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

**Рис. 2. Длительная терапия препаратом Визанна может быть приемлемой альтернативой гистерэктомии.**  
**Fig. 2. Long-term treatment with the drug Visanne may be an acceptable alternative to hysterectomy.**

Ретроспективное когортное исследование пациенток с аденомиозом, получавших диеногест 2 мг. Средний возраст участниц в начале терапии 43,9±3,7 года



70% участниц продолжили принимать диеногест **более 80 мес** или до наступления менопаузы



Средний уровень эстрадиола в сыворотке крови достоверно не изменился в течение 5-летнего периода терапии

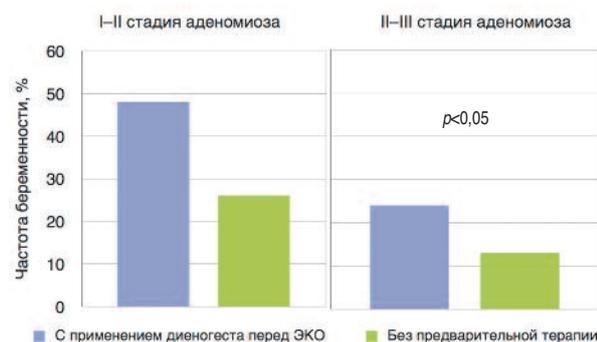


При приеме диеногеста в течение 5 лет было продемонстрировано снижение: размера матки – до **72,6%**; СА-125 – до **84,2%**

**Диеногест 2 мг – хорошо переносимый препарат с благоприятным профилем эффективности при долгосрочном приеме**

**Рис. 3. У женщин с аденомиозом, получавших препарат Визанна перед процедурой ЭКО, чаще наступала беременность (даже при запущенных формах).**  
**Fig. 3. Women with adenomyosis who took the drug Visanne before the in vitro fertilisation, more often became pregnant (even with advanced forms).**

Частота наступления беременности в результате ЭКО у женщин с аденомиозом



В связи с этим особое внимание стоит уделить возможностям диеногеста, обладающего противовоспалительным действием, стимулирующего апоптоз, блокирующего фактор роста нервной и сосудистой тканей [18]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании диеногест 2 мг (препарат Визанна) показал благоприятный профиль эффективности в отношении аденомиоз-ассоциированного болевого симптома (рис. 1) [19]. Исследования реальной клинической практики подтвердили эти выводы: диеногест 2 мг продемонстрировал сравнимую с агонистами рилизинг-гормона эффективность в купировании боли. Кроме того, на фоне приема препарата Визанна произошли купирование обильных менструальных кровотечений и, как следствие, повышение гемоглобина и железа в сыворотке крови уже после 4 месяцев лечения, а также снижение объема матки на 30% после года непрерывной терапии [20]. Именно это послужило основанием полагать, что диеногест 2 мг (препарат Визанна) может стать альтернативой гистерэктомии при выраженном болевом синдроме и обильных кровотечениях и поможет женщине сохранить матку и «отодвинуть» начало климактерического периода (рис. 2) [21].

Что касается эффективности препарата Визанна при бесплодии, в исследовании реальной клинической практики показатели оказались весьма высоки. Так, у женщин с аденомиозом, получавших препарат перед процедурой ЭКО, беременность наступала практически в 2 раза чаще в сравнении с отсутствием терапии (даже при распростра-

ненных формах заболевания); рис. 3 [22–24]. Это может быть связано с некоторыми свойствами диеногеста, таргетно влияющими на описанные выше значимые звенья аденомиоз-ассоциированного бесплодия [25]. Препарат способствует:

- уменьшению процессов воспаления за счет снижения продукции простагландинов, уменьшению уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкинов и хемокинов) [26];
- преодолению резистентности к прогестерону за счет нормализации соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов [14, 15];
- повышению числа натуральных киллеров в эндометриальном эндометрии при аденомиозе [27, 28];
- снижению уровня гликоделина А [29].

Немаловажным вопросом становится переносимость препаратов – в этом ключе препарат Визанна продемонстрировал более благоприятный профиль переносимости. И, согласно Клиническим рекомендациям по эндометриозу Минздрава России, 2016 г., «диеногест в дозе 2 мг/сут подходит для долгосрочного лечения эндометриоза, поскольку его хорошо переносят больные и он не оказывает негативного влияния на метаболический профиль и функцию печени» [30–43].

#### Литература/References

1. Гинекология. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Gynecology. Ed. G.M. Savel'eva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
2. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18–30-year-old nulligravid women without endometriosis: Association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 730–6.
3. Naftalin J, Hoo W, Pateman K et al. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod* 2012; 27: 3432–9.
4. Chapron C, Tosti C, Marcellin L et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod* 2017; 32: 1393–401.
5. Puente JM, Fabris A, Patel J et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14: 60.
6. Kunz C et al. Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on Fertility. Evidence From magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2005; 20 (8): 2309–16.
7. Vered H, Eisenberg et al. Sonographic Signs of Adenomyosis Are Prevalent in Women Undergoing Surgery For Endometriosis and May Suggest a Higher Risk of Infertility. *BioMed Res Int* 2017; Article ID 8967803.
8. Tremellen K, Thalluri V. Impact of adenomyosis on pregnancy rates in IVF treatment. *Reprod Biomed Online* 2013; 26 (3): 299–300.
9. Bruun MR et al. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small for gestational age child: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; 97 (9): 1073–90. DOI: 10.1111/aogs.13364
10. Krentel et al. 2013.
11. Yeh C-C et al. Women with adenomyosis are at higher risks of endometrial and thyroid cancers: A population-based historical cohort study. *PLoS ONE* 2018.
12. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F et al. Pathogenesis of adenomyosis: An update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* 2017; 35: 592–601.
13. Linda M et al. Experience of Symptoms and Disease Impact in Patients with Adenomyosis Patient. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40271-017-0284-2>
14. Llarena N, Flyckt R. Strategies to preserve and optimize Fertility For patients with endometriosis. *J Endom Pelvic Pain Dysord* 2017; 9 (2): 98–104.
15. Maignien C, Santulli P, Gayet V et al. Prognostic Factors For assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216 (280): e1-9.
16. Abdul Karim AK, Shafiee MN, Abd Aziz NH et al. Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35 (1): 10–6.

17. Академия эндометриоза. Вып. №15.  
[Academy of Endometriosis. Vol. No. 15. (in Russian).]
18. Vannuccini S et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril* 2018; 109 (3).
19. Yutaka Osuga, Haruka Fujimoto-Okabe, Atsushi Hagino. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2017; 108 (4): 673–8.
20. Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43 (9): 1441–8.
21. Neriishi K et al. Long term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44 (8): 1439–44. DOI: 10.1111/jog.13674
22. Vartanyan E et al. Endometriosis management prior to IVF. *Gyn Endocrinol* 2015; 21 (Suppl. 1): 42–5.
23. Вартамян Э.Д. и др. Консервативная терапия эндометриоза при подготовке к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. *Гинекология. Эндокринология*. 2015; 102 (1): 21–5. [Vartanian E.D. et al. Konservativnaia terapiia endometriioza pri podgotovke k lecheniiu besplodiia metodom ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniia. *Ginekologiya. Endokrinologiya*. 2015; 102 (1): 21–5. (in Russian).]
24. Kulvasaari P et al. Effect of endometriosis on IFV/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod* 2005; 20 (11): 3130–5.
25. Академия эндометриоза. Вып. №19.  
[Academy of Endometriosis. Vol. No. 19. (in Russian).]
26. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflammat Res* 2016; 65 (3): 183–92.
27. Louise E. Glover. Uterine natural killer cell progenitor populations predict successful implantation in women with endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol* 2018; 79: e12817.
28. Prathoomthong, Saowapak et al. The Effects of Dienogest on Macrophage and Natural Killer Cells in Adenomyosis: A Randomized Controlled Study. *Int J Fertil Steril* 2018; 11 (4): 279.
29. Балан В.Е. и др. Неинвазивные маркеры эндометриоза и динамика их уровня на фоне гормональной терапии. *Проблемы репродукции*. 2018; 5.  
[Balan V.E. et al. Neinvazivnye markery endometriioza i dinamika ikh urovnia na fone gormonal'noi terapii. *Problemy reproduksii*. 2018; 5 (in Russian).]
30. Vercellini P et al. Estrogen-progestins and progestins For the management of endometriosis. *Fertil and Steril* 2016; 106 (7).
31. Yarmolinskay M et al. Poster at SEUD, 12–14 May 2016, Barcelona.
32. Park SY et al. *Clin Reprod Med* 2016; 43: 215–20.
33. Petraglia F et al. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 167–73.
34. Ota Y et al. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2015; 7: 63–7.
35. Momoeda M et al. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 1069–76.
36. Sugimoto K et al. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41:1921–26.
37. Roemer T. Poster 1575 at SEUD 12–14 May 2016, Barcelona.
38. Kitawaki J et al. *Eur J Obstet Gynecol Biol* 2011; 157: 212–16.
39. Takagi H et al. Abstract 0671 at FIGO, 7–12 October 2012, Rome.
40. Kim SH. Poster at SEUD, 25–28 April 2018, Florence.
41. Lee BS. Poster at SEUD, 25–28 April 2018, Florence.
42. Imthurn B. Poster at SEUD, 25–28 april 2018, Florence.
43. Клинические рекомендации по лечению эндометриоза. Минздрав России, 2016.  
[Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu endometriioza. *Minzdrav Ros-sii*, 2016 (in Russian).]

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019

# Роль дефицита витамина D как риска рецидива миомы матки после лапароскопической консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста

Я.А. Лебедева<sup>✉1</sup>, И.И. Коваленко<sup>1</sup>, О.Л. Молчанов<sup>1,2</sup>, Д.В. Байбуз<sup>1</sup>, Н.В. Куликова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград, Россия

✉yanina\_simakova@mail.ru

## Аннотация

**Актуальность.** В связи с высокой распространенностью миомы матки у женщин репродуктивного возраста и негативным влиянием на репродуктивное здоровье одной из приоритетных задач специалистов является поиск не только новых лечебных методик, но и путей профилактики данного заболевания.

**Цель.** Определить роль дефицита витамина D как фактора риска рецидива миомы матки после оперативного лечения у женщин репродуктивного возраста.

**Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ частоты рецидива миомы матки у пациенток репродуктивного возраста после проведенного оперативного лечения. В исследовании приняли участие 49 женщин репродуктивного возраста 20–39 лет (средний возраст – 31,5±4,3 года) с нереализованными репродуктивными планами. Всем было выполнено оперативное лечение в объеме лапароскопической консервативной миомэктомии по поводу миомы матки с различной симптоматикой. Всем пациенткам определен уровень витамина D.

**Результаты.** В 93,5% случаев риск рецидива миомы матки возрастает при уровне витамина D ниже 34,5 нг/мл, при достижении значения 38,6 нг/мл и выше риск повторного образования узлов минимален.

**Выводы.** При достижении уровня витамина D более 38,6 нг/мл возможно минимизировать риск рецидива миомы матки у женщин репродуктивного возраста, тем самым избежать повторных оперативных вмешательств и связанных с ними осложнений.

**Ключевые слова:** миома матки, лейомиома, витамин D (25-гидроксихолкальциферол), лапароскопия, рецидив миомы матки.

**Для цитирования:** Лебедева Я.А., Коваленко И.И., Молчанов О.Л. и др. Роль дефицита витамина D как риска рецидива миомы матки после лапароскопической консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2019; 21 (5): 20–24. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190697

Original Article

## The role of vitamin D deficiency in the risk for uterine fibroids relapse after laparoscopic conservative myomectomy in women of reproductive age

Yanina A. Lebedeva<sup>✉1</sup>, Inna I. Kovalenko<sup>1</sup>, Oleg L. Molchanov<sup>1,2</sup>, Dmitrii V. Baibuz<sup>1</sup>, Natalia V. Kulikova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

✉yanina\_simakova@mail.ru

## Abstract

**Relevance.** Due to the high prevalence of uterine fibroids in women of reproductive age and the negative impact on reproductive health, one of the priority tasks of specialists is to search not only for new therapeutic methods, but also for ways to prevent this disease.

**Aim.** To determine the role of vitamin D deficiency in the risk of uterine fibroids recurrence after surgical treatment in women of reproductive age.

**Materials and methods.** A comparative analysis of the recurrence rate of uterine fibroids in patients of reproductive age after surgical treatment. The study involved 49 women of reproductive age 20–39 years (average age 31.5±4.3 years) with unrealized reproductive plans. All underwent surgical treatment in the scope of laparoscopic conservative myomectomy for uterine fibroids with different symptoms. All patients were given vitamin D levels.

**Results.** In 93.5% of cases, the risk of recurrence of uterine fibroids increases at vitamin D levels below 34.5 ng/ml, when reaching 38.6 ng/ml and above, the risk of reformation of nodes is minimal.

**Conclusions.** When the vitamin D level exceeds 38.6 ng/ml, it is possible to minimize the risk of recurrence of uterine fibroids in women of reproductive age, thereby avoiding repeated surgical interventions and associated complications.

**Key words:** uterine myoma, vitamin D (25-hydroxycholecalciferol), laparoscopy, myoma recurrence.

**For citation:** Lebedeva Ya.A., Kovalenko I.I., Molchanov O.L. et al. The role of vitamin D deficiency in the risk for uterine fibroids relapse after laparoscopic conservative myomectomy in women of reproductive age. Gynecology. 2019; 21 (5): 20–24. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190697

## Введение

Несмотря на преобладание хирургического метода лечения больных с миомой матки (ММ), продолжается поиск консервативных методов терапии при этом заболева-

нии. Как известно, ММ – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской репродуктивной системы [1]. В последнее время частота встречаемости ММ увеличилась среди женщин молодого репродуктив-

ного возраста [2, 3]. Данный показатель продолжает неуклонно расти, что говорит о снижении возрастного порога женщин с этим заболеванием. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что распространенность ММ среди женщин фертильного возраста варьирует от 5,4 до 77% [4]. У каждой третьей пациентки репродуктивного возраста, прооперированной по поводу ММ, наблюдается рецидив заболевания, что нередко влечет за собой повторные оперативные вмешательства, зачастую органонносящие, и невозможность реализации репродуктивного потенциала [5]. Причины манифестации заболевания разнообразны, данный вопрос по-прежнему остается дискуссионным. По мнению большинства авторов, ММ имеет многофакторную природу и представляет собой сочетание факторов средовых и генетически опосредованных [6, 7]. К факторам, способствующим развитию и рецидивированию ММ, относят: генетические полиморфизмы, инвазивные вмешательства на матке, хронические воспалительные заболевания женской репродуктивной системы, эндометриоз, ожирение, дефицит витаминов, минералов и микроэлементов [8–12]. В настоящее время активно обсуждается роль дефицита витамина D в развитии ММ. Многими учеными показаны четкая взаимосвязь между сниженным уровнем витамина D в плазме крови и повышенным риском развития лейомиомы матки, а также его протективная роль при развитии данного заболевания [13–15].

Как известно, традиционные представления о витамине D связаны прежде всего с его «классическими» функциями в кальциево-фосфорном обмене и влиянии на минеральную плотность костной ткани [16]. Но в последнее время в научном мире обсуждаются важные эффекты витамина D на различные органы и ткани, которые необходимы для обеспечения широкого спектра физиологических процессов и качества жизни человека. На сегодняшний день к «неклассическим» эффектам D-гормона относят торможение клеточной пролиферации и ангиогенеза, стимуляцию продукции инсулина, противовоспалительный, противоопухолевый, антибактериальный и целый ряд других физиологических эффектов [17, 18].

Многочисленные исследования подтверждают значимое влияние витамина D на репродуктивную систему мужчин и женщин. Выявлено, что дефицит витамина D является фактором развития ММ, эндометриоза, синдрома поликистозных яичников, бесплодия и неудачных исходов в программах вспомогательных репродуктивных технологий [19, 20]. Особое значение витамин D имеет для женщины во время беременности и послеродового периода, с его недостатком связывают ряд осложнений беременности и нарушение адаптации новорожденного [21].

В последние годы отмечается большой интерес в отношении перспектив применения витамина D при миоме матки. Выявлено, что низкий уровень 25-гидроксикальциферола – 25(OH) витамина D у пациенток с ММ связан с высоким риском объемных образований матки и бесплодием [22].

Нашими российскими коллегами проведен обзор результатов научных исследований, выполненных в последние годы, в них представлены новые подходы к лечению больных с ММ, в частности по влиянию дефицита витамина D на развитие ММ [12]. Зарубежные ученые в 2012 г. в ходе исследования показали взаимосвязь между пониженным уровнем витамина D в плазме и повышенным риском развития лейомиомы матки. Кроме того, также отмечена корреляция между плазменной концентрацией витамина D и объемом опухоли. Представляет интерес тот факт, что полученные результаты указывают на высокую значимость дефицита витамина D в патогенезе ММ [13]. Вследствии эти данные были подтверждены в других исследованиях. Так, американские коллеги [14] обнаружили, что у женщин с нормальным содержанием витамина D в плазме риск развития этой опухоли снижен (отношение шансов 0,68). В других ретроспективных исследованиях подтверждено

значительное повышение риска развития ММ у женщин с выявленным дефицитом витамина D [15, 23].

Таким образом, своевременная коррекция дефицита витамина D приобретает большое значение при решении репродуктивных проблем, в том числе и у больных с ММ [19–22].

**Цель исследования** – определить роль дефицита витамина D как риска рецидива ММ после оперативного лечения у женщин репродуктивного возраста.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (амбулаторно-диагностическое отделение эндокринной гинекологии), в которую за период с августа 2016 г. по июль 2018 г. обратились 49 женщин репродуктивного возраста 20–39 лет (средний возраст – 31,5±4,3 года) с нереализованными репродуктивными планами. Всем было выполнено оперативное лечение в объеме лапароскопической консервативной миомэктомии по поводу ММ с различной симптоматикой.

**Критерии включения:** возраст пациенток 20–39 лет, наличие одиночных или множественных миоматозных узлов различной локализации размера не более 6 см (по данным эхографии органов малого таза), нереализованные репродуктивные планы, неотягощенный соматический анамнез, информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** мужской фактор бесплодия, нейроэндокринные (гиперпролактинемия, гиперандрогения, гипо- и гипергонадотропные состояния), иммунологические, тромбофилические причины бесплодия, аномалии гениталий; острые воспалительные заболевания органов малого таза; нарушения менструального цикла по типу ановуляции и недостаточности лютеиновой фазы, эндометриоз, сочетание миомы и аденомиоза, наличие заболеваний, являющихся противопоказанием для вынашивания беременности; тяжелая экстрагенитальная патология; проводимое ранее лечение ММ за последние 6 мес (не менее 6 мес с момента окончания лечения).

Показание к консервативной миомэктомии (лапароскопии): быстрый рост миоматозных узлов, аномальные маточные кровотечения.

**Методы исследования** включали: анкетирование с регистрацией жалоб, данных анамнеза, оценкой менструальной и репродуктивной функции, наличия сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Кроме того, проводились стандартное общеклиническое обследование с оценкой индекса массы тела (ИМТ), гинекологическое исследование.

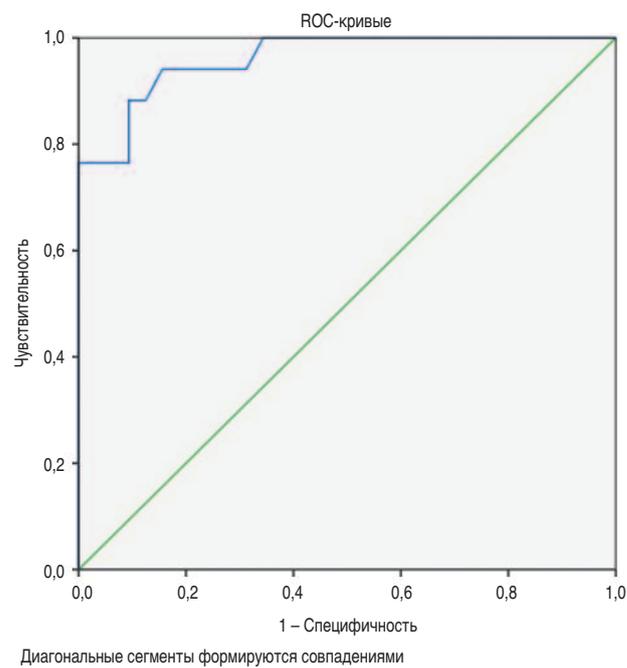
Инструментальные методы исследования включали: эхографическую оценку органов малого таза с использованием трансабдоминального конвексного датчика частотой 3,5 МГц и трансвагинального датчика частотой 6,5 и 7 МГц на 5–7-й дни менструального цикла. При данном методе исследования проводили оценку количества и локализации визуализируемых миоматозных узлов, размеры доминантного узла: линейные размеры (мм), вычисленный объем (см<sup>3</sup>). Для определения объема миоматозных узлов использовали формулу Brunn с эмпирическим коэффициентом: 0,457×d1×d2×d3, где d1, d2, d3-линейные размеры [24].

Определение уровня витамина D [25(OH)] проводили в венозной крови натощак методом хроматографии (нг/мл).

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 20.0. Для измеряемых показателей рассчитывались среднее значение, стандартная ошибка среднего. Достоверность отличий в группах определялась по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных данных и по критерию Манна-Уитни для данных, не согласованных с нормальным распределением. Предсказательная способность показателя витамина D при рецидиве ММ определялась с использованием ROC-анализа данных. За уровень статистической значимости принят  $p < 0,05$ .

| Таблица 1. Выбор порогового значения витамина D<br>Table 1. The choice of a threshold level for vitamin D |                  |               |                                  |
|---|------------------|---------------|----------------------------------|
| Витамин D, нг/мл  | Чувствительность | Специфичность | Чувствительность + специфичность |
| 11,4  | 1                | 0             | 1                                |
| 13,55   | 1                | 0,031         | 1,031                            |
| 15,25   | 1                | 0,063         | 1,063                            |
| 15,85   | 1                | 0,094         | 1,094                            |
| 16,15   | 1                | 0,125         | 1,125                            |
| 16,6  | 1                | 0,156         | 1,156                            |
| 17  | 1                | 0,188         | 1,188                            |
| 18,45   | 1                | 0,219         | 1,219                            |
| 20,3  | 1                | 0,25          | 1,25                             |
| 21,05   | 1                | 0,281         | 1,281                            |
| 22,2  | 1                | 0,313         | 1,313                            |
| 23,4  | 1                | 0,344         | 1,344                            |
| 24,05   | 1                | 0,375         | 1,375                            |
| 25,3  | 1                | 0,406         | 1,406                            |
| 26,3  | 1                | 0,438         | 1,438                            |
| 26,65   | 1                | 0,469         | 1,469                            |
| 26,95   | 1                | 0,5           | 1,5                              |
| 27,25   | 1                | 0,531         | 1,531                            |
| 27,6  | 1                | 0,563         | 1,563                            |
| 28,05   | 1                | 0,594         | 1,594                            |
| 28,45   | 1                | 0,625         | 1,625                            |
| 28,95   | 1                | 0,656         | 1,656                            |
| 29,35   | 0,941            | 0,688         | 1,629                            |
| 30  | 0,941            | 0,719         | 1,66                             |
| 30,65   | 0,941            | 0,75          | 1,691                            |
| 31,15   | 0,941            | 0,781         | 1,722                            |
| 31,85   | 0,941            | 0,813         | 1,754                            |
| 32,3  | 0,941            | 0,844         | 1,785                            |
| 32,85   | 0,882            | 0,875         | 1,757                            |
| <b>34,5</b>   | <b>0,882</b>     | <b>0,906</b>  | <b>1,789</b>                     |
| 36,4  | 0,824            | 0,906         | 1,73                             |
| 37,4  | 0,765            | 0,906         | 1,671                            |
| 37,85   | 0,765            | 0,938         | 1,702                            |
| 38,15   | 0,765            | 0,969         | 1,733                            |
| 38,6  | 0,765            | 1             | 1,765                            |
| 38,85   | 0,706            | 1             | 1,706                            |
| 39,2  | 0,647            | 1             | 1,647                            |
| 39,85   | 0,588            | 1             | 1,588                            |
| 41,5  | 0,529            | 1             | 1,529                            |
| 43,15   | 0,471            | 1             | 1,471                            |
| 44,2  | 0,412            | 1             | 1,412                            |
| 45  | 0,353            | 1             | 1,353                            |
| 45,6  | 0,294            | 1             | 1,294                            |
| 47,3  | 0,235            | 1             | 1,235                            |
| 49,85   | 0,176            | 1             | 1,176                            |
| 53,75   | 0,118            | 1             | 1,118                            |
| 57,35   | 0,059            | 1             | 1,059                            |
| 59,4  | 0                | 1             | 1                                |

ROC-кривая для витамина D, разделяющая пациенток с рецидивом и без рецидива миомы.  
ROC-curve for vitamin D that separates patients with fibroids relapse and without it.



## Результаты и обсуждение

Среди жалоб пациентки чаще всего отмечали нециклические тазовые боли (28,9%), обильные и болезненные менструации (36,8%), отсутствие беременности (34,7%), причем первичное бесплодие зарегистрировано в 22,4% случаев, вторичное – 10,2% и невынашивание – 10,2%. Средний возраст манифестации ММ у обследованных женщин составил 28,6 (3,6) года.

При анализе показателей репродуктивной функции установлено, что 10 (20,4%) женщин в анамнезе имели беременности, из них у 7 (14,3 %) беременности закончились родами.

Средняя масса пациенток составляла 65,6 (11,2%) кг, средний ИМТ – 23,8 (3,9%) кг/м<sup>2</sup>, причем избыточная масса тела зарегистрирована у 10 (20,4%) и ожирение (ИМТ>30) – у 2 (4%) женщин.

Средние размеры доминантного узла составили: длина 48,9 (5,9) мм, ширина 47,6 (5,8) мм, толщина 48 (5,8) мм, объем 53 (15,8) см<sup>3</sup>.

Из сопутствующей соматической патологии чаще всего встречались хронический гастрит/гастродуоденит – 14 (28,6%) и соматоформная вегетативная дисфункция по гипотоническому типу – 9 (16,3%). Диффузный фиброаденоматоз молочных желез выявлен у 16 (32,6%) женщин.

При оценке рецидива ММ через 1 год после проведенного оперативного лечения у обследованных женщин появление новых миоматозных узлов зарегистрировано у 32 (65,3%) пациенток, отсутствие рецидива – у 17 (34,7%). В группе рецидива ММ уровень витамина D в сыворотке крови составил 25,8 (7,1) нг/мл, в группе без рецидива был значимо выше и составил 42,9 (7,8) нг/мл ( $p < 0,001$ , эффект по Коэну – 2,33).

## Результаты ROC-анализа

Как видно из табл. 1, точка уровня витамина D 34,5 нг/мл имеет максимальную сумму чувствительности и специфичности, равную 1,789. При этом чувствительность равна 88,2%, т.е. у 88,2% (15 из 17) пациенток, не имеющих рецидива миомы, уровень витамина D больше точки отсечения. Специфичность равна 90,6%, таким образом, у 90,6% (29 из 32) пациенток с рецидивом миомы уровень витамина D меньше 34,5 нг/мл. Предсказательная способность отсут-

Таблица 2. Оценка качества ROC-кривой  
Table 2. Evaluation of the quality of the ROC-curve

|                            |             |
|----------------------------|-------------|
| AUC                        | 0,961       |
| Значимость                 | <0,001      |
| 95% доверительный интервал | 0,913–1,000 |

ствия рецидива миомы составляет 83,3%, т.е. в 88,3% (15 из 18) случаев, когда уровень витамина D оказался больше 34,5 нг/мл, пациентки не имели рецидива. Предсказательная способность рецидива составляет 93,5%, т.е. в 93,5% (29 из 31) случаев, когда уровень витамина D меньше 34,5 нг/мл, наблюдается рецидив миомы.

Если в качестве точки отсечения выбрать уровень 38,6 нг/мл, то предсказательная способность отсутствия рецидива по нашей выборке – 100%, т.е. все пациентки с превышающим данный порог уровнем не имеют рецидива миомы. Достижение пациентками такого уровня витамина D может быть рекомендовано в практике.

Как видно на рисунке, чувствительность в таком случае снижается до 76,5%, но остается значимой, т.е. 76,5% пациенток без рецидива миомы имеют уровень витамина D выше порогового значения.

Как видно из табл. 2, площадь под кривой AUC=0,96 и близка к единице, что говорит об очень высоком качестве ROC-кривой ( $p$ -значение менее 0,001).

## Выводы

В соответствии с полученными результатами нашего исследования можно также подтвердить важную роль витамина D в развитии рецидива ММ.

Это подтверждают результаты ранее выполненных экспериментальных работ и ретроспективных клинических исследований, где показана четкая взаимосвязь в отношении протективного воздействия витамина D на рост ММ, в основе которого лежат ингибирование клеточной пролиферации, стимуляция апоптоза, снижение экспрессии рецепторов половых гормонов и другие важные эффекты. По мнению многих авторов, «витамины D следует рассматривать не только как перспективное вспомогательное средство фармакотерапии у больных с миомой матки (что, безусловно, требует более детального изучения в рамках проспективных клинических исследований), но и как субстрат для разработки новых, еще более эффективных противоопухолевых препаратов» [12–15].

Как видно из нашего исследования, достижение пациентками уровня витамина D более 40 нг/мл может быть рекомендовано в практике для профилактики рецидива ММ и общего благополучия пациенток. Поэтому с уверенностью можно утверждать, что данное направление научного поиска является крайне перспективным.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

1. Леваков С.А., Гуриев Т.Д., Шешукова Н.А. и др. Миома матки. Учебное пособие. М., 2015. [Levakov S.A., Guriev T.D., Sheshukova N.A. et al. Uterine Fibroids. Textbook. Moscow, 2015 (in Russian).]
2. Shen Q, Hua Y, Jiang W et al. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100 (6): 1722–6.
3. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. [Vikhlyayeva E.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of uterine leiomyoma. Moscow: MEDpress-inform, 2004 (in Russian).]
4. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA et al. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG* 2017; 124 (10): 1501–12. DOI: 10.1111/1471-0528.14640

5. Radosa MP, Owsianowski Z, Mothes A et al. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 180: 35–9.
6. Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В., Петракова С.А. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2008; 6: 45–50. [Buianova S.N., Mgeliasvili M.V., Petrakova S.A. Sovremennye predstavleniia ob etiologii, patogeneze i morfogeneze miomy matki. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2008; 6: 45–50 (in Russian).]
7. Shen Y, Xu Q, Ren M et al. Role of single nucleotide polymorphisms in estrogen-metabolizing enzymes and susceptibility to uterine leiomyoma in Han Chinese: a case-control study. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40 (4): 1077–84.
8. Гребенникова Э.К., Цхай В.Б., Медведева Н.Н. Конституциональные особенности женщин с гиперпластическими заболеваниями матки. *Сиб. мед. обозрение*. 2012; 4: 34–6. [Grebennikova E.K., Tskhai V.B., Medvedeva N.N. Konstitutsional'nye osobennosti zhenshchin s giperplasticheskimi zabolevaniiami matki. *Sib. med. obozrenie*. 2012; 4: 34–6 (in Russian).]
9. Yang Y, He Y, Zeng Q, Li S. Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women. *J Women's Health* 2014; 23 (7): 619–26.
10. Tian Y, Dai Y. Analysis of the risk factors for postoperative residue, relapse following myomectomy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2014; 49 (8): 594–8.
11. Shin DG, Yoo HJ, Lee YA et al. Recurrence factors and reproductive outcomes of laparoscopic myomectomy and minilaparotomic myomectomy for uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60 (2): 193–9.
12. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Бабунашвили Е.Л. Биологическая роль, терапевтический потенциал фитофлавоноидов, витамина D в лечении больных с миомой матки и другие перспективные фармакологические направления. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2018; 18 (5): 36–42. [Buianova S.N., Shchukina N.A., Babunashvili E.L. Biologicheskaya rol', terapevticheskii potentsial fitoflavonoidov, vitamina D v lechenii bol'nykh s miomoi matki i drugie perspektivnye farmakologicheskie napravleniia. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2018; 18 (5): 36–42 (in Russian).]
13. Sabry M, Halder S, Ait Allah A et al. Serum vitamin D3 level inversely correlates with uterine fibroid volume in different ethnic groups: A cross-sectional observational study. *Int J Womens Health* 2013; 5: 1: 93–100.
14. Baird DD, Hill MC, Schectman JM, Hollis BW. Vitamin D and the risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 2013; 24: 3: 447–53.
15. Paffoni A, Somigliana E, Vigano P et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 8: E1374–1378.
16. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. [Schwartz G.Y. Vitamin D and D-hormone. Moscow: Anacharsis, 2005 (in Russian).]
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (7): 1911–30.
18. Castro LC. The vitamin D endocrine system. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55 (8): 566–75.
19. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. и др. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин. *Проблемы репродукции*. 2016; 4: 28–36. [Kalinchenko S.Iu. Zhilenko M.I., Gusakova D.A. et al. Vitamin D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin. *Problemy reproduktivnoi*. 2016; 4: 28–36 (in Russian).]
20. Мальцева Л.И., Полукеева А.С., Гарифулова Ю.В. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин. *Практическая медицина*. 2015; 1 (86): 26–31. [Mal'tseva L.I., Polukeeva A.S., Garifulova Iu.V. Rol' vitamina D v sokhraneni'i zdorov'ia i reproduktivnogo potentsiala zhenshchin. *Prakticheskaiia meditsina*. 2015; 1 (86): 26–31 (in Russian).]
21. Зазерская И.Е., Дорофейков В.В., Кузнецова Л.В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины. СПб.: Эко-Вектор, 2017. [Zazerskaya I.E., Dorofeykov V.V., Kuznetsova L.V. Vitamin D and reproductive health of women. Saint Petersburg: Eco-Vector, 2017 (in Russian).]

22. Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (6).
23. Ciebiera M, Wlodarczyk M, Slabuzewska-Jozwiak A et al. Original article: Influence of vitamin D and transforming growth factor b3 serum

concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2016; 3: 1787–92.

24. Brunn J, Block U, Ruf G et al. Volumetrie der Schilddruesenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106: 1338–40.

#### 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; проф. каф. акушерства, гинекологии, репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». 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** – obstetrician-gynecologist, Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University. E-mail: yanina\_simakova@mail.ru

**Inna I. Kovalenko** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University. E-mail: innakov2010@yandex.ru

**Oleg L. Molchanov** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: moleg700@mail.ru

**Dmitrii V. Baibuz** – Deputy Director, Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University. E-mail: baybooz@mail.ru

**Natalia V. Kulikova** – Graduate Student, Immanuel Kant Baltic Federal University; Pirogov Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University. E-mail: dockulikova@rambler.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019

# Витаминно-минеральные комплексы как протектор акушерских и перинатальных осложнений (обзор литературы)

Т.Ю. Пестрикова<sup>✉</sup>, Е.А. Юрасова

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

<sup>✉</sup>typ50@rambler.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Несмотря на достижения современной медицины, проблема снижения осложнений гестационного периода и перинатальных исходов до сих пор не теряет своей актуальности. Недостаточная обеспеченность и/или несбалансированное потребление жизненно важных микронутриентов являются факторами постоянного отрицательного воздействия на здоровье, рост, развитие и формирование органов и системогенеза во все возрастные периоды. Несбалансированное питание, в частности витаминodefицитные состояния, рассматриваются Всемирной организацией здравоохранения как проблема голодания, что оказывает непосредственное влияние на уровень заболеваемости и смертности населения.

**Цель.** Анализ литературных источников по выявлению влияния витаминно-минеральных комплексов на течение беременности и перинатальные исходы.

**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 30 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

**Результаты.** В обзоре изложены вопросы сбалансированного питания для беременных женщин, которым уделяется пристальное внимание во всем мире. Оптимальная обеспеченность витаминами и минералами женщины в гестационном периоде, когда потребность в эссенциальных микронутриентах существенно повышена, является необходимым условием для физиологического течения беременности и полноценного развития плода. Особенно это важно в условиях северных и приравненных к таковым территорий. Потребность в витаминах у женщин во время беременности и в период лактации возрастает в 1,5 раза, что обусловлено интенсивной работой эндокринной системы женщины, передачей части нутриентов плоду. Дефицит некоторых витаминов является фактором риска развития врожденных пороков, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела.

**Выводы.** Отечественный комбинированный витаминно-минеральный препарат с микро- и макроэлементами создан специально с учетом изменения потребности организма женщины в витаминах и микроэлементах на разных сроках беременности. Совместимость компонентов в 1 таблетке обеспечена специальной технологией производства.

**Ключевые слова:** комбинированный витаминно-минеральный препарат, пороки развития плода, сбалансированное питание, осложнения беременности.

**Для цитирования:** Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А. Витаминно-минеральные комплексы как протектор акушерских и перинатальных осложнений (обзор литературы). Гинекология. 2019; 21 (5): 25–33. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190562

Review

## Vitamin-mineral complexes as a protector of obstetric and perinatal complications (review of literature)

Tatyana Yu. Pestrikova<sup>✉</sup>, Elena A. Yurasova

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

<sup>✉</sup>typ50@rambler.ru

## Abstract

**Relevance.** Despite the achievements of modern medicine, the problem of reducing complications of the gestational period and perinatal outcomes still does not lose its relevance. Lack of security and/or unbalanced consumption of vital micronutrients are factors of constant negative impact on health, growth, development and formation of organs and systemogenesis in all age periods. Unbalanced nutrition, in particular vitamin deficiency conditions, is considered by the World Health Organization as a problem of starvation, which has a direct impact on the incidence and mortality of the population.

**Aim.** Analysis of literary sources to identify the effect of vitamin-mineral complexes on pregnancy and perinatal outcomes.

**Materials and methods.** To write this review, we searched for domestic and foreign publications in Russian and international search engines (PubMed, eLibrary, etc.) over the past 30 years. The review included articles from peer-reviewed literature.

**Results.** The review addresses balanced nutrition for pregnant women who receive close attention throughout the world. The optimal provision of vitamins and minerals for women during the gestational period, when the need for essential micronutrients is significantly increased, is a prerequisite for the physiological course of pregnancy and the full development of the fetus. This is especially important in the conditions of the northern and equivalent territories. The need for vitamins in women during pregnancy and lactation increases by 1.5 times, due to the intensive work of the endocrine system of women, the transfer of some nutrients to the fetus. Deficiency of certain vitamins is a risk factor for the development of birth defects, premature birth, and the birth of children with low body weight.

**Conclusions.** The domestic combined vitamin-mineral preparation with micro and macro elements was created specifically taking into account the changing needs of the woman's body for vitamins and minerals at different stages of pregnancy. Compatibility of components in 1 tablet is provided by special production technology.

**Key words:** combined vitamin-mineral preparation, fetal malformations, balanced nutrition, pregnancy complications.

**For citation:** Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A. Vitamin-mineral complexes as a protector of obstetric and perinatal complications (review of literature). Gynecology. 2019; 21 (5): 25–33. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190562

Благоприятные исходы беременности и родов остаются архиважной задачей современного акушерства и перинатологии. В этой связи профилактическое направление является перспективным, поскольку направлено на снижение осложнений гестационного периода.

Вопросам сбалансированного питания для беременных и кормящих женщин уделяется пристальное внимание во всем мире. Оптимальная обеспеченность витаминами и минералами женщины в гестационном периоде, когда по-

требность в эссенциальных микронутриентах существенно повышена, является необходимым условием для физиологического течения беременности и полноценного развития плода [1–3]. Особенно это важно в условиях северных и приравненных к таковым территорий.

Потребность в микронутриентах на этапах планирования и в I триместре равна таковой до беременности. На ранних сроках гестации для женщин, не имеющих в анамнезе осложнений беременности, необходимо только обеспечить дополнительное поступление 400 мкг фолиевой

| Таблица 1. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации* |  |                           |
|---|--|---------------------------|
| Table 1. Norms of physiological requirements in energy and nutrients for different groups of the Russian population*            |  |                           |
| Микронутриенты  | Продукты   | Норма на сутки, мг        |
| Тиамин (В <sub>1</sub> )  | Злаковые, желток куриного яйца, свиное мясо, потроха куриные (можно свиные)  | 1,5                       |
| Группа С  | Грейпфрут, апельсины, лимоны. Практически в любых цитрусовых присутствует данный микроэлемент  | 90                        |
| Рибофлавин (В <sub>2</sub> )  | Кефир, творог, сметана. Из мяса – кролик, свинина и говядина. Также витамин В <sub>2</sub> находится в составе зеленого горошка, лука и укропа, гречки, яиц и говяжьей печени      | 1,8                       |
| Пиридоксин (В <sub>6</sub> )  | Потроха куриные, картофель, бананы, дрожжи   | 2                         |
| Группа В <sub>5</sub>   | Семечки, любые орехи, сезонные овощи, все фрукты. Также содержится в свежем мясе (при заморозке, варке или жарке витамин теряется)   | 20                        |
| Фолиевая кислота  | Капуста (витамины и минералы тут можно найти почти из всех групп), зеленый лук, апельсин, шпинат, яйца, картофель, авокадо, листовые овощи   | 0,4                       |
| Витамин В <sub>12</sub>   | Рыба (нежирная), творожные продукты, мясо куриное, сыр   | 3                         |
| Группа А  | Молочные продукты, рыба, печень, вся зелень, помидоры, тыква, морковь, манго, апельсины  | 0,9                       |
| Группа Е  | Пшеница (пророщенные семена или молодые побеги), оливковое масло, листовые овощи, яйца, орехи  | 15                        |
| Группа К  | Печень курицы, зеленые помидоры  | Вырабатывается организмом |
| Витамин D   | Желток куриного яйца, сливочное масло, рыбий жир, сливки   | 10                        |
| Железо  | Мясо – курица, кролик, индейка. Если ищете витамины и минералы для волос, обязательно питайтесь правильно. Достаточное количество железа можно получить из свежих фруктов и овощей | 18                        |
| Йод   | Самое большое содержание йода – в морской капусте и других морепродуктах   | 150                       |
| Натрий  | Прямой источник натрия – это обычная соль, которую ежедневно употребляют абсолютно все. Также микроэлемент можно получить при употреблении рыбы                                    | 1300                      |
| Кальций   | В основном в молочных продуктах. Также есть в некоторых фруктах (зимний сорт груши)  | 1000                      |
| Фтор  | Мука грубого помола и все морепродукты   | 4                         |
| Магний  | Гречка, овсянка, любые орехи   | 400                       |
| Фосфор  | Мясо, орехи, рыба, сыр, молоко. Лучше потреблять с продуктами, имеющими в составе кальций. Так легче усваивается организмом  | 800                       |
| Медь  | Сухофрукты, овсянка и гречка, куриная и говяжья печень, шоколад, свекла  | 1                         |

| Таблица 2. Дополнительные потребности в витаминах и минералах для женщин в период беременности |               |          |               |
|--|---------------|----------|---------------|
| Table 2. Additional requirements for vitamins and minerals for women during pregnancy          |               |          |               |
| Витамины   |               | Минералы |               |
| витамин  | дозировка, мг | минерал  | дозировка, мг |
| Витамин А (ретинол)  | 0,1           | Железо   | 15            |
| Витамин В <sub>1</sub> (тиамин)  | 0,2           | Йод      | 70            |
| Витамин В <sub>2</sub> (рибофлавин)  | 0,2           | Кальций  | 300           |
| Витамин В <sub>3</sub> (ниацин)  | 2             | Магний   | 50            |
| Витамин В <sub>5</sub> (пантотеновая кислота)  | 1             | Марганец | 0,2           |
| Витамин В <sub>6</sub> (пиридоксин)  | 0,3           | Медь     | 0,1           |
| Витамин В <sub>9</sub> (фолиевая кислота)  | 0,2           | Селен    | 10            |
| Витамин В <sub>12</sub> (цианокобаламин)   | 0,5           | Фосфор   | 200           |
| Витамин С (аскорбиновая кислота)   | 10            | Цинк     | 3             |
| Витамин D (кальциферолы)   | 2,5           |          |               |
| Витамин Е (токоферол)  | 2             |          |               |

кислоты и не менее 200 мг йода [44–46]. Первый триместр беременности – критический период для развития центральной нервной системы и структур головного мозга будущего ребенка. В условиях йодного дефицита может нарушаться синтез тиреоидных гормонов у матери вплоть до развития гипотиреоза, что может стать причиной необратимых повреждений головного мозга плода, врожденных пороков и умственной отсталости у детей [41–43]. Во второй половине беременности потребность в витаминах и минералах увеличивается на 30–50%, а потребность в калорийности пищи возрастает не более 20%, что обусловлено интенсивной работой эндокринной системы женщины, передачей части нутриентов плоду (табл. 1, 2). Непропорциональный рост потребности в калорийности пищи и микронутриентах может приводить либо к патологическому набору веса, либо к дефициту витаминов и минералов. Дефицит некоторых витаминов – фактор риска развития врож-

денных пороков развития (ВПР), преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела [4].

Официальные организации (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ, Всемирная организация продовольствия, ЮНИСЕФ) и научные экспертные комитеты рекомендуют систематический прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК) начиная от периода перед зачатием и до конца периода грудного вскармливания, чтобы:

- увеличить вероятность зачатия;
- защитить мать и ребенка от патологических состояний в этом периоде;
- улучшить течение беременности и условия развития плода [5].

Наличие полигиповитаминоза у беременных достоверно повышает риск плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии и задержки роста плода [2, 6]. Неудовлетворительное питание матери во время беременности

\*Утверждены Главным санитарным врачом СССР 18 декабря 2008 г. (МР 2.3.1.2432-08).

Таблица 3. Компоненты ВМК препарата Компливит® Триместрум (I, II, III триместр) и Элевит® Пронаталь  
Table 3. Components vitamin-mineral complex Complivit® trimestrum (I, II, III trimester) and Elevit® Pronatal

|   | Компливит® Триместрум |                    |                    | Элевит® Пронаталь |
|---|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
|   | I триместр            | II триместр        | III триместр       |                   |
| Ретинола ацетат (витамин А)                       | 0,17 мг (500 МЕ)      | 0,344 мг (1000 МЕ) | 0,413 мг (1200 МЕ) | 3600 МЕ           |
| Токоферола ацетат (витамин Е)                     | 7 мг                  | 10 мг              | 12 мг              | 15 мг             |
| Тиамин гидрохлорид (витамин В <sub>1</sub> )      | 0,8 мг                | 1,2 мг             | 1,5 мг             | 1,6 мг            |
| Рибофлавин (витамин В <sub>2</sub> )              | 1 мг                  | 1,4 мг             | 2,1 мг             | 1,8 мг            |
| Пиридоксина гидрохлорид (витамин В <sub>6</sub> ) | 5 мг                  | 3 мг               | 3 мг               | 2,6 мг            |
| Аскорбиновая кислота (витамин С)                  | 50 мг                 | 60 мг              | 70 мг              | 100 мг            |
| Никотинамид (витамин РР)                          | 9 мг                  | 12 мг              | 16 мг              | 19 мг             |
| Фолиевая кислота (витамин В <sub>9</sub> )        | 0,4 мг                | 0,35 мг            | 0,26 мг            | 0,8 мг            |
| Кальция пантотенат (витамин В <sub>5</sub> )      | 3 мг                  | 6 мг               | 10 мг              | 10 мг             |
| Цианокобаламин (витамин В <sub>12</sub> )         | 2,5 мкг               | 2 мкг              | 1,5 мкг            | 4 мкг             |
| Колекальциферол (витамин D <sub>3</sub> )         | 2,5 мкг (100 МЕ)      | 3,75 мкг (150 МЕ)  | 5 мкг (200 МЕ)     | 500 МЕ            |
| Рутозид (рутин)                                   | 30 мг                 | 30 мг              | 25 мг              |                   |
| Тиоктовая кислота                                 | 0,2 мг                | 0,35 мг            | 0,5 мг             |                   |
| Лютеин  | 1 мг                  | 1,5 мг             | 2 мг               |                   |
| Железо  | 5 мг                  | 10 мг              | 15 мг              | 60 мг             |
| Марганец  | 1 мг                  | 1,2 мг             | 1,5 мг             | 1 мг              |
| Медь  | 0,6 мг                | 0,9 мг             | 1 мг               | 1 мг              |
| Цинк  | 6 мг                  | 7 мг               | 8 мг               | 7,5 мг            |
| Магний  | 15 мг                 | 15 мг              | 15 мг              | 100 мг            |
| Кальций   | 30 мг                 | 40 мг              | 50 мг              | 125 мг            |
| Селен   | 60 мкг                | 70 мкг             | 90 мкг             |                   |
| Йод   | 0,2 мг                | 0,15 мг            | 0,1 мг             |                   |
| Биотин  |                       |                    |                    | 0,2 мг            |
| Фосфор  |                       |                    |                    | 125 мг            |

взаимосвязано с ростом хронических болезней у детей. Эпигенетические изменения у плода при недостаточном питании матери, нарушения активности процессов метилирования ДНК в раннем возрасте определяют фенотип и состояние здоровья человека в последующие годы, влияют на формирование хронической патологии и предрасположенность к метаболическим нарушениям, заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Изменения метаболизма сохраняются на всю жизнь, усиливаются при персистирующей дефицита микронутриентов после рождения и определяют высокий риск развития у детей метаболических нарушений в центральной нервной системе, а также в эндокринной и иммунной [7].

Современная тактика назначения ВМК для беременных по рекомендациям ВОЗ и Концепции государственной политики в области здорового питания населения Российской Федерации, утвержденной постановлением Правительства РФ, направлена на массовую профилактику гиповитаминозов во всем мире и осуществляется витаминами в дозах, не превышающих суточную потребность. Нерациональное применение больших доз отдельных витаминов, особенно во время беременности, изменяет витаминный баланс в организме. Большие дозы отдельных витаминов усугубляют недостаточность других. Так, повышение уровня витамина В<sub>6</sub> в организме приводит к снижению В<sub>2</sub>; повышение витамина А – к снижению D и В<sub>1</sub>; а повышение витамина С – к снижению В<sub>1</sub>, А и В<sub>12</sub> [8].

При поступлении в организм фолатов в дозе более 1000 мкг (верхний предел суточной нормы) возникает риск развития отдаленных последствий как у ребенка, так и у матери, таких, как, например, риск развития ожирения и инсулинорезистентности, онкологических заболеваний, астмы [47–50].

Рациональным представляется назначение базового ВМК:

- сбалансированного по составу с физиологическими дозами в пределах 50–100% от суточной нормы [49];
- содержащего элементы с бесспорной значимостью и доказанной безопасностью во время беременности;
- со статусом регистрации лекарственного средства.

Биологически активные добавки в отличие от лекарственных препаратов:

- проходят упрощенную процедуру регистрации;
- не проходят клинических исследований при регистрации;
- не контролируются с точки зрения эффективности и безопасности;
- не должны содержать фармакопейные субстанции и оказывать фармакологическое действие.

В случае выявления дефицита отдельных витаминов и минералов необходимо использовать монопрепараты с терапевтическими дозами для адресной коррекции дефицитного состояния [8]. Прием витаминов в терапевтических дозах может приводить к нежелательным побочным эффектам, поэтому лечебную технологию осуществляют только по назначению и под наблюдением врача. Для поддержания оптимального витаминного статуса организма алгоритм применения витаминных комплексов и ВМК состоит в краткосрочном (курс 3–4 нед) приеме витаминов в дозе вплоть до 200% рекомендуемой нормы потребления для вывода обеспеченности организма на оптимальный уровень, а затем в переходе на длительный прием физиологических доз с целью поддержания адекватной обеспеченности [52].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, если ежедневный прием железа в дозе 30–60 мкг невозможен из-за побочных эффектов (запоры, металлический вкус во рту и др.), а также если распространенность анемии среди беременных в

популяции не превышает 20%, для улучшения материнских и неонатальных исходов беременным рекомендуется периодический прием внутрь препаратов железа в дозе 120 мг в пересчете на железо 1 раз в неделю и фолиевой кислоты в дозе 2800 мкг (2,8 мг) 1 раз в неделю.

Правительством РФ еще в 1998 г. была одобрена «Концепция государственной политики в области здорового питания населения Российской Федерации на период до 2005 г.», что предусматривало производство и применение продуктов с витаминами и микроэлементами в качестве первоочередной меры по улучшению питания и здоровья детского и взрослого населения. По мнению специалиста в области витаминологии профессора В.Б. Спиричева, «лекарства человек принимает, когда он болен, чтобы выздороветь. Витамины человек должен получать постоянно, чтобы не заболеть» [11].

В этой связи определенный интерес представляют отечественные комбинированные поливитаминные препараты Компливит® Триместрум с микро- и макроэлементами, в которых совместимость компонентов в 1 таблетке обеспечена специальной технологией производства ВМК. Данный ВМК создан специально с учетом изменения потребности организма женщины в витаминах и микроэлементах на разных сроках беременности. Действие препаратов Компливит® Триместрум обусловлено эффектами входящих в их состав компонентов [12–14]. Содержание в них витаминов и микроэлементов не превышает уровень нормальной физиологической потребности в энергии и пищевых веществах для женщин в период беременности и кормления ребенка (табл. 3) [15].

Важно отметить, что ВМК Компливит® Триместрум зарегистрированы в статусе лекарственных средств, согласно статье 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан» предусматривается назначение лекарственных средств с лечебно-профилактической целью. Это обусловлено тем, что при регистрации и реализации лекарственных средств:

- Проводятся доклинические (in vitro и in vivo) испытания и клинические исследования, оценка соотношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата осуществляется на всех этапах жизненного цикла лекарственного средства: разработка, доклинические и клинические исследования, производство, допуск и оборот лекарственного средства на фармацевтическом рынке (Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ред. 2015 г. Ст. 14, 15, 24, 25). После регистрации происходит посерийная экспертиза лекарственного средства.

- Состав лекарственных средств строго регламентирован и прописывается подробно, учитывая в том числе и количественный состав вспомогательных компонентов.

Компоненты препаратов Компливит® Триместрум представлены следующими составляющими:

- **Витамин А (ретинол)** – необходим для роста костей, нормальной репродуктивной функции, для регуляции деления и дифференцировки эпителия, а также для нормальной функции сетчатой оболочки глаза. Ретинол участвует в формировании органа зрения и скелета во время внутриутробного развития плода [11, 15].
- **Витамин Е (α-токоферол)** – обладает антиоксидантным действием: тормозит реакции свободного окисления радикалов и ненасыщенных жирных кислот, предупреждает образование перекисей, повреждающих клеточные мембраны. Способствует нормальному росту и развитию плода, снижает риск возникновения артериальной гипертензии во время беременности [6, 11].
- **Витамин В<sub>1</sub> (тиамин)** – играет важную роль в белковом, углеводном и жировом обмене, а также в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах. Участвует в углеводном обмене, а также в синтезе нуклеиновых кислот, белков и липидов. Во время беременности тиамин снижает риск возникновения ВПР [12, 16].
- **Витамин В<sub>2</sub> (рибофлавин)** – регулирует окислительно-восстановительные процессы, участвует в тканевом дыхании, углеводном, белковом и жировом обмене, а также в

синтезе гемоглобина и эритропоэтина. Способствует нормальному росту и развитию плода. Недостаток рибофлавина во время беременности приводит к возникновению патологии плода: деформации конечностей, расщеплению твердого неба, гидронефрозу, гидроцефалии, врожденным порокам сердца [7, 13].

- **Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин)** – участвует в обмене веществ; необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Предупреждает развитие тошноты и рвоты при токсикозе беременных. Восполняет дефицит пиридоксина, который может возникать в случае приема пероральных контрацептивов до беременности. Способствует повышению всасывания магния в кишечнике [14, 17].
- **Витамин С (аскорбиновая кислота)** – участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, свертываемости крови, регенерации тканей; повышает устойчивость организма к инфекциям. Недостаток витамина С повышает риск преждевременного прерывания беременности [11, 14, 15].
- **Никотинамид (витамин РР)** – участвует в метаболизме жиров, белков, пуринов, в тканевом дыхании. Снижает риск возникновения пороков развития плода [12–14].
- **Фолиевая кислота** – участвует в синтезе аминокислот, ДНК и РНК, стимулирует эритропоэз. Фолиевая кислота снижает риск самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности, а также предупреждает возникновение ВПР сердечно-сосудистой и нервной системы плода и пороков развития конечностей, связанных с дефицитом поступления фолиевой кислоты во время внутриутробного развития [18–20].
- **Кальция пантотенат** – препарат пантотеновой кислоты, играющей важную роль в обмене веществ; участвует в углеводном и жировом обмене, в синтезе ацетилхолина и стероидных гормонов; ускоряет процессы регенерации [12, 17].
- **Витамин В<sub>12</sub> (цианкобаламин)** – участвует во многих процессах обмена веществ, необходим для синтеза ДНК. Цианкобаламин участвует в образовании миелина, компонента оболочки нервных волокон; при дефиците цианкобаламина во время беременности у плода может замедляться процесс формирования миелиновой оболочки нервов. Повышает устойчивость эритроцитов к гемолизу. Повышает способность тканей к регенерации [11, 12, 14].
- **Витамин D<sub>3</sub> (колекальциферол)** – участвует в регуляции кальций-фосфорного обмена, увеличивает всасываемость кальция в кишечнике и реабсорбцию фосфатов в почках. Способствует минерализации костей, формированию костного скелета и зубов у детей, необходим для нормального функционирования паразитовидных желез [14, 17].
- **Рутозид (рутин)** – оказывает ангиопротекторное действие: уменьшает скорость фильтрации воды в капиллярах и их проницаемость для белков. При наличии венозной недостаточности, лимфостаза уменьшает отек нижних конечностей [14].
- **Тиоктовая кислота (липовая кислота)** – играет важную роль в энергетическом балансе организма, участвует в регулировании липидного и углеводного обменов, оказывает липотропный и антиоксидантный эффект, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, также улучшает питание нервных клеток [12–14].
- **Лютеин** – каротиноид, необходимый для нормального функционирования сетчатки глаза. Защищает глаза от повреждения, возникающего вследствие воздействия ультрафиолетового света, является компонентом антиоксидантной системы сетчатки, а также обеспечивает защиту фоторецепторов сетчатки от кислородных радикалов, образующихся при неблагоприятных воздействиях на глаз излучения различного происхождения [12–14].
- **Железо** – принимает участие в эритропоэзе; является важной составной частью гемоглобина, обеспечивающего транспорт кислорода к тканям. Предупреждает развитие железодефицитной анемии во время беременности [10, 17].

| Таблица 4. Критические периоды развития эмбриона и плода            |                    |   |
|---|--------------------|---|
| Table 4. Critical periods in the development of an embryo and fetus |                    |   |
| Критический период  | Срок гестации      | Внутриутробное формирование органов и систем эмбриона/плода   |
| 1-й   | От 0 до 8 дней     | Считается с момента оплодотворения яйцеклетки до внедрения бластоцисты в децидуальную оболочку. В этот период нет связи эмбриона с материнским организмом. Повреждающие факторы или не вызывают гибели плода, или эмбрион погибает (принцип «все или ничего»). Характерной чертой периода является отсутствие возникновения пороков развития даже под воздействием факторов внешней среды, обладающих выраженным тератогенным действием. Питание зародыша аутотропное – за счет веществ, содержащихся в яйцеклетке, а затем за счет жидкого секрета трофобласта в полости бластоцисты   |
| 2-й   | От 8 дней до 8 нед | В этот период происходит формирование органов и систем, вследствие чего характерно возникновение множественных пороков развития. Наиболее чувствительной фазой являются первые 6 нед: возможны пороки центральной нервной системы, слуха, глаз. Под влиянием повреждающих факторов первоначально происходят торможение и остановка развития, затем беспорядочная пролиферация одних и дистрофия других зачатков органов и тканей. Значение в повреждении имеет не столько срок гестации, сколько длительность воздействия неблагоприятного фактора. Наряду с органогенезом (3–8 нед) происходит формирование плаценты и хориона. При воздействии повреждающего фактора нарушается развитие аллантаиса, который очень чувствителен к повреждению: происходит гибель сосудов, в результате чего прекращается васкуляризация хориона с возникновением первичной плацентарной недостаточности |
| 3-й   | 12–14 нед          | Относится к фетальному развитию. Опасность связана с формированием наружных половых органов у плодов женского пола с формированием ложного мужского гермафродитизма   |
| 4-й   | 18–22 нед          | В этот период происходит завершение формирования нервной системы, отмечаются биоэлектрическая активность головного мозга, изменения в гемопоэзе, продукции некоторых гормонов   |

- **Марганец** – играет важную роль в метаболизме клетки, входит в состав активного центра многих ферментов, участвует в защите организма от вредных воздействий перекисных радикалов. Нарушение баланса марганца в фетоплацентарной системе у беременных приводит к нарушению процессов окостенения у плода, что ведет к внутриутробной задержке его роста и отставанию в физическом развитии детей в течение первого года жизни [11, 15].
- **Медь** – необходима для нормального усвоения железа, формирования соединительной ткани, клеток крови. Дефицит меди провоцирует развитие нарушений дыхания у новорожденных [11, 12, 15].
- **Цинк** – участвует в метаболизме и стабилизации клеточных мембран. Входит в состав основных ферментов, участвует в различных биохимических реакциях. Цинк стимулирует процессы регенерации кожи и рост волос, а также оказывает иммуномодулирующее действие. Цинк участвует в делении и дифференцировке клеток, что обуславливает высокую чувствительность плода к дефициту цинка на ранних этапах развития. Цинкодефицитные состояния сопровождаются рождением незрелого и/или маловесного плода, а также формированием пороков развития различных органов и систем [11, 12, 14, 15].
- **Магний** – уменьшает возбудимость нервных клеток, участвует во многих ферментативных реакциях. Магний принимает участие в формировании мышечной и костной тканей, а также в синтезе белка. Восполняет дефицит магния, возникающий во время беременности, и снижает риск возникновения повышенного тонуса матки, самопроизвольного аборта, задержки внутриутробного развития плода [17, 21].
- **Кальций** – участвует в формировании костной ткани, процессе свертывания крови, в регуляции нервной проводимости и мышечных сокращений, в том числе в поддержании стабильной сердечной деятельности. Кальций снижает риск возникновения осложнений, обусловленных кальциевой недостаточностью, в том числе возникающей во время беременности (снижение плотности и прочности костной ткани, боли в костях и мышцах, судороги в ногах, кариозное поражение зубов, артериальная гипертензия, ощущение сердцебиения). Кальций необходим для формирования костей и зубов, нервной системы, сердца и мышц плода [11, 14, 17].
- **Селен** – микроэлемент, входящий в состав всех клеток организма. Обеспечивает антиоксидантную защиту клеточных мембран, потенцирует действие витамина Е, необходим для работы иммунной системы [11, 14, 22].
- **Йод** – необходим для синтеза тиреоидных гормонов и нормальной функции щитовидной железы; участвует в липидном и белковом обмене. Снижает риск возникновения осложнений во время беременности, развивающихся на фоне дефицита потребления йода: внутриутробной

гибели плода и самопроизвольного прерывания беременности. Предупреждает возникновение ВПР головного мозга ребенка, нарушений формирования щитовидной железы, опорно-двигательного аппарата, отставания в физическом и умственном развитии. Дефицит йода в раннем эмбриональном периоде может привести к внутриутробной гибели плода и самопроизвольному аборту [9, 10, 18].

Недостаточная обеспеченность и/или несбалансированное потребление жизненно важных микронутриентов являются факторами постоянного отрицательного воздействия на здоровье, рост, развитие и формирование органов и системогенеза во все возрастные периоды. Несбалансированное питание, в частности витаминдефицитные состояния, рассматривается ВОЗ как проблема голодания, что оказывает непосредственное влияние на уровень заболеваемости и смертности населения [11].

Критические периоды развития эмбриона/плода – периоды, в которые имеются общие и специфические черты в характере ответных реакций эмбриона и плода на патогенное воздействие. Они характеризуются преобладанием процессов активной клеточной и тканевой дифференцировки и значительным повышением обменных процессов. Доказано, что патологии новорожденного, в частности пороки развития, часто обусловлены неблагоприятным воздействием на плод в период его внутриутробного развития. Безусловно, чтобы ребенок родился здоровым, важны и 1-я, и 10-я, и 25-я неделя беременности. Но все же есть периоды, когда действие патогенных факторов наиболее опасно, и это важно знать. Эти периоды называют критическими периодами развития плода, т.е. периодами максимального риска возникновения патологии (табл. 4) [23].

Внутриутробный этап развития ребенка условно делится на несколько фаз: фаза эмбрионального развития (эмбриональный период) – от момента оплодотворения яйцеклетки до 8 нед (2 мес); фаза плацентарного развития (фетальный период) – с 3-го месяца до конца беременности. Важнейшей особенностью этого периода является органогенез (образование почти всех внутренних органов будущего ребенка). В эмбриональном периоде выделяют этап бластогенеза: с момента оплодотворения до 2 нед внутриутробной жизни. В этот период зигота продвигается по маточной трубе. Воздействие в этот момент на зиготу приводит к бластопатиям. Бластопатия – патология внутриутробного развития на ранней стадии развития зародыша. Проявления бластопатии: выкидыш, внематочная беременность, хромосомные болезни, формирование пороков развития, таких как отсутствие частей тела и органов и др. Период бластогенеза завершается периодом имплантации зародыша в стенку матки.

Со 2-й недели гестации по 12-ю различают несколько критических этапов: имплантация, плацентация, период системного органогенеза. Период имплантации соответ-

ствует 8–14-му дню внутриутробного развития. Если патогенные факторы действуют в этот период, то, как правило, это приводит к выкидышу либо к развитию грубых пороков развития ребенка. Период плацентации (75-й день внутриутробной жизни) – этап формирования плаценты. В этот период идут образование и прикрепление плаценты. Действие неблагоприятных факторов в этот период может привести к аномалиям развития и прикрепления плаценты, что, в свою очередь, приводит к фетоплацентарной недостаточности. В период системного органогенеза (до 16-й недели гестации) происходит закладка всех органов и систем организма. В этом периоде возникают эмбриопатии – истинные, наиболее грубые пороки развития. Следует отметить, что все органы закладываются в определенное время, поэтому, в зависимости от того, когда происходит действие патогенного фактора, возникает патология в том или ином органе.

С 12-й недели гестации до моментов родов протекает плодовой период. Фетальный период делится на ранний фетальный период – с 12 по 28-ю неделю беременности – и поздний фетальный период – с 28 до 40-й недели или до момента родов. В ранний фетальный период органы уже сформированы и происходит клеточная дифференцировка тканей. Если в этот период происходит воздействие неблагоприятного фактора, то исходом будет фетопатия, которая характеризуется функциональной неполноценностью органа. То есть анатомически орган сформирован правильно, но действующие клетки в нем замещены элементами соединительной ткани. В этом случае ребенок рождается с законченным процессом, т.е. у него будет сформирована та или иная патология (поликистоз почек, полисклероз легких и др.). Влияние неблагоприятных факторов в этот период также приводит к задержке роста органов. У ребенка это проявляется незначительными аномалиями и физиологическими дефектами. В поздний фетальный период происходит дальнейший рост и дифференцировка тканей, а в последнем триместре беременности откладывается подкожно-жировая клетчатка. Патологические факторы в этот период уже не влияют на почти сформированные органы плода (т.е. не вызывают грубых пороков), но могут вызвать преждевременные роды и рождение функционально незрелого ребенка с низкой массой тела.

Следовательно, наиболее важными/критическими периодами развития эмбриона/плода являются:

- первый критический период пренатального развития – 1-я неделя после оплодотворения (бластоцистии);
- второй критический период – 15–40-й день внутриутробной жизни (эмбриопатии);
- третий критический период – III триместр беременности (фетопатии) [22–25].

Как следует из представленных данных, недостаточная обеспеченность и/или несбалансированное потребление жизненно важных микронутриентов может привести к формированию ВПР, плацентарной недостаточности, преждевременному прерыванию беременности (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды), анемии. Немаловажное значение имеет развитие патологии III триместра (28–32-я неделя). В этот период происходит очередной этап интенсивного роста плода и матки. На данном этапе нормальное течение беременности могут нарушить такие осложнения, как преэклампсия, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, отеки. По мнению ряда исследователей, в настоящее время незаслуженно принята роль отеков (патологической прибавки массы тела) в осложнении беременности. На фоне отеков в последующем может разворачиваться клиническая симптоматика тяжелых форм преэклампсии, эклампсии. Так, у пациенток с эклампсией выраженные отеки (анасарка) имели место в 43,1% случаев, умеренные отеки – 7,8%, отеки голеней – 7,8%, патологическая прибавка массы тела – 3,9%. В то же время в 39,7% историй родов не было указано наличие или отсутствие отеков, что, по мнению авторов, является недопустимым [26, 27].

Отеки включены в Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр) [28].

Возникновение отеков и венозной недостаточности во время беременности часто связано с изменением гормонального баланса и снижением тонуса венозной стенки и сосудов. Отеки могут быть физиологическими и патологическими. Физиологические отеки обычно не вызывают осложнений и доставляют беременной лишь чувство дискомфорта своим внешним видом. Их происхождение связано с тем, что растущая матка сдавливает сосуды – это препятствует нормальному оттоку крови. Матка давит и на мочеточники, отчего возникает задержка жидкости при беременности и, как следствие этого, отечность. Отеки физиологического типа могут быть связаны и с конституцией самой беременной – у женщин невысокого роста и с повышенной массой тела они возникают чаще. Патологические отеки, как правило, могут быть ранними симптомами возможного развития тяжелых форм преэклампсии, эклампсии. Часто отечность в ногах сопровождается болями или тянущими ощущениями, ночными спазмами и судорогами, онемением, покалываниями. Такие симптомы могут говорить о дефиците в организме витаминов и микроэлементов, например калия, магния, железа или кальция. Неправильное питание – один из факторов, провоцирующих появление отеков. Отечность можно предупредить, придерживаясь сбалансированной диеты и питьевого режима [10]. ВМК Компливит® Триместрум содержит такие компоненты, как рутозид (рутин), который способствует укреплению сердечно-сосудистой системы и улучшению маточно-плацентарного кровотока и снижает вероятность образования отеков [14]. Помимо этого, в состав данного ВМК входят такие компоненты, как витамины Е, С, липовая кислота, селен – антиоксиданты, которые нормализуют процессы перекисного окисления липидов, что стабилизирует клеточные мембраны. Это становится важным профилактическим моментом, препятствующим развитию плацентарной недостаточности [22, 29].

Следовательно, сбалансированное питание беременных женщин с использованием ВМК способствует рождению здорового ребенка с нормальной массой тела [30–36].

Таким образом, эффективность приема ВМК определяется не только высоким качеством компонентов (витаминов, минералов), но и учетом их взаимодействий. По полноте и дозировкам ВМК должен соответствовать установленным нормам, обеспечивающим физиологическую потребность [11]. Таковым является комбинированный поливитаминный препарат Компливит® Триместрум.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Литература/References

1. Коль И.Я., Гмошинская М.В., Коденцова В.М., Прилепская В.Н. Рекомендации по питанию беременных и кормящих женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2016.  
[Kon' I.Ya., Gmoshinskaya M.V., Kodentsova V.M., Prilepskaya V.N. Nutrition recommendations for pregnant and lactating women. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian).]
2. Бекетова Н.А., Сокольников А.А., Коденцова В.М. и др. Витаминный статус беременных женщин-москвичек: влияние приема витаминно-минеральных комплексов. *Вопр. питания.* 2016; 85 (5): 77–85.  
[Beketova N.A., Sokolnikov A.A., Kodencova V.M. i dr. Vitaminnyj status beremennyh zhenshin-moskvichek: vliyanie priema vitaminomineralnyh kompleksov. *Vopr. pitaniya.* 2016; 85 (5): 77–85 (in Russian).]
3. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in pregnancy in low-and middle-income countries. *Nutrients* 2015; 7 (3): 1744–68.
4. Шух Е.В., Махова А.А. Витаминно-минеральный комплекс при беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.  
[Shikh E.V., Makhova A.A. Vitamin and mineral complex during pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]

5. *Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids From the Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition, 10–14 November, 2008, WHO, Geneva; p. 8.*
6. Тотоchia Н.Э., Бекетова Н.А., Коновалова Л.С. и др. Влияние витаминной обеспеченности на течение беременности. *Вопр. детской диетологии.* 2011; 9 (3): 43–6.  
[Totochia N.E., Beketova N.A., Konovalova L.S. i dr. Vliyanie vitaminnoy obespechennosti na techenie beremennosti. *Vopr. detskoj dietologii.* 2011; 9 (3): 43–6 (in Russian).]
7. Щеплягина Л.А., Нетребенко О.К. Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка на разных этапах онтогенеза (теоретические и практические вопросы). *Лечение и профилактика.* 2012; 2 (1): 6–15.  
[Sheplyagina L.A., Netrebenko O.K. Pitaniye beremennoy zhenshiny i programmirovaniye zabolevaniy rebenka na raznykh etapakh ontogeneza (teoreticheskie i prakticheskie voprosy). *Lechenie i profilaktika.* 2012; 2 (1): 6–15 (in Russian).]
8. <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm118079.html>
9. Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями и дополнениями).  
[Prikaz Minzdrava Rossii ot 1 noiabria 2012 g. №572n "Ob utverzhdenii Poriadka okazaniya meditsinskoj pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya" (za isklucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologii)"] (s izmeneniyami i dopolneniyami) (in Russian).]
10. *Акушерство: национальное руководство.* Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова, В.Е.Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.  
[Obstetrics: national leadership. Ed. G.M.Savelieva, G.T.Suhikh, V.N.Serov, V.E. Radzinsky. 2nd ed., Revised. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian).]
11. Фофанова И.Ю. Поливитамин при беременности: что нового? *Гинекология.* 2008; 10 (2): 20–4.  
[Fofanova I.Yu. Polivitaminy pri beremennosti: chto novogo? *Gynecology.* 2008; 10 (2): 20–4 (in Russian).]
12. Инструкция по использованию препарата Компливит Триместрум (1 триместр). [https://medi.ru/instrukciya/komplivit-trimestrum-1\\_3325](https://medi.ru/instrukciya/komplivit-trimestrum-1_3325)  
[Instruksiya po ispol'zovaniyu preparata Komplevit Trimestrum (1 trimestr). [https://medi.ru/instrukciya/komplivit-trimestrum-1\\_3325](https://medi.ru/instrukciya/komplivit-trimestrum-1_3325) (in Russian).]
13. Инструкция по использованию препарата Компливит Триместрум (2 триместр). [https://medi.ru/instrukciya/komplivit-trimestrum-1\\_3325/](https://medi.ru/instrukciya/komplivit-trimestrum-1_3325/)  
[Instruksiya po ispol'zovaniyu preparata Komplevit Trimestrum (2 trimestr). [https://medi.ru/instrukciya/komplivit-trimestrum-1\\_3325/](https://medi.ru/instrukciya/komplivit-trimestrum-1_3325/) (in Russian).]
14. Инструкция по использованию препарата Компливит Триместрум (3 триместр). [https://medi.ru/instrukciya/komplivit-trimestrum-1\\_3325/](https://medi.ru/instrukciya/komplivit-trimestrum-1_3325/)  
[Instruksiya po ispol'zovaniyu preparata Komplevit Trimestrum (3 trimestr) [https://medi.ru/instrukciya/komplivit-trimestrum-1\\_3325/](https://medi.ru/instrukciya/komplivit-trimestrum-1_3325/) (in Russian).]
15. Сокур Т.Н., Дубровина Н.В. Витаминно-минеральные комплексы в профилактике акушерских и перинатальных осложнений. *Гинекология.* 2015; 17 (1): 51–4.  
[Sokur T.N., Dubrovina N.V. Vitamins and minerals in the prevention of obstetric and perinatal complications. *Gynecology.* 2015; 17 (1): 51–4 (in Russian).]
16. Allen LH. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: An overview. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: S1206–12.
17. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Медикаментозная терапия в практике акушера-гинеколога. М.: Литтерра, 2011.  
[Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Drug therapy in the practice of an obstetrician-gynecologist. Moscow: Litterra, 2011 (in Russian).]
18. Курмачева Н.А., Рогожина И.Е., Черненко Ю.В., Панина О.С. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь с ранних сроков беременности с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов. *Гинекология.* 2018; 20 (4): 19–25.  
[Kurmacheva N.A., Rogozhina I.E., Chernenkov Yu.V., Panina O.S. Efficacy of Elevit® Vitamin-Mineral Complex Pronatal from early pregnancy for improvement of obstetric and perinatal outcomes. *Gynecology.* 2018; 20 (4): 19–25. (in Russian).]
19. CDC Grand Rounds: additional opportunities to prevent neural tube defects with folic acid fortification. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59 (31).
20. Eichholzer M, Tonz O and Zimmermann R. Folic acid a public-health challenge. *Lancet* 2006; 367 (9519).
21. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А. Пренатальная диагностика и профилактическое лечение препаратом магне В6 беременных группы риска по развитию гестоза. *Акушерство.* 2006; 4: 55–8.  
[Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A. Prenatal'naya diagnostika i profilakticheskoe lechenie preparatom magne V6 beremennykh grupy riska po razvitiyu gestoza. *Akusherstvo.* 2006; 4: 55–8 (in Russian).]
22. Пестрикова Т.Ю. Преждевременные роды. Патогенез, клиника, терапия. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998.  
[Pestrikova T.Yu. Prezhdevremennyye rody. Patogenez, klinika, terapiya. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 1998 (in Russian).]
23. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. Коллективная монография. Под ред. В.Е.Радзинского, А.П.Милованова. М.: Медицинское информационное агентство, 2004.  
[Extraembryonic and amniotic structures in normal and complicated pregnancy. Collective monograph. Ed. V.E.Radzinsky, A.P.Milovanov. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2004 (in Russian).]
24. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери. Резервы снижения. М.: Литтерра, 2008.  
[Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Butko T.M. Perinatal loss. Reserves decrease. Moscow: Litterra, 2008 (in Russian).]
25. Стрижова Н.В., Хлынова С.В., Сиракянц И.К., Мамедов Н.Н. Функциональное и структурное состояние плаценты у беременных с ВЗРП. *Материалы III Международного конгресса по репродуктивной медицине.* М., 2009; с. 119.  
[Strizhova N.V., Khlynova S.V., Sirakanian I.K., Mamedov N.N. Funktsional'noe i strukturnoe sostoyanie platsenty u beremennykh s VZRP. *Materialy III Mezhdunarodnogo kongressa po reproductivnoy meditsine.* Moscow, 2009; s. 119 (in Russian).]
26. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Филиппов О.С. и др. Состояние материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в Российской Федерации в 2014 г. Что меняется в процессе анализа. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2015; 15 (6): 4–11.  
[Sidorova I.S., Nikitina N.A., Filippov O.S. i dr. Sostoyanie materinskoj smertnosti ot preeklampsii i eklampsii v Rossijskoj Federatsii v 2014 g. Chto menyaetsya v protsesse analiza. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2015; 15 (6): 4–11 (in Russian).]
27. Савельева Г.М., Краснополяский В.И., Стрижаков А.Н. и др. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе? *Журн. акушерства и женских болезней.* 2013; LXII (1): 5–9.  
[Savel'eva G.M., Krasnopol'skii V.I., Strizhakov A.N. i dr. Kakoi klassifikatsii gestoza (preeklampsii) dolzhen priderezhivat'sya vrach v povsednevnoy rabote? *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2013; LXII (1): 5–9 (in Russian).]
28. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (X пересмотр). Всемирная организация здравоохранения (акушерство, гинекология и перинатология). М., 2004.  
[International Statistical Classification of Diseases and Health Problems (X Revision). World Health Organization (obstetrics, gynecology and perinatology). Moscow, 2004 (in Russian).]
29. Пестрикова Т.Ю., Григорьев В.Ф. Диагностика невынашивания беременности путем определения антиокислительной активности сыворотки крови. *Акушерство.* 1990; 3: 34–7.  
[Pestrikova T.Yu., Grigor'ev V.F. Diagnostika nevynashivaniya beremennosti putem opredeleniya antiokislitel'noi aktivnosti syvorotki krovi. *Akusherstvo.* 1990; 3: 34–7 (in Russian).]
30. Lahmann PH, Wills RA, Coory M. Trends in birth size and macrosomia in Queensland, Australia, from 1988 to 2005. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23 (6): 533–41.
31. Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (5): 517.e1–6.
32. Bjorstad AR, Irgens-Hansen K, Macrosomia: mode of delivery and pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89 (5): 664–9.
33. Wang Y, Gao E, Wu J et al. Fetal macrosomia and adolescence obesity: results from a longitudinal cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 (8): 923–8.
34. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (2): 134–45.
35. Henriksen T. Nutrition, weight and pregnancy *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007; 127 (18): 2399–401.

36. Sadeh-Mestechkin D, Walfisch A, Shachar R, Suspected macrosomia? Better not tell. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278 (3): 225–30.
37. WHO. Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012; p. 5.
38. WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2017; p. 43.
39. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: a joint statement by WHO and UNICEF. World Health Organization, 2007.
40. Луценко Н.Н. Полиvitамини и минералы как неотъемлемая часть в рациональном питании женщины до, во время и после беременности. *PMЖ*. 2004; 12 (13): 3–6.  
[Lutsenko N.N. Polivitaminy i mineraly kak neot'emlemaya chast' v rational'nom pitanii zhenshchiny do, vo vremya i posle beremennosti. *RMZh*. 2004; 12 (13): 3–6 (in Russian).]
41. Dunn JT. Iodine supplementation and the prevention of cretinism. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993; 678: 158–68.
42. Wada L, King JC. Trace element nutrition during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1994; 37: 574–86.
43. Trimarchi F, Lo Presti VP, Vermiglio F. Iodine deficiency and pregnancy. *Annali Istituto Superiore Sanita* 1998; 34: 315–9.
44. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».  
[Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 1 noiabria 2012 g. №572n "Ob utverzhdenii Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi po profilii "akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)"] (in Russian).]
45. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).
- [Metodicheskie rekomendatsii MP 2.3.1.2432-08 "Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlia razlichnykh grupp naseleniia Rossiiskoi Federatsii" (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 18 dekabria 2008 g.) (in Russian).]
46. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/03/26/11159-minzdravomrossii-podgotovlena-initsiativa-o-profilaktike-zabolevaniy-svyazannyhs-defitsitom-yoda>
47. Kim YI. Does a high folate intake increase the risk of breast cancer? *Nutr Rev* 2006; 64 (10, Pt 1): 468–75.
48. Stolzenberg-Solomon RZ et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (4): 895–904.
49. Yajnik CS et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the pune maternal nutrition study. *Diabetologia* 2008; 51: 29–38.
50. Sharland E, Montgomery B, Granell R. Folic acid in pregnancy – is there a link with childhood asthma or wheeze? *Aust Fam Physician* 2011; 40 (6): 421–4.
51. Коденцова В.М., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (6): 478–93. DOI: 10.15690/pf.v14i6.1831  
[Kodentsova V.M., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G. Natsional'naiia programma po optimizatsii obespechennosti vitaminami i mineral'nymi veshchestvami detei Rossii. Kratkii obzor dokumenta. *Pediatricheskaia farmakologiya*. 2017; 14 (6): 478–93. DOI: 10.15690/pf.v14i6.1831 (in Russian).]
52. Вржесинская О.А., Коденцова В.М. Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: типы, формы, способы приема, эффективность. *Вопросы детской диетологии*. 2006; 4 (6): 26–34.  
[Vrzhesinskaia O.A., Kodentsova V.M. Vitaminno-mineral'nye komplekсы v pitanii detei: tipy, formy, sposoby priema, effektivnost'. *Voprosy detskoj dietologii*. 2006; 4 (6): 26–34 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

**Tatyana Yu. Pestrikova** – D. Sci. (Med), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru

**Elena A. Yurasova** – D. Sci. (Med), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019

# Бактериальный вагиноз при беременности: современный взгляд на диагностику и терапию (обзор литературы)

Т.Э. Карапетян<sup>✉</sup>, Н.А. Ломова, В.Р. Юсубова, Ш.Г. Гвенетадзе  
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>✉</sup>t\_karapetyan@oparina4.ru

## Аннотация

Бактериальный вагиноз (БВ) представляет собой самое распространенное заболевание нижнего отдела генитального тракта у женщин репродуктивного возраста (как беременных, так и небеременных) и служит наиболее частой причиной влагалищных выделений и неприятного запаха из половых путей. На сегодняшний день существует немало литературных данных, описывающих большое количество разных подходов к диагностике и лечению БВ во время беременности. БВ распространен, причем точная распространенность широко варьируется в зависимости от популяции пациенток. Исследования подтверждают, что распространенность БВ среди беременных женщин такая же, как и в популяции небеременных женщин, и составляет от 6 до 32%. Установлена зависимость между БВ и расовой принадлежностью, курением, сексуальным поведением и спринцеванием. БВ более распространен среди афроамериканских женщин, курящих женщин, сексуально активных женщин по сравнению с распространением среди девственниц и тех, кто применяет спринцевания. Диагноз БВ выставляется на основании клинической картины и результатов микробиологического исследования. Диагностические критерии одинаковы для беременных и небеременных женщин. В случае подтверждения БВ показано лечение. В большинстве международных рекомендаций по инфекциям, передаваемым половым путем, в качестве лечения для профилактики неблагоприятных акушерских исходов рекомендуется использовать либо метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней, либо клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней. Наличие БВ рассматривается как фактор риска неблагоприятных акушерских исходов, таких как преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, спонтанный аборт, хориоамнионит и послеродовые инфекции, в частности эндометрит и инфекционные осложнения в области послеоперационной раны после кесарева сечения. Беременным женщинам с симптомами БВ рекомендуется проводить обследование и лечение для устранения симптомов. Лечение пероральными или местными антибиотиками приемлемо для достижения выздоровления (излечения) у беременных женщин с симптоматическим течением БВ и низким риском неблагоприятных акушерских исходов. Женщины без симптомов БВ и женщины без идентифицированных факторов риска преждевременных родов не должны подвергаться рутинному скринингу и лечению БВ, а пациентки с повышенным риском преждевременных родов могут извлечь пользу из рутинного скрининга и лечения БВ.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, беременность, акушерские осложнения, преждевременные роды.

**Для цитирования:** Карапетян Т.Э., Ломова Н.А., Юсубова В.Р., Гвенетадзе Ш.Г. Бактериальный вагиноз при беременности: современный взгляд на диагностику и терапию (обзор литературы). Гинекология. 2019; 21 (5): 34–38. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190667

Review

## Bacterial vaginosis in pregnancy: a current view on diagnosis and therapy (review of literature)

Tamara E. Karapetyan<sup>✉</sup>, Natalya A. Lomova, Valeria R. Yusubova, Shota G. Gvenetadze  
 Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia  
<sup>✉</sup>t\_karapetyan@oparina4.ru

## Abstract

Bacterial vaginosis (BV) is the most prevalent lower genital tract disease in women of reproductive age (both pregnant and non-pregnant) and the most common cause of vaginal discharge and foul odor from the genital tract. To date, there is a lot of literature describing many different approaches to the diagnosis and treatment of BV during pregnancy. BV is common, and its precise prevalence varies widely depending on the patient population. Studies confirm that the prevalence of BV among pregnant women is the same as in the population of non-pregnant women, and ranges from 6 to 32%. The link between BV and a patient's ethnicity, smoking, sexual behavior and douching was established. BV is more prevalent among African American women, smokers, sexually active women compared to virgins and those who use douching. Diagnosis of BV is based on clinical symptoms and the results of microbiological examination. Diagnostic criteria are the same for pregnant and non-pregnant women. If BV is confirmed, treatment is indicated. In most international guidelines on sexually transmitted infections, the use of either metronidazole 500 mg orally 2 times a day for 7 days, or clindamycin 300 mg orally 2 times a day for 7 days are recommended for the prevention of adverse obstetric outcomes. BV is considered as the risk factor for adverse obstetric outcomes, such as premature birth, premature rupture of membranes, spontaneous abortion, chorioamnionitis and postpartum infections, such as endometritis and infectious complications in the area of the postoperative wound after cesarean section. Pregnant women with symptoms of BV are advised to be screened and treated to eliminate the symptoms. Treatment with oral or local antibiotics is acceptable to achieve recovery (cure) in pregnant women with a symptomatic course of BV and a low risk of adverse obstetric outcomes. Women without symptoms of BV and women without identified risk factors for preterm birth should not be routinely screened and treated for BV, while patients with an increased risk for premature birth may benefit from routine screening and treatment for BV.

**Key words:** bacterial vaginosis, pregnancy, obstetric complications, premature birth.

**For citation:** Karapetyan T.E., Lomova N.A., Yusubova V.R., Gvenetadze Sh.G. Bacterial vaginosis in pregnancy: a current view on diagnosis and therapy (review of literature). Gynecology. 2019; 21 (5): 34–38. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190667

## Введение

Бактериальный вагиноз (БВ) представляет собой самое распространенное заболевание нижнего отдела генитального тракта у женщин репродуктивного возраста (как беременных, так и небеременных) и служит наиболее частой причиной влагалищных выделений и неприятного запаха из половых путей [1, 2].

БВ ассоциируется со значительным количеством акушерских и гинекологических осложнений, таких как преж-

двременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, спонтанный выкидыш, хориоамнионит, послеродовой эндометрит, инфекция в области послеоперационной раны после кесарева сечения, послеоперационные инфекционные осложнения и субклинические воспалительные заболевания органов малого таза [3–11].

На сегодняшний день существует немало литературных данных, описывающих большое количество разных подходов к диагностике и лечению БВ во время беременности.

В этой публикации мы сделали попытку представить последние научные данные по этой проблеме с использованием критериев Канадской рабочей группы по профилактической медицине [12].

### Микрофлора влагалища

Нормальная микрофлора влагалища состоит из аэробных и анаэробных бактерий с преобладанием лактобацилл (*Lactobacillus*), количество которых составляет около 95% всех присутствующих бактерий [13, 14]. Считается, что лактобактерии обеспечивают защиту репродуктивных органов женщин от инфекций за счет поддержания низкой (кислой) pH влагалища и продукции перекиси водорода. Напротив, БВ – это полимикробный синдром (микст-инфекция), приводящий к снижению концентрации лактобацилл и увеличению доли патогенных бактерий, главным образом анаэробов или микроаэрофилов. Среди них встречаются *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. и *Mycoplasma* spp. [15, 16].

### Распространенность и эпидемиология

БВ очень распространен, причем точная распространенность широко варьируется в зависимости от популяции пациентов. По данным исследований, среди пациентов, наблюдающихся в частных кабинетах, встречаемость БВ колеблется от 4 до 17%, а в профильных гинекологических больницах (с более высокой долей пациенток с низким уровнем прожиточного минимума) – примерно 23% [17, 18]. Среди студентов распространенность варьирует от 4 до 25%, в то время как среди женщин после 25 лет, ведущих регулярную половую жизнь с несколькими половыми партнерами, она достигает 61% [14, 19–21].

Исследования подтверждают, что распространенность БВ среди беременных женщин такая же, как и в популяции небеременных женщин, и составляет от 6 до 32% [5, 7, 22–25]. Канадское исследование рожениц показало, что общая распространенность БВ составляет 14% [26].

Существуют факторы риска возникновения БВ. Установлена зависимость между БВ и расовой принадлежностью, курением, сексуальным поведением и спринцеванием. БВ более распространен среди афроамериканских женщин [27], курящих женщин [28], сексуально активных женщин, чем среди девственниц [29] и тех, кто применяет спринцевания [30].

### Диагностика

Диагноз БВ выставляется на основании клинической картины и результатов микробиологического исследования. Диагностические критерии одинаковы для беременных и небеременных женщин.

В 1983 г. R. Amsel и соавт. опубликовали клинические диагностические критерии, которые применяются и сегодня. Диагноз БВ ставится при наличии любых 3 критериев из 4 представленных [19]:

- вязкие однородные выделения из влагалища;
- pH влагалища больше 4,5;
- обнаружение ключевых клеток во влажных препаратах влагалищных выделений (эпителиальные клетки влагалища, покрытые бактериями, из-за чего границы клеток кажутся размытыми);
- запах аминов после добавления к влагалищным выделениям калия гидроксида (положительный аминный тест).

Вагинальный мазок, окрашенный по Граму, – самый распространенный и ценный микроскопический метод диагностики. Для приготовления влагалищного мазка, окрашенного по Граму, отделяемое из влагалища наносят на предметное стекло, дают материалу высохнуть на воздухе, окрашивают в лаборатории и проверяют на наличие бактерий под иммерсионным объективом.

Большинство лабораторий использует объективную диагностическую схему, которая определяет количество морфотипов *Lactobacillus* и патогенных бактерий, в результате получают шкалу, которая применяется для определения наличия инфекции. Наиболее часто используемой системой

является шкала Nugent [31]. Критерием БВ считается 7 и более баллов. Оценка от 4 до 6 баллов рассматривается как показатель промежуточного типа микробиоценоза, а от 0 до 3 – показатель нормального микробиоценоза влагалища.

### Скрининг и лечение

Влагалищные выделения – распространенное явление во время беременности, которое может быть физиологичным.

Женщинам с персистирующими и беспокоящими выделениями рекомендуется проведение скрининга на инфекции нижних половых путей (вагинальных и цервикальных). В случае подтверждения БВ показано лечение. В большинстве международных рекомендаций по инфекциям, передаваемым половым путем, рекомендуется использовать либо метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней, либо клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней [32].

Тератогенный и мутагенный эффекты метронидазола не подтверждены, он считается безопасным для использования во время беременности [3, 8].

Хотя показатели эффективности у местной и пероральной терапии одинаковы, местные препараты не рекомендуются беременным женщинам из-за отсутствия доказательств их эффективности по предотвращению преждевременных родов. Повторное исследование следует выполнять через 1 мес после проведенной терапии для подтверждения достигнутого излечения [33]. Данные схемы лечения показывают относительно умеренную эффективность с высокими показателями рецидива у некоторых женщин.

Наличие БВ рассматривается как фактор риска неблагоприятных акушерских исходов, таких как преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, спонтанный аборт, хориоамнионит, и послеродовых инфекций, таких как эндометрит и инфекционные осложнения в области послеоперационной раны после кесарева сечения [3–5, 7, 8, 10]. Несмотря на доказанную взаимосвязь, по данным многоцентровых исследований с участием женщин с низким риском развития неблагоприятных акушерских исходов скрининг и лечение БВ не продемонстрировали эффективность в отношении снижения частоты преждевременных родов. Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям опубликовала в 2001 г. сообщение с выводом о недостаточности достоверных доказательств для рекомендаций за или против рутинного скрининга женщин с высоким риском преждевременных родов с целью выявления БВ и выступающее против скрининга беременных женщин со средней степенью риска и отсутствием симптомов [34]. Канадское руководство по инфекциям, передаваемым половым путем, не рекомендует проводить скрининг или лечение БВ у женщин без симптомов или с низким риском осложнений, но утверждает, что есть доказательства в поддержку проведения скрининга и лечения БВ при сроке 12–16 нед гестации у беременных женщин с высоким риском осложнений [33, 35–37].

### Влияние терапии на частоту клинического излечения у беременных женщин

Поскольку критерий излеченности широко варьирует среди опубликованных исследований по лечению БВ, наблюдается большой разброс в показателях эффективности лечения. Также исследования естественного течения данного заболевания показали, что при более длительном наблюдении БВ постепенно рецидивирует как у беременных, так и небеременных женщин, а показатель числа вылеченных больных зависит от сроков дальнейшего наблюдения и проведения последующих оценок [17, 24, 38, 39].

В исследованиях пероральной терапии БВ показатель излечения неизменно превышает 70%. J. Nauth и соавт. [40] показали, что излечение БВ достигнуто у 70% женщин через 2–4 нед после пероральной терапии метронидазолом и эритромицином. H. McDonald и соавт. [41] обнаружили, что число вылеченных больных спустя 4 нед после двух 2-дневных курсов метронидазола по 400 мг 2 раза в день составило 76%. J. Sarey и соавт. [42] продемонстрировали норма-

лизацию микрофлоры влагалища на мазках, окрашенных по Граму, у 78% женщин после перорального приема 2 доз метронидазола по 2 г. M. Klebanoff и соавт. [31] сообщили, что у 78% пациенток достигалось излечение после перорального приема 2 доз метронидазола по 2 г. В исследованиях с использованием пероральной формы клиндамицина J. McGregor и соавт. [38] опубликовали данные об излечении у 92,5% через 2–4 нед после проведенной терапии. A. Ugwumadu и соавт. обнаружили, что пероральный прием клиндамицина 300 мг 2 раза в день в течение 5 дней приводил к излечению в 90% случаев [43].

В дополнение к исследованиям по пероральной терапии описано много исследований с использованием вагинальных (местных) препаратов, чаще всего клиндамицином кремом вагинальным, с показателями излечения от 33 до 86%. В рандомизированных контролируемых исследованиях клиндамицина крема вагинального и плацебо M. Joesef и соавт. [44] показали, что излечение среди 340 беременных женщин через 2 нед после лечения наблюдалось у 85,5%. M. Kekki и соавт. [45] продемонстрировали нормализацию вагинальной микрофлоры у 66% из 187 пациенток спустя 1 нед после лечения. M. Kurkinen-Räty и соавт. [46] сообщили об излечении 33% среди 51 женщины через 2 нед после лечения. R. Lamont и соавт. [47] обнаружили разброс показателей эффективности лечения (от 71 до 78%), используя несколько разных критериев излеченности у более 200 беременных женщин через 3 и 6 нед после терапии. Исследование J. McGregor и соавт. ясно продемонстрировало, что излечение зависит от сроков наблюдения, при этом показатель эффективности лечения на 1-й неделе составил 90%, но через 4 нед снизился до 60–70% [38].

Очень мало исследований, сравнивающих пероральное и местное лечение. В исследовании M. Yudin и соавт. [48] беременные женщины с БВ были рандомизированы для перорального приема метронидазола 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней либо для использования вагинального метронидазола геля в течение 5 дней. Результаты продемонстрировали, что через 4 нед после лечения показатели излечения превысили 70% и были одинаковы как в случае пероральной терапии, так и вагинальной.

### **Влияние лечения БВ на акушерские осложнения**

Многочисленные исследования изучают, может ли лечение БВ во время беременности повлиять на частоту развития неблагоприятных акушерских исходов, в особенности преждевременных родов. Несмотря на стойкую взаимосвязь между БВ и преждевременными родами, результаты этих клинических исследований противоречивы. Причина отсутствия ясности в литературе может заключаться в том, что в исследованиях использовались смешанные популяции (женщины как с низким, так и с высоким риском преждевременных родов) и различные методы лечения (системная и местная терапия). Кроме того, определения БВ и критерии излечения не очень точны.

### **Женщины с низким риском преждевременных родов**

По данным исследований, включавших женщин из основной популяции с низким риском преждевременных родов (с фоновым популяционным риском), скрининг и лечение БВ не несут какой-либо пользы. J. McGregor и соавт. рандомизировали женщин с БВ и сроком гестации от 16 до 27 нед на 2 группы, одной из которых назначался вагинальный крем клиндамицин, другой – плацебо. Существенных различий в частоте неблагоприятных исходов, таких как преждевременные роды или низкая масса тела детей при рождении, у исследуемых групп не было выявлено, несмотря на адекватное лечение и восстановление нормального микробиоценоза влагалища [38]. Аналогично M. Joesef и соавт. не обнаружили различия в частоте преждевременных родов между женщинами с БВ при сроках беременности от 14 до 26 нед, рандомизированных для местной терапии клиндамицином и плацебо-группой [44]. Исследование, проведен-

ное в Финляндии, не выявило различия в показателях преждевременных родов или послеродовых инфекций среди женщин, включенных в исследование на 12-й неделе беременности и получавших интравагинально клиндамицин или плацебо [46], и итальянская группа не обнаружила различия в частоте преждевременных родов, недоношенности при рождении или родов детьми с низкой массой тела у женщин, включенных в исследование на 4–25-й неделях беременности, рандомизированных для получения местной терапии клиндамицином или плацебо [49]. Клинические исследования пероральной терапии у женщин с низким риском преждевременных родов показали похожие результаты. В 2 исследованиях с большой выборкой участниц H. McDonald и соавт. [41] не выявили различия в количестве преждевременных родов у 879 женщин, рандомизированных для перорального приема метронидазола или плацебо на 24 и 29-й неделях беременности, а J. Carey и соавт. [42] сообщили об отсутствии различия в количестве преждевременных родов, родов маловесными детьми или преждевременных разрывов плодных оболочек среди 1953 женщин со сроком беременности от 8 до 22 нед, принимавших перорально метронидазол или плацебо.

### **Женщины с высоким риском преждевременных родов**

Хотя исследования с участием женщин с низким риском преждевременных родов не продемонстрировали преимущества лечения БВ во время беременности по отношению к осложнениям беременности, исследования, в которых участвуют женщины с повышенным риском преждевременных родов, показали более многообещающие результаты. W. Morales и соавт. опубликовали результаты по когорте из 80 женщин со сроком беременности от 13 до 20 нед с БВ и преждевременными родами в анамнезе. Женщины были рандомизированы на группы, одной из которых назначили метронидазол перорально, другой – плацебо [50]. В группе, получавшей метронидазол, отмечалось значимое снижение случаев госпитализации с преждевременными родами, рождением детей с низкой массой тела, преждевременным разрывом плодных оболочек по сравнению с таковыми в плацебо-группе. J. Nauth и соавт. [15] показали, что у женщин с БВ и либо преждевременными родами в анамнезе, либо низкой массой тела до беременности, которые были пролечены перорально метронидазолом или эритромицином, частота преждевременных родов ниже, чем у тех, кто получал плацебо.

В исследования H. McDonald и соавт. [41] и J. Carey и соавт. [42], описанные выше, были включены 2 группы женщин: группа со средним риском преждевременных родов и группа с высоким риском из-за наличия преждевременных родов в анамнезе. Как уже упомянуто, женщины с низким риском не получают пользы от лечения. По результатам исследования J. Carey и соавт. не выявлено пользы от лечения для группы женщин как с низким риском, так и с высоким [42]. Однако в исследовании H. McDonald и соавт. среди подгруппы женщин с преждевременными родами в анамнезе, принимающей перорально метронидазол, количество преждевременных родов уменьшилось приблизительно на 50% [41]. В Кокрановском обзоре 15 лекарственных исследований, включающих 5888 женщин, отмечалось статистически значимое уменьшение частоты преждевременных разрывов плодных оболочек и родов маловесным плодом, но не было эффекта на частоту преждевременных родов [32]. Однако в аналогичном (похожем) обзоре риск преждевременных родов статистически значимо снизился по данным 5 исследований, включавших 2387 женщин, привлеченных при сроке беременности до 20 нед гестации [32]. В итоге метаанализ 14 рандомизированных контролируемых исследований по лечению БВ беременных не обнаружил снижения риска преждевременных родов и каких-либо других неблагоприятных исходов как для всей популяции, так и для подгрупп, получавших антибиотики [51].

В отличие от этих обнадеживающих результатов небольшое количество исследований показало, что лечение мет-

ронидазолом может в действительности увеличить частоту преждевременных родов.

A. Shennan и соавт. сообщили о значительно большем количестве преждевременных родов у женщин с положительным тестом на эмбриональный фибронектин, рандомизированных для терапии метронидазолом, чем у тех, кто получал плацебо [9]. Однако только у малой части женщин был БВ. Метаанализ клинических исследований по профилактике преждевременных родов показал, что у женщин, получающих метронидазол в середине срока беременности, преждевременные роды случаются чаще, чем у тех, кто получает плацебо [31].

### Способ применения лекарств в терапии БВ и профилактика преждевременных родов

Хотя схемы вагинальной терапии показаны эффективными в эрадикации БВ во время беременности, они неэффективны в профилактике преждевременных родов [32, 38, 44–46, 49, 52].

Одно опубликованное исключение – это исследование R. Lamont и соавт., которое продемонстрировало статистически значимое снижение преждевременных родов (4% против 10%) у женщин, применявших на сроках 13–20 нед гестации вагинальный клиндамицин крем по сравнению с применявшими плацебо [53]. Как отмечалось, некоторые клинические исследования пероральной терапии показали успешные данные по снижению частоты преждевременных родов у женщин, получавших лечение БВ, но только у тех, у кого были преждевременные роды в анамнезе [32, 40, 41, 50]. Метаанализ, исследующий проблему перорального или вагинального (местного) лечения у женщин с низким риском по сравнению с женщинами с высоким риском, не обнаружил значимого снижения преждевременных родов при лечении всех женщин с предыдущими преждевременными родами или женщин с низким риском преждевременных родов [54].

Однако в подгруппе женщин, которые имели в прошлом преждевременные роды и как минимум 7 дней получали пероральную терапию, отмечалось весьма значительное снижение доли повторных преждевременных родов. В группе женщин, получающих вагинальную терапию, не было положительного эффекта. Аналогичным образом в Кокрановском обзоре не выявлено влияния вагинальных (местных) антибиотиков на преждевременные роды [32]. До сих пор неясно, почему вагинальное лечение не может предложить такой же пользы для предотвращения преждевременных родов, как системная терапия, хотя некоторые авторы полагают, что системное лечение вызывает полную эрадикацию вагинозассоциированных бактерий из нижних и верхних половых путей, тем самым предотвращая преждевременные роды [38, 45].

### Заключение

В настоящее время нет консенсуса относительно того, следует ли проводить скрининг или лечить БВ у всех беременных женщин, чтобы предотвратить неблагоприятные исходы, такие как преждевременные роды:

1. Беременным женщинам с симптомами БВ рекомендуется проводить обследование и лечение для устранения симптомов. Диагностические критерии одинаковы для беременных и небеременных женщин (I-A).
2. Лечение пероральными или местными антибиотиками приемлемо для достижения выздоровления (излечения) у беременных женщин с симптоматическим течением БВ и низким риском неблагоприятных акушерских исходов (I-A).
3. Женщины без симптомов БВ и женщины без идентифицированных факторов риска преждевременных родов не должны подвергаться рутинному скринингу и лечению БВ (I-B).
4. Женщины с повышенным риском преждевременных родов могут извлечь пользу из рутинного скрининга и лечения БВ (I-B).
5. В качестве лечения для профилактики неблагоприятных акушерских исходов следует назначать метронидазол

500 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней или клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней. Местная (вагинальная) терапия не рекомендуется для таких показаний (I-B).

6. Обследование следует повторить через 1 мес после терапии для подтверждения достигнутого излечения (III-L).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Литература/References

1. Fleury FJ. Adult vaginitis. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 24: 407e38
2. Rein MF, Holmes KK. Non-specific vaginitis, vulvovaginal candidiasis, and trichomoniasis: clinical features, diagnosis and management. *Curr Clin Top Infect Dis* 1983; 4: 281e315.
3. Gravett MG, Hammel D, Eschenbach DA et al. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 229e37.
4. Hillier SL, Martius J, Krohn MA et al. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319: 972e8.
5. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA et al.; for the Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737e42.
6. Korn AP, Bolan G, Padian N et al. Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 387e90.
7. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 139e47.
8. Minkoff H, Brunebaum AN, Schwartz RH et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 965e72.
9. Shennan A, Crawshaw S, Briley A et al. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS trial. *BJOG* 2006; 113: 65e74.
10. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for postcesarean endometritis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 52e8.
11. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA et al. Lower genital tract infection and endometritis: Insight in to subclinical pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 456e63.
12. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM et al.; Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003; 169: 207e8.
13. Eschenbach DA. Bacterial vaginosis: Emphasis on upper genital tract complications. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16: 593e610
14. Spiegel CA, Amsel R, Eschenbach D et al. Anaerobic bacteria in non-specific vaginitis. *N Engl J Med* 1980; 303: 601e7.
15. Hill GB, Eschenbach DA, Holmes KK. Bacteriology of the vagina. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1985; 86: 23e39.
16. Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 455e9.
17. Bump RC, Zuspan FP, Buesching WJ 3rd et al. The prevalence, six-month persistence, and predictive values of laboratory indicators of bacterial vaginosis (nonspecific vaginitis) in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 917e24.
18. Hill LH, Ruperalia H, Embil JA. Nonspecific vaginitis and other genital infections in three clinic populations. *Sex Transm Dis* 1983; 10: 114e8.
19. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA et al. Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14e22.
20. Embree J, Caliendo JJ, McCormack WM. Nonspecific vaginitis among women attending a sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis* 1984; 11: 81e4.
21. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C et al. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 819e28.
22. Paavonen J, Heinonen PK, Aine R et al. Prevalence of nonspecific vaginitis and other cervicovaginal infections during the third trimester of pregnancy. *Sex Transm Dis* 1986; 13: 5e8.

23. Kurki T, Sivonen A, Renkonen O-V et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 173e7.
24. Platz-Christensen JJ, Pernevi P, Hagmar B et al. A longitudinal follow-up of bacterial vaginosis during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 99e102.
25. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1231e5.
26. Wenman WM, Tataryn IV, Joffres MR et al. Demographic, clinical and microbiological characteristics of maternity patients: a Canadian clinical cohort study. *Can J Infect Dis* 2002; 13: 311e8.
27. Goldenberg R, Klebanoff M, Nugent R et al.; for the Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1618e21.
28. Jonsson M, Karlsson R, Rylander E et al. The associations between risk behavior and reported history of sexually transmitted diseases, among young women: a population based study. *Int J STD AIDS* 1997; 8: 501e5.
29. Bump R, Buesching WB 3rd. Bacterial vaginosis in virginal and sexually active adolescent females: evidence against exclusive sexual transmission. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 935e9.
30. Hawes SE, Hillier SL, Benedetti J et al. Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections. *J Infect Dis* 1996; 174: 1058e63.
31. Klebanoff MA, Hauth JC, MacPherson CA et al. Time course of the regression of asymptomatic bacterial vaginosis in pregnancy with and without treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 363e70.
32. McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J et al. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000262.
33. Sarwal S. Vaginal discharge (bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis). In: *Canadian guidelines on sexually transmitted infections. 2006 edition. Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2006; p. 106e21.*
34. Guise JM, Mahon SM, Aickin M et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *Am J Prev Med* 2001; 20 (Suppl. 3): 62e72.
35. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 525e9.
36. Caro-Paton T, Carvajal A, Martín de Diego I et al. Is metronidazole teratogenic: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 179e82.
37. Van Schalkwyk J, Money DM. Pregnancy. In: *Canadian guidelines on sexually transmitted infections. 2006 edition. Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2006; p. 273e91.*
38. McGregor JA, French JI, Jones W et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1048e60.
39. McGregor JA, French JI, Parker R et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: Results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 157e67.
40. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732e6.
41. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R et al. Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral metronidazole treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 343e8.
42. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 534e40.
43. Ugwumadu A, Reid F, Hay P et al. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 114e9.
44. Joeseff MR, Hillier SL, Wiknjosastro G et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: Effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1527e31.
45. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartur infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 643e8.
46. Kurkinen-Räty M, Vuopala S, Koskela M et al. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. *BJOG* 2000; 107: 1427e32.
47. Lamont RF, Jones BM, Mandal D et al. The efficacy of vaginal clindamycin for the treatment of abnormal genital tract flora in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11: 181e9.
48. Yudin MH, Landers DV, Meyn L et al. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 527e34.
49. Guaschino S, Ricci E, Franchi M et al. Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent preterm delivery: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 149e52.
50. Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebocontrolled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 345e7.
51. Okun N, Gronau KA, Hannah ME. Antibiotics for bacterial vaginosis or trichomonas vaginalis in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 857e68.
52. Vermeulen G, Bruinse H. Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: A randomized placebo controlled double blind trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 652e7.
53. Lamont RF, Duncan SLB, Mandal D et al. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 516e22.
54. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 752e8.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Карапетян Тамара Эдуардовна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. акушерского отделения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: t\_karapetyan@oparina4.ru

**Ломова Наталья Анатольевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. акушерского отделения ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n\_lomova@oparina4.ru

**Юсубова Валерия Рамизовна** – клин. ординатор ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова»

**Гвенетадзе Шота Габриелович** – клин. ординатор, ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова»

**Tamara E. Karapetyan** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: t\_karapetyan@oparina4.ru

**Natalya A. Lomova** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n\_lomova@oparina4.ru

**Valeria R. Yusubova** – Clinical Resident, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

**Shota G. Gvenetadze** – Clinical Resident, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019

# Воспалительные заболевания органов малого таза

Т.Н. Бебнева<sup>✉1,2</sup>, К.Ф. Дамиров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉bebn@mail.ru

## Аннотация

Термин «воспалительные заболевания органов малого таза» (ВЗОМТ) объединяет весь спектр воспалительных процессов в области верхнего (выше внутреннего зева) отдела репродуктивного тракта у женщин. В структуре гинекологической заболеваемости ВЗОМТ занимают первое место – 60–65% амбулаторных больных и более 30% стационарных. Установить точную частоту и распространенность, а также диагностировать ВЗОМТ трудно в связи с частым отсутствием симптомов и разнообразием клинической картины. Проблемы лечения и реабилитации пациенток с ВЗОМТ остаются актуальными, так как рецидивы и хронизация воспалительных процессов значительно ухудшают прогноз в отношении репродуктивной функции, что является важной социальной и экономической проблемой.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие, трихомонады, антибиотики, рокситромицин.

**Для цитирования:** Бебнева Т.Н., Дамиров К.Ф. Воспалительные заболевания органов малого таза. Гинекология. 2019; 21 (5): 39–44. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190743

Review

## Pelvic inflammatory disease

Tamara N. Bebneva<sup>✉1,2</sup>, Kemer F. Damirov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

✉bebn@mail.ru

## Annotation

The term "pelvic inflammatory disease" (PID) referred to an entire spectrum of inflammatory processes in the upper (above the internal os) part of female reproductive system. PID take the leading position in the structure of gynecological morbidity: 0–65% of outpatients and more than 30% of inpatients. It is difficult to determine the exact rate and prevalence of PID, as well as to diagnose PID because they often are asymptomatic or have divers clinical manifestations. The issues of treatment and rehabilitation of patients with PID are still relevant, since cases of relapse and chronic inflammatory processes significantly worsen the prognosis for reproductive function, which is an important social and economic problem.

**Key words:** pelvic inflammatory diseases, infertility, Trichomonas, antibiotics, roxithromycin.

**For citation:** Bebneva T.N., Damirov K.F. Pelvic inflammatory disease. Gynecology. 2019; 21 (5): 39–44. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190743

Термин «воспалительные заболевания органов малого таза» (ВЗОМТ) относится ко всем разновидностям воспалительных заболеваний в области верхнего (выше внутреннего зева цервикального канала) генитального тракта у женщин. ВЗОМТ могут быть представлены как в виде отдельных форм (эндометрит, сальпингит, оофорит, сальпингоофорит, tuboовариальный абсцесс, перитонит тазовой брюшины, параметрит), так и в виде любых их комбинаций. В структуре гинекологической заболеваемости ВЗОМТ занимают основное место – около 65% амбулаторных больных и более 30% стационарных. Определение эпидемиологии, т.е. частоты и распространенности, а также диагностика ВЗОМТ трудны в связи с частым отсутствием симптомов и разнообразием клинической картины [1–3].

Согласно мнению ряда авторов, у женщин с ВЗОМТ в анамнезе выше риск развития атеросклероза, диабета, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний, эндометриоза, колоректальных новообразований [4]. В 2016 г. ученые из Дании опубликовали результаты масштабного популяционного исследования с участием 1 318 925 женщин. В ходе исследования данных медицинских карт пациенток, родившихся в 1940–1970 гг., был получен весьма тревожный результат – ВЗОМТ увеличивали риск серьезных опухолей яичников на 85% (относительный риск 1,85; 95% доверительный интервал 1,52–2,24) [5].

ВЗОМТ являются полимикробными инфекциями, так как детерминируются различными инфекционными возбудителями, степень вирулентности которых является одним из важных факторов, оказывающих влияние на распространенность воспалительного процесса в полости малого таза. Современная медицинская наука на сегодняшний день определила более 2500 видов инфекций. Ввиду их большой

распространенности женщина может заболеть любой инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП).

Наиболее распространенными возбудителями ВЗОМТ в современном обществе остаются *Neisseria gonorrhoeae* и *Chlamydia trachomatis*. Однако ряд исследователей сходятся во мнении, что частота случаев воспалительных заболеваний, связанных с гонококковой инфекцией, имеет тенденцию к снижению, в то время как частота негонококковых случаев заболевания продолжает неуклонно расти [4, 6].

ВЗОМТ могут быть детерминированы микроорганизмами нормального влагалищного биоценоза – анаэробами (*Mobiluncus* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp. и т.д.), *Gardnerella vaginalis*, грамотрицательными энтеробактериями и *Streptococcus agalacticae*. Последние данные утверждают, что этиологическими факторами при ВЗОМТ также могут выступать *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* [7].

При бактериологическом исследовании у пациенток с ВЗОМТ могут быть выделены следующие возбудители: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *G. vaginalis*, *Haemophilus influenzae* и другие грамотрицательные бактерии, *S. agalacticae*, *M. hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum*. Важным этиологическим звеном в патогенезе ВЗОМТ могут быть факультативная и облигатная анаэробная микрофлора бактериального вагиноза (при резком снижении концентрации лакто- и бифидобактерий) и другие грамположительные и грамотрицательные анаэробные и аэробные бактерии. Большинство исследователей сходятся во мнении, что ведущими детерминантами ВЗОМТ после основных инфекционных агентов в виде ИППП являются комбинации неспорообразующих грамотрицательных (фузобактерии, превотеллы и бактероиды) и грамположительных анаэробных микроорганизмов (кlostридии, пептострептококки), аэробной грамотрицательной (энте-

| Диагностические критерии ВЗОМТ<br>Diagnostic criteria for pelvic inflammatory diseases |  |   |
|--|--|---|
| Минимальные  | Дополнительные   | Определяющие  |
| Болезненность при пальпации  | Температура выше 38°C  | Ультразвуковое и бимануальное подтверждение tuboовариальных образований |
| Болезненность в области придатков  | Лейкоцитоз более 10 000 в мм <sup>3</sup> , ↑СОЭ и С-реактивного белка | Лапароскопическая картина ВЗОМТ   |
| Болезненные тракции шейки матки  | Патологические выделения из влагалища и шейки матки                    | -   |
| Диспареуния  | Лабораторное подтверждение цервикальной инфекции                       | -   |
| Аномальные вагинальные кровотечения  | -  | -   |

робактерии, протей, кишечная палочка, клебсиелла) и несколько реже грамположительной (стафилококк, стрептококк, энтерококк) микрофлоры [8].

Аэробные и анаэробные бактерии, хламидии и микоплазмы обладают важной патогенетической способностью прикрепляться к разным частям сперматозоидов. Сперматозоиды имеют первостепенное значение в передаче гонококковой инфекции. На данный момент установлена способность прикрепления к различным участкам одного сперматозоида до 40 гонококков [4, 6, 9, 10]. Концентрация кишечной палочки в 1 мл эякулята может достигать до 100 тыс. бактерий. Таким образом, установлено, что сперма мужчин может содержать большое число аэробных и анаэробных возбудителей. Содержание бактерий в эякуляте прямо пропорционально фертильности и половой активности мужчины. У половых партнеров пациентов с диагнозом «азоспермия» частота случаев ВЗОМТ достоверно меньше, чем у женщин, имеющих половые контакты со здоровыми фертильными мужчинами.

Хламидии так же, как гонококки, прикрепляются к разным частям сперматозоида, следовательно, чем выше их (хламидий) количество, тем больше инфицированных сперматозоидов в эякуляте. Кишечная палочка прикрепляется к клеточной оболочке трихомонады с помощью гликопротеиновых нитей [4, 9–12].

Механизм прикрепления микробных агентов к сперматозоидам обусловлен тем, что клеточная стенка сперматозоидов обладает отрицательным зарядом, что может служить своеобразным рецептором для возбудителей. Последние, в свою очередь, прикрепившись к сперматозоидам, легко достигают верхних отделов репродуктивного тракта – матки, маточных труб, брюшной полости. О способности трихомонад переносить инфекции было известно еще в 1950-х годах, когда трихомонады были выделены из жидкости позадиоматочного пространства. На ключевую роль трихомонад как переносчиков микробных агентов указывает тот факт, что выделить их изолированно от других микроорганизмов невозможно [4, 12, 13].

Помимо активного транспорта микробных возбудителей в верхние отделы репродуктивного тракта описан также пассивный путь распространения инфекции, при этом перенос микроорганизмов происходит благодаря сократительной активности матки, фаллопиевых труб, отрицательного давления в брюшной полости в результате дыхательных движений диафрагмы [4, 11].

Следует отметить, что воспаление придатков матки может быть осложнением первичного инфицирования брюшины при холецистите, панкреатите, пиелонефрите и не связано с ИППП [4, 11, 13].

#### Факторы риска:

- возраст (в подростковом периоде риск развития ВЗОМТ значительно выше ввиду более чувствительного переходного эпителия шейки матки);
- сексуальная активность (беспорядочная половая жизнь – многочисленные половые партнеры при отсутствии постоянной барьерной контрацепции);
- инвазивные вмешательства (хирургическое лечение шейки матки, например конизация, электрокоагуляция и пр.; дилатация; выскабливания; аборт; разрывы в родах);

- внутриматочные контрацептивы (у женщин с установленным внутриматочным контрацептивом риск достоверно выше, однако патогенез этого фактора риска до конца не изучен);
- бактериальный вагиноз;
- социально-экономические факторы [14].

**Классификация ВЗОМТ**, как правило, рассматривается по нескольким критериям (этиология, клиническое течение, локализация). По форме **клинического течения** выделяют острые, подострые и хронические воспалительные заболевания, а также носительство [6, 13, 15].

Практическое значение для врача, согласно мнению ряда авторов, имеет **классификация острого сальпингоофорита**, которая характеризует последовательность звеньев единой патогенетической цепи воспалительных заболеваний:

I. Острый эндометрит и сальпингит при отсутствии признаков пельвиоперитонита.

II. Острый эндометрит и сальпингит с признаками раздражения брюшины малого таза.

III. Острый сальпингоофорит с вовлечением в воспалительный процесс маточных труб и развитием tuboовариального образования.

IV. Перфорация (разрыв) tuboовариального образования [16, 17].

#### По локализации:

- наружные половые органы;
- внутренние половые органы;
- околоматочное пространство;
- генерализованная инфекция.

**Диагностика ВЗОМТ** часто представляет для практикующего гинеколога определенные сложности, связанные с большим разнообразием клинических форм со схожей симптоматикой. В последние годы исследователи во всем мире отмечают значительные изменения в клиническом течении воспалительных заболеваний полового тракта. Часто отсутствие ярко выраженных клинических проявлений и значимое ухудшение общего состояния пациентки создают дополнительные трудности в своевременной диагностике острой стадии воспалительного заболевания. В последнее время стертое или прогредиентное течение сальпингита и/или оофорита отмечается в 25,7% случаев. Необходимой составляющей диагностики ВЗОМТ является обследование пациентки на ИППП. Для верификации *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* в настоящее время предпочтительно применять культуральную диагностику и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые включены в Федеральные клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных с ИППП [6].

С целью идентификации *C. trachomatis*, *M. genitalium*, герпес-вирусной инфекции и вируса папилломы человека целесообразно применять методы амплификации нуклеиновых кислот, прежде всего – ПЦР.

ПЦР дает возможность определить генотип ряда возбудителей (например, вирус папилломы человека высокого онкогенного типа), необходимыми практикующему врачу при определении лечебной тактики и прогноза.

Существуют определенные критерии постановки диагноза. Большинство исследователей единогласно выделяют несколько наиболее важных диагностических критериев ВЗОМТ (см. таблицу) [6, 12, 18, 19].

| Спектр воздействия антибиотиков с учетом распространенной резистентности возбудителей.<br>The spectrum of antibiotic effects, given the common resistance of pathogens. |  |   |           |                               |
|---|--|---|-----------|-------------------------------|
| Анаэробы  | <i>Staphylococcus</i> spp.<br>и другие грамположительные | <i>Escherichia coli</i><br>и другие грамотрицательные | Гонококки | Хламидии                      |
| ↓<br>Метронидазол   | ↓<br>Макролиды<br>Амоксициллины                          | ↓<br>Гентамицин                                       |           | ↓<br>Доксициклин<br>Макролиды |
| Клиндамицин/линкомицин  |  |   |           |                               |
|   | Цефалоспорины III поколения                              |   |           |                               |
|   |  | Фторхинолоны  |           |                               |
| Амоксициллин/клавуланат (ингибиторозащищенные пенициллины)  |  |   |           |                               |

Сложность при дифференциальной диагностике может представлять болевой синдром при хронических формах ВЗОМТ, который необходимо отличать от болей вследствие:

- эндометриоза, синдрома Аллена–Мастерса;
- заболеваний желудочно-кишечного тракта (колиты, дивертикулиты, опухоли);
- патологических состояний органов нервной (радикулит, остеохондроз) и мочевыделительной системы;
- травм позвоночника;
- опущения органов брюшной полости и пр. [4, 6, 13, 15].

Объем лечебной тактики у пациенток с диагностированными ВЗОМТ подразумевает применение как оперативных, так и консервативных методов в зависимости от клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментальных исследований [6, 13, 15, 18–20].

Лечение основной части пациенток с ВЗОМТ рекомендуется начать амбулаторно, так как практически у 60% женщин отмечается субклиническое течение заболевания, у 36% – легкое или среднетяжелое. При этом 4% женщин с тяжелым течением воспалительного процесса, наряду с впервые возникшим сальпингоофоритом, нуждаются в госпитализации.

Согласно общим рекомендациям Европейского руководства по лечению воспалительных заболеваний органов малого таза (2012 г.) и ведущей авторитетной организации – Центров контроля и профилактики заболеваний США – CDC (2015 г.) стационарное лечение показано в тех случаях, когда ВЗОМТ протекают на фоне беременности, а также при отягощенных состояниях, требующих незамедлительного оперативного вмешательства [21, 22].

Терапевтическая стратегия должна быть нацелена в первую очередь на купирование клинических проявлений, элиминацию инфекционного возбудителя и снижение рисков возможных отдаленных осложнений, которые развиваются практически у 1/4 пациенток. С 2010 г. рекомендовано всем пациенткам с диагностированными ВЗОМТ проходить скрининг на ВИЧ-инфекцию. При диагностированной ИППП как причине воспалительных процессов необходимо повторное контрольное исследование на инфекцию через 3–6 мес после завершения курса лечения, особенно учитывая высокий риск реинфицирования, в частности от нелеченого полового партнера [12, 23, 24].

При подборе антибиотиков практикующему гинекологу важно помнить о комбинированном характере инфекции репродуктивной системы и о том, что зачастую определить точный этиологический состав возбудителей не представляется возможным.

При смешанной инфекции практически во всех случаях участвуют анаэробы, грамположительные и грамотрицательные аэробы. Триггером воспалительных заболеваний могут служить гонококки или хламидии, передаваемые половым путем, но никогда не встречающиеся в очаге инфекции без сопутствующей условно-патогенной флоры [14].

Даже при наличии результатов бактериологического и серологического исследований или ПЦР необходимо под-

ходить к лечению ВЗОМТ как к эмпирической терапии, направленной на перекрытие максимально широкого спектра инфекционных агентов, включая выявленных возбудителей. Всегда необходимо предполагать участие анаэробов в воспалительном процессе [6, 9, 12, 24, 25].

Таким образом, главная роль в лечении ВЗОМТ принадлежит антибиотикам и от рациональности их назначения зависит как клиническая эффективность терапии, так и вероятное развитие антибиотикорезистентности возбудителей к данным препаратам. Согласно международным и отечественным руководствам по лечению ВЗОМТ, составленным учеными США, стран Европы, а также специалистами Всемирной организации здравоохранения, при назначении антибиотиков врачу необходимо придерживаться ряда практических рекомендаций:

- Антимикробная терапия должна быть основана на понимании их полиэтиологичности и тесной связи с ИППП. С целью наибольшей эффективности лечения необходимо использовать периодически обновляющиеся данные о резистентности возбудителей и результаты контролируемых клинических исследований.
- При отсутствии возможности применить стандартные комбинации (недоступность, непереносимость, неэффективность) индивидуальный подбор антибиотиков рекомендуется проводить совместно с клиническим фармакологом и микробиологом.
- Лечение воспалительных заболеваний должно быть начато как можно раньше – при первых клинических проявлениях заболевания.
- Эмпирическая антибиотикотерапия при ВЗОМТ назначается не менее чем на 14 дней. Спектр воздействия препарата должен охватывать влияние на аэробную, анаэробную флору, внеклеточные и внутриклеточные микроорганизмы, а также простейшие.
- Первые результаты эмпирической антибиотикотерапии в условиях стационара необходимо оценивать спустя 72 ч с момента начала лечения. При отсутствии положительной динамики необходимо решать вопрос о смене антибиотиков (наряду с клиническим фармакологом) или тактике хирургического лечения.
- Пациентам с ВЗОМТ необходимо подписать письменное информирование о возможных осложнениях при данной нозологической форме.
- Информация для пациентов должна включать перечень следующих рекомендаций: избегать половых контактов без использования барьерных методов до полного излечения, а также излечения полового партнера; чем выраженнее клинические проявления, тем выше риск развития тяжелых осложнений, таких как невынашивание беременности и бесплодие.

Эффективность действия антибиотиков широкого спектра на возбудителей при ВЗОМТ представлена на рисунке [24–29].

Согласно рекомендациям CDC [7], тактика лечения ВЗОМТ должна обеспечивать эффективность по отноше-

нию к *N. gonorrhoeae* и *C. trachomatis*, а также грамотрицательным факультативным бактериям, анаэробам и стрептококкам. Как отмечалось ранее, количество случаев ВЗОМТ, детерминированных гонококковой инфекцией, становится меньше, в отличие от хламидия-ассоциированных.

Для практикующего гинеколога лечение хламидия-детерминированной инфекции может представить трудность в связи с частыми сопутствующими факторами:

- продолжительное латентное (скрытое) течение;
- патогенез длительной персистенции возбудителя остается неизученным;
- назначение различных противоречивых схем лечения антимикробными и иммуностимулирующими препаратами, часто без клинических оснований.

Последние годы лидирующими препаратами в борьбе против *C. trachomatis* являются тетрациклины и макролиды, среди них основное место занимает рокситромицин (Экспарокси®). Подобно всем другим макролидным антибиотикам рокситромицин (Экспарокси®) оказывает антимикробное воздействие механизмом соединения с 50S-субъединицей рибосомы бактериальной клетки и нарушает синтез белка. При этом установлено, что препарат характеризуется более высокими концентрациями в тканях и жидкостях организма, которые достигаются благодаря улучшенным параметрам его абсорбции и распределения.

По действию на *C. trachomatis* и *U. urealyticum* рокситромицин превосходит эритромицин, тетрациклин и доксициклин [30, 31].

Отдельные штаммы *Chlamydia psittaci* могут быть более чувствительны к рокситромицину, чем к эритромицину.

В отношении простейших рокситромицин (Экспарокси®) является одним из немногих макролидов, активных против *Toxoplasma gondii* и *Cryptosporidium* spp.

In vitro к препарату чувствительны: *C. trachomatis*, *C. psittaci*, *Neisseria meningitidis* (Meningococcus), *S. agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococcus), *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *U. urealyticum*, *Helicobacter pylori*, *Legionella pneumophila*, *G. vaginalis*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Moraxella catarrhalis* (Branhamella catarrhalis). Высокоактивен против *M. pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Вариабельную чувствительность in vitro проявили следующие бактерии: *Streptococcus pyogenes* (стрептококк группы А), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *H. influenzae*. Рокситромицин (Экспарокси®) обладает высокой эффективностью по отношению к анаэробным возбудителям: *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides urealyticus*, *Bacteroides oralis*; *Clostridium perfringens*; *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Eubacterium* spp.; *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia conorii*.

Рокситромицин так же, как и другие макролиды, способен изменять некоторые функции нейтрофилов. Показано, в частности, что он усиливает фагоцитоз и килинг золотистого стафилококка, ингибирует окислительный «взрыв» [32, 33].

Данные некоторых работ свидетельствуют о противовоспалительной активности рокситромицина, которая может быть связана с его антиоксидантным действием и способностью ингибировать выработку цитокинов (интерлейкина-3, -4, фактора некроза опухоли) [34, 35]. В условиях экспериментальных исследований показано, что по выраженности противовоспалительного эффекта он превосходит кларитромицин и азитромицин [36].

Учитывая широкий спектр инфекционных факторов развития ВЗОМТ, рекомендуется применение комплекса антибактериальных препаратов, перекрывающих как можно больше разновидностей возбудителей патогенной и условно-патогенной флоры.

Амбулаторный этап является первичным и ответственным звеном в наблюдении пациенток с хроническими и легкими формами ВЗОМТ, так как данная патология в значительной степени влияет на основные качественные показатели, к которым относятся перинатальная, материнская заболеваемость и смертность.

Помимо того, ВЗОМТ непосредственно влияет на возникновение бесплодия, внематочной беременности, привычного невынашивания, снижение овариального резерва после оперативного вмешательства, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения [24, 29, 37–39].

Для сохранения репродуктивного потенциала у пациенток с ВЗОМТ важным этапом является осуществление ряда реабилитационных мероприятий, включая проведение преграavidарной подготовки.

Проблемы лечения и реабилитации пациенток с ВЗОМТ остаются актуальными, поскольку случаи рецидивов и хронизации воспалительных процессов значительно ухудшают прогноз в отношении репродуктивной функции женщины, что является социальной и экономической проблемой [40].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

#### Литературные ссылки

1. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates. Geneva: WHO, 2010.
2. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR Recommend Rep 2015; 64 (3): 78–82.
3. European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. [http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID\\_Treatment\\_Guidelines-Europe2015v5.pdf](http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID_Treatment_Guidelines-Europe2015v5.pdf)
4. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания в гинекологии. М.: Литтерра, 2009. [Pestrikova T.Iu., Iurasov I.V., Iurasova E.A. Inflammatory diseases in gynecology. Moscow: Litterra, 2009 (in Russian).]
5. Rasmussen CB, Jensen A, Albieri V et al. Increased risk of borderline ovarian tumors in women with a history of pelvic inflammatory disease: A nationwide population-based cohort study. Gynecol Oncol 2016; 143 (2): 346–51.
6. Юрасов И.В. Современные аспекты тактики при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2015. [Iurasov I.V. Sovremennye aspekty taktiki pri vospalitel'nykh zabolovaniiah organov malogo taza u zhenshchin. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Volgograd, 2015 (in Russian).]
7. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections. Overview and Estimates. Geneva: WHO, 2001.
8. Хрянин А.А. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза – стратегия достижения длительной ремиссии и рациональный подход к терапии. Medicine (Almaty) 2017; 1 (175). [Khrianin A.A. Khronicheskie vospalitel'nye zabolovaniia organov malogo taza – strategii dostizheniia dlitel'noi remissii i ratsional'nyi podkhod k terapii. Medicine (Almaty) 2017; 1 (175) (in Russian).]
9. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Пер. с англ. под общей ред. В.Н.Приленской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. [Petersen E.E. Infections in obstetrics and gynecology. Ed. V.N. Prilepskaya. Moscow: MEDpress-inform, 2007 (in Russian).]
10. Ковальк В.П. Хламидийная инфекция в гинекологии: современные тренды патогенеза, диагностики и лечения. Гинекология. 2013; 15 (2): 42–7. [Kovalyk V.P. Chlamydial infection in gynecology: the modern trends of the pathogenesis of diagnosis and treatment. Gynecology 2013; 15 (2): 42–7 (in Russian).]
11. Инфекции, передающиеся половым путем. Клинические лекции. Под ред. В.Н.Приленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Sexually transmitted infections. Clinical lectures. Ed. V.N.Prilepskaya. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
12. Шуршаллина А.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: современная тактика терапии. Гинекология. 2011; 13 (5): 23–6. [Shurshalina A.V. Vospalitel'nye zabolovaniia organov malogo taza: sovremennaiia taktika terapii. Ginekologiya. 2011; 13 (5): 23–6 (in Russian).]

13. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.  
[Gynecology: national leadership. Ed. G.M.Savelieva, G.T.Suhikh, V.N.Serov et al. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)]
14. Нгуанин А.А., Решетников О.В. *Khlamidiinaya infektsiya: ot nauki k praktike [Chlamydia infection: from science to practice]*. Kiev: Publishing Ltd. Tetris-print, 2012; p. 180.
15. *Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство*. Под ред. И.С.Сидоровой, Т.В.Овсянниковой, И.О.Макарова. М.: МЕДпресс-информ, 2009.  
[Outpatient care in obstetrics and gynecology. A practical guide. Ed. I.S.Sidorova, T.V.Ovsyannikova, I.O.Makarova. Moscow: MEDpress-inform, 2009 (in Russian).]
16. *Озерская И.А. Эхография в гинекологии*. М.: Медика, 2005.  
[Ozerskaia I.A. Sonography in gynecology. Moscow: Medika, 2005 (in Russian).]
17. Буланов М.Н. *Ультразвуковая гинекология. Курс лекций в 3 т. Т. 3*. М.: Видар, 2011.  
[Bulanov M.N. Ultrasound Gynecology. Lecture course. V. 3. Moscow: Vidar, 2011 (in Russian).]
18. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В., Пустовалов Д.А. *Инфекции, передаваемые половым путем, и охрана репродуктивного здоровья женщин*. М., 2010.  
[Kuzmin V.N., Adamyan L.V., Pustovalov D.A. Sexually transmitted infections and women's reproductive health. Moscow, 2010 (in Russian).]
19. Jaiyeoba O, Jaiyeoba O, Lazenby G, Soper DE. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9 (1): 61–70.
20. Jaiyeoba O, Soper DE. A practical approach to the diagnosis of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011; 7 (5): 30–7.
21. Ross J, Judlin P, Jensen J et al. 2012 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS* 2014; 25 (1): 1–7.
22. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64 (RR-03): 1–137.
23. CDC. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, 2015.
24. *Женское здоровье. Руководство для врачей первичного звена*. Под ред. А.Конолли, А.Бриттон. Пер. с англ. под общ. ред. В.Н.Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2018.  
[Women Health. A guide for primary care physicians. Ed. A.Conolly, A.Britton. General ed. V.N.Prilepская. Moscow: MEDpress-inform, 2018 (in Russian).]
25. Гомберг М.А. Новые Европейские рекомендации по ведению больных с хламидийной инфекцией: основные положения. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2011; 5: 102–6.  
[Gomberg M.A. Novye Evropeiskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh s khlamidiinoi infektsiei: osnovnye polozheniia. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2011; 5: 102–6 (in Russian).]
26. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. *Медикаментозная терапия в практике врача акушера-гинеколога*. М.: Литтерра, 2011.  
[Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Drug therapy in the practice of an obstetrician-gynecologist. Moscow: Litterra, 2011 (in Russian).]
27. *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: европейские клинические рекомендации*. Под ред. С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальского, Т.В.Спичак. М.: Пре100 Принт, 2016.  
[Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: European clinical guidelines. Ed. S.V. Yakovleva, S.V. Sidorenko, V.V. Rafalsky, T.V. Spichak. Moscow: Pre100 Print, 2016 (in Russian).]
28. Козлов Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в акушерстве и гинекологии. *РМЖ*. 2014; 1: 79–82.  
[Kozlov R.S. Problema antibiotikorezistentnosti v akusherstve i ginekologii. RMZh. 2014; 1: 79–82 (in Russian).]
29. Chen PC, Tseng TC, Hsieh JY, Lin HW. Association between stroke and patients with pelvic inflammatory disease. *Stroke* 2011; 42: 2074–6.
30. Samra Z, Rosenberg S, Kaufman L. Antibiotic susceptibility of *Ureaplasma urealyticum*. In: *The 2nd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Venice, 1994.
31. Samra Z, Rosenberg S, Luzon A. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996.
32. Labro MT, Babin-Chevaye C. Synergistic interaction of josamycin with human neutrophils bactericidal function in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 731–40.
33. Labro MT, Abdelghaffar H, Bryskier A. L-cladinose is involved in the antioxidant and degranulating effect of erythromycin A-derived macrolides. In: *The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. New Orleans, 1996.
34. Labro MT, El Benna J, Abdelghaffar H. Modulation of human polymorphonuclear neutrophil function by macrolides: preliminary data concerning dirithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl. C): 51–64.
35. Konno S, Asano K, Kurokawa M et al. Antiasthmatic activity of a macrolide antibiotic: analysis of possible mechanisms in vitro and in vivo. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1994; 105: 308–16.
36. Scaglione F, Rossini G. Comparative antiinflammatory effect of roxithromycin, azithromycin and clarithromycin. In: *The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins*. Lisbon, 1996.
37. Herzog SA, Heijne JC et al. Describing the progression from *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* to pelvic inflammatory disease: systematic review of mathematical modeling studies. *Althaus Sex Transm Dis* 2012; 39 (8): 628–37.
38. Soper DE. Pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (6): 1459–60.
39. Shih TY, Gaydos CA, Rothman RE. Poor Provider Adherence to the Centers for Disease Control and Prevention Treatment Guidelines in US Emergency Department Visits With a Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease. *Sex Trans Dis* 2011; 38 (4): 299–305.
40. Pestrikova TYu, Yurasov IV, Yurasova EA. Inflammatory disease of the woman's reproductive system: modern trends in diagnosis and therapy (literature review). *Gynecology*. 2018; 20 (6): 35–41. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180072

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Бибнева Тамара Николаевна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГАОУ ВО РУДН, врач-гинеколог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: bebn@mail.ru

**Дамиров Кемер Фирудин кызы** – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: qamar.qasimova@icloud.com

**Tamara N. Bebneva** – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia, Endocrinology Research Center. E-mail: bebn@mail.ru

**Kemer F. Damirov** – Graduate Student, People's Friendship University of Russia, Endocrinology Research Center. E-mail: qamar.qasimova@icloud.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019

# Применение препарата Димиа для лечения предменструального синдрома у девочек пубертатного периода

Е.В. Сибирская<sup>✉1,2</sup>, Г.М. Тургунова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉elsibirskaya@yandex.ru

## Аннотация

В настоящее время одной из актуальных проблем подростковой гинекологии остается предменструальный синдром (ПМС). Трудность в терапии ПМС у девочек пубертатного возраста связана с большим количеством обуславливающих ее факторов. Сочетание гормональных, нейровегетативных, обменных, психических и эмоциональных отклонений требует поиска комплексного и более дифференцированного подхода к лечению этого заболевания.

**Цель.** Оценка клинической эффективности и безопасности применения комбинации 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола в лечении ПМС у девушек-подростков 14–18 лет.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 50 пациенток, которые соответствовали критериям: возраст от 14 до 18 лет, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, продолжительность менструального цикла в течение 6 мес составила 25–32±2 дня. По результатам обследования всем пациенткам был назначен препарат, содержащий 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола. Длительность терапии составила 6 мес.

**Результаты.** На фоне проводимой терапии препаратом произошло значимое уменьшение интенсивности проявлений ПМС.

**Выводы.** Применение комбинации 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола в течение 3 мес у пациенток с ПМС позитивно влияет на вегетативную нервную систему, позволяет значительно снизить частоту болевых ощущений до и во время менструации, способствует уменьшению количества и интенсивности менструальных выделений и в конечном результате достоверно улучшает качество жизни девушек.

**Ключевые слова:** предменструальный синдром, дроспиренон, этинилэстрадиол.

**Для цитирования:** Сибирская Е.В., Тургунова Г.М. Применение препарата Димиа для лечения предменструального синдрома у девочек пубертатного периода. Гинекология. 2019; 21 (5): 45–48. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190727

Original Article

## The use of Dimia for the treatment of premenstrual syndrome in adolescent girls

Elena V. Sibirskaia<sup>✉1,2</sup>, Gulnoza M. Turgunova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉elsibirskaya@yandex.ru

## Abstract

Today, premenstrual syndrome (PMS) remains one of the relevant issues of adolescent gynecology. The difficulty in treatment of PMS in adolescent girls is associated with a large number of factors. The combination of hormonal, neuro-vegetative, metabolic, mental and emotional deviations requires a comprehensive and more differentiated approach to the treatment of this disease.

**Aim.** Assessment of clinical efficacy and safety of using drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 µg combination for the treatment of PMS in adolescent girls aged 14–18. Outcomes and methods. The study included female 50 patients who met the criteria: age of 14 to 18 years, no severe extragenital pathology, the menstrual cycle duration within 6 months – 25–32±2 days. Based on examination data, all patients were prescribed a drug containing 3 mg of drospirenone and 20 µg of ethinylestradiol. The duration of therapy was 6 months.

**Results.** Under the drug therapy, a significant decrease in the intensity of PMS manifestations occurred.

**Conclusions.** The use of drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 µg combination for 3 months in patients with PMS has a beneficial effect on the autonomic nervous system, significantly reduces the rate of pain before and during menstruation, helps to decrease the number and intensity of menstrual flow and ultimately significantly improves the quality of patient life.

**Key words:** premenstrual syndrome, drospirenone, ethinylestradiol.

**For citation:** Sibirskaia E.V., Turgunova G.M. The use of Dimia for the treatment of premenstrual syndrome in adolescent girls. Gynecology. 2019; 21 (5): 45–48. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190727

Выполнение репродуктивной функции женщины в современных условиях демонстрирует, что подготовка к материнству должна начинаться задолго до наступления зрелого возраста. Вопросы полового созревания как наиболее важного этапа формирования функциональной активности женской половой системы являются областью пристального интереса [1–5].

В настоящее время одной из актуальных проблем подростковой гинекологии остается предменструальный синдром (ПМС). ПМС – это часто встречающееся расстройство, возникающее за 2–3 и более дней до менструации, ассоциированное с менструальным циклом и характеризующееся разнообразными психоэмоциональными, со-

матовегетативными и обменно-эндокринными расстройствами, которые исчезают сразу после менструации или в первые ее дни [1, 2, 5–9]. По данным зарубежных и отечественных авторов частота ПМС колеблется в широких пределах и составляет от 25 до 90%. Обычно ПМС страдают женщины репродуктивного возраста, однако нередко его проявления отмечаются сразу с наступлением менархе и иногда усугубляются в пременопаузе [3, 4, 10–12]. У 5–10% девочек клиническая картина ярко выражена и протекает в тяжелой форме [1, 2, 6, 13].

Клинические проявления ПМС воспринимаются пациентками как серьезная помеха, снижающая качество жизни, а в ряде случаев приводящая к временной утрате трудоспо-

способности. Ежемесячные боли и их ожидание сказываются на формировании личности и способствуют развитию невротических состояний, вплоть до тяжелых психологических синдромов [1, 2, 6]. В настоящее время точные этиологические звенья патогенеза развития ПМС остаются до конца не изученными. Современная гипотеза этиологии ПМС предполагает, что триггером заболевания является овуляция [4, 7, 10], хотя яичниковая циклическая активность, эффекты эстрадиола и прогестерона на нейротрансмиттеры остаются ключевыми факторами. Эстрогены в основном взаимодействуют с серотонинергическими, норадренергическими и опиоидными рецепторами, оказывая стимулирующее влияние. Прогестерон и его метаболиты активизируют ГАМКергические структуры (ГАМК –  $\gamma$ -аминомасляная кислота), осуществляя седативное влияние. Исходя из этой гипотезы, подавление овуляции следует признать патогенетически обоснованным методом терапии ПМС [3, 7, 8, 10, 11].

Трудность в терапии ПМС у девочек пубертатного возраста связана с большим количеством обуславливающих ее факторов. Сочетание гормональных, нейровегетативных, обменных, психических и эмоциональных отклонений требует поиска комплексного и более дифференцированного подхода к лечению этого заболевания [1–4, 6, 11, 14].

В условиях современного общества, под давлением информационно-экологических, социальных стрессовых факторов организм молодой девушки испытывает перегрузки, которые не могут не отразиться на формирующейся репродуктивной системе [2, 6, 8, 13, 15, 16].

При наблюдении пациенток с ПМС необходимо придерживаться индивидуального терапевтического подхода и, конечно же, не пренебрегать необходимостью коррекции образа жизни.

Несовершенство системы регуляции менструальной функции в подростковом периоде, высокая ее чувствительность к факторам внешней и внутренней среды способствуют более широкому использованию микродозированных комбинированных оральных контрацептивов.

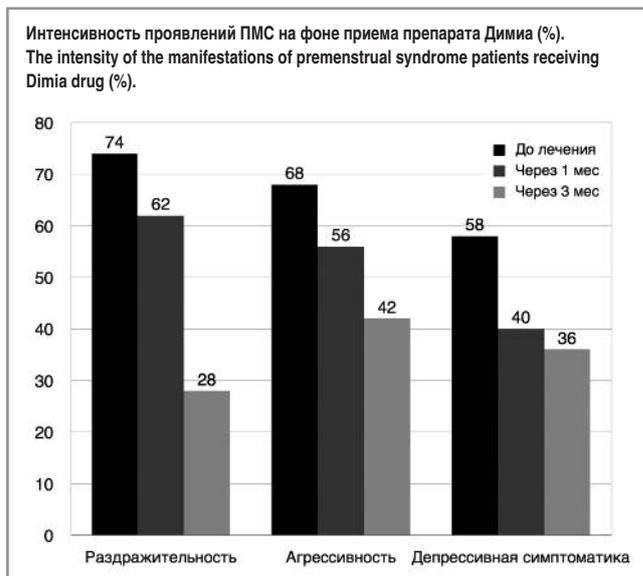
**Цель нашего исследования** – оценка клинической эффективности и безопасности применения препарата Димиа в лечении ПМС у девушек-подростков 14–18 лет.

## Материалы и методы

Настоящее исследование было проведено на базе Морозовской детской городской клинической больницы г. Москвы. В исследование были включены 50 пациенток, которые соответствовали критериям: возраст от 14 до 18 лет, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, продолжительность менструального цикла в течение 6 мес составила  $25-32 \pm 2$  дня. Динамическую оценку тяжести клинических проявлений проводили с помощью анкетирования. В дневниках пациентки самостоятельно оценивали наличие и интенсивность предменструальных симптомов по шкале, которая включала 18 симптомов: перепады настроения, напряжение/раздражительность, приступы плаксивости, депрессивная симптоматика, беспокойство/тревожность, агрессивность/вспыльчивость, отеки, нагрубание и боли в молочных железах, вздутие и боли внизу живота, головную боль, усталость, изменение аппетита и пищевых пристрастий, бессонницу. Выраженность этих симптомов участницы наблюдения оценивали в балльной системе (от 0 до 3).

Критерием включения в исследование было наличие вышеперечисленных симптомов в течение 1–2 нед перед менструацией и их исчезновение после. Другим условием было наличие у пациенток 5 психологических симптомов и более, причем один из основных (эмоциональная неустойчивость, депрессия, беспокойство, агрессивность) должен быть значительно выраженным и оказывать влияние на социальную жизнь пациенток [1, 2, 9]. Всем пациенткам в отделении гинекологии проведено стандартное комплексное клиничко-лабораторное обследование. После гинекологического осмотра проводились вагиноскопия, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и при необходимости УЗИ молочных желез, консультация

| Частота нежелательных явлений при применении препарата Димиа (n=50)<br>The frequency of adverse events in the application Dimia drug (n=50) |      |      |
|---|------|------|
| Частота нежелательных явлений   | n=50 | 100% |
| Масталгия   | 3    | 6    |
| Тошнота   | 3    | 6    |
| Межменструальные кровяные выделения   | 3    | 6    |
| Головная боль   | 1    | 2    |
| Диарея  | 1    | 2    |
| Пациенты с серьезными побочными явлениями   | 0    | 0    |
| Общее число пациенток   | 11   | 22   |



педиатра, эндокринолога. По результатам обследования всем пациенткам был назначен препарат Димиа, содержащий 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола. Длительность терапии составила 6 мес.

## Результаты и обсуждение

Обследованы 50 девушек в возрасте от 14 до 18 лет с различными жалобами, характерными для ПМС. Средний возраст девушек с ПМС составил  $16,7 \pm 0,4$  года.

Возраст менархе у обследованных девушек в среднем составил 11–14 лет. Регулярный менструальный цикл отмечался у 28 (76%) девушек, у 12 (24%) – нерегулярный. Средняя продолжительность менструации 27–29 дней наблюдалась у 42 (84%) девушек, у 3 (6%) девушек длительность составила 21–23 дня. Менструальный цикл 35 дней и более регистрировался у 5 (10%) девушек. У подавляющего числа девушек менструация была умеренной.

Среди обследованных пациенток 8 (16%) девушек имели половую активность. Большинство девушек пользовались барьерным методом контрацепции (87,5%). Из отмеченных в дневниках психоэмоциональных симптомов наиболее частыми проявлениями ПМС до лечения были внутреннее напряжение и раздражительность – у 37 (74,0%), агрессивность и повышенная конфликтность – у 34 (68,0%), депрессия – у 31 (62,0%) пациентки, масталгия и мастодиния – у 30 (60,0%), боли различной локализации – у 27 (54,0%), изменение аппетита – у 24 (48,0%).

Из анамнеза выявлено, что используемая ранее длительная и неконтролируемая симптоматическая терапия (анальгетики, спазмолитики, седативные препараты) привела к усугублению тяжести течения ПМС.

На фоне проводимой терапии препаратом Димиа произошло значимое уменьшение интенсивности проявлений ПМС: через 1 мес уменьшились внутреннее напряжение, раздражительность, боязливость, которые до лечения беспокоили 37 (74,0%) девушек, а через 1 мес лечения были у

31 (62,0%). К концу периода наблюдения, через 6 мес, эти проявления сохранились у 14 (28,0%) участниц. Через 1 мес такие симптомы ПМС, как повышенная агрессивность, конфликтность, уменьшились и были выявлены у 28 (56,0%) пациенток против 34 (68,0%) до лечения, к концу 3 мес и к окончанию курса лечения агрессивность, конфликтность беспокоили 21 (42,0%) пациентку. Депрессия, чувство печали и безысходности до лечения отмечены у 29 (58,0%) обследованных, к концу 3 мес лечения – у 20 (40,0%) пациенток, к окончанию периода наблюдения – только у 18 (36,0%) девушек (см. рисунок).

Число пациенток, у которых наступило клиническое улучшение на фоне терапии, рассчитанное на основании данных ПМС-опросников, отражающих субъективные их ощущения, составило 36 (72,0%) человек; через 3 мес лечения произошло наиболее значимое улучшение состояния. Отсутствие выраженной положительной динамики в процессе лечения отметили 4 (8,0%) девушки.

Оценку приемлемости и безопасности препарата проводили по наличию и интенсивности побочных эффектов, которые пациентки ежедневно фиксировали в своих дневниках. У 50 включенных в исследование девушек серьезных побочных эффектов выявлено не было, лишь у 11 (22,0%) во время лечения отмечались нежелательные явления, основными из которых были боли в молочных железах (n=3), межменструальные кровянистые выделения (n=3), тошнота (n=3), диарея (n=1), головная боль (n=1), которые наблюдались только в первые 2 мес лечения (см. таблицу). Серьезные неблагоприятные явления или побочные реакции в период терапии не были зарегистрированы ни у одной пациентки. По результатам динамического наблюдения за пациентками в ходе лечения можно сделать вывод о хорошей переносимости препарата Димиа.

Анализ клинических результатов лечения проводился через 6 мес с момента начала терапии. Клиническая эффективность проведенного лечения выражалась в купировании или значительном уменьшении симптомов.

При рутинном обследовании лабораторных показателей (клинического анализа крови, общего анализа мочи) значимых изменений не было выявлено на протяжении всего периода наблюдения, все оцениваемые показатели находились в пределах допустимых значений.

## Выводы

Таким образом, применение препарата Димиа в течение 3 мес у пациенток с ПМС позитивно влияет на вегетативную нервную систему, позволяет значительно снизить частоту болевых ощущений до и во время менструации,

способствует уменьшению количества и интенсивности менструальных выделений и в конечном результате достоверно улучшает качество жизни девушек.

На основании полученных результатов исследования препарат Димиа можно рекомендовать для лечения ПМС в качестве монотерапии в соответствии с инструкцией, как в амбулаторных, так и домашних условиях под контролем специалиста.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

1. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Сибирская Е.В. и др. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина аб-

доминального синдрома. *Проблемы репродукции.* 2013; 1: 28–34.

[Adamian L.V., Bogdanova E.A., Sibirskaia E.V. et al. *Ginekologicheskaia patologiiia u detei i podrostkov kak prichina abdominal'nogo sindroma. Problemy reproduksii.* 2013; 1: 28–34 (in Russian).]

2. Сибирская Е.В. Система оказания гинекологической медицинской помощи детям и подросткам в Москве. *Московская медицина.* 2016; 2 (Спецвып.): 64–9.

[Sibirskaja E.V., Adamian L.V., Koltunov I.E. et al. *Analiz ginekologicheskoi zabolevaemosti devochek i devushek v Moskve. Problemy reproduksii.* 2017; 23 (6): 60–5 (in Russian).]

3. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Колтунов И.Е. Гинекологическая служба детей и подростков Москвы. *Актуальные проблемы и пути их решения. Материалы XXIX Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний».* 2016; 7–8.

- [Sibirskaiia E.V., Adamian L.V., Koltunov I.E. Ginekologicheskaiia sluzhba detei i podrostkov Moskvu. Aktual'nye problemy i puti ikh resheniia. Materialy XXIX Mezhdunarodnogo kongressa "Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanii". 2016; 7–8 (in Russian).]
4. Буданов П.В. Лечение предменструального синдрома: современные представления и перспективы. Трудный пациент. 2012; 2–3: 18.  
[Budanov P.V. Lechenie predmenstrual'nogo sindroma: sovremennye predstavleniia i perspektivy. Trudnyi patsient. 2012; 2–3: 18 (in Russian).]
  5. Уварова Е.В. Патология репродуктивной системы в детском и подростковом возрасте. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; с. 186–93.  
[Uvarova E.V. Kratkoe izdanie. Pod red. G.M. Savel'evoi, G.T. Sukhikh, I.B. Manukhina. Pathology of the reproductive system in childhood and adolescence. Gynecology. National leadership. Brief Edition Moscow: GEOTAR-Media, 2013; p. 186–93 (in Russian).]
  6. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Колтунов И.Е. и др. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве. Проблемы репродукции. 2017; 23 (6): 60–5. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro201723660-65>  
[Sibirskaiia E.V., Adamian L.V., Koltunov I.E. et al. Analiz ginekologicheskoi zabolevaemosti devochek i devushek v Moskve. Problemy reproduksii. 2017; 23 (6): 60–5. (in Russian).]
  7. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А. и др. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. Акушерство и гинекология. 2012; 2: 81–5.  
[Prilepskaia V.N., Mezhevitinova E.A., Sasunova R.A. et al. Rezul'taty klinicheskogo primeneniia preparata, sodержashchego drospirenon, u zhenshin s tiazheloi formoi predmenstrual'nogo sindroma. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 2: 81–5 (in Russian).]
  8. Радзинский В.Е., Фукс А.М., Токтар Л.Р. и др. Гинекология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.  
[Radzinskii V.E., Fuks A.M., Toktar L.R. et al. Gynecology: a textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
  9. Schiller CE, Johnson SL, Abate AC et al. Reproductive Steroid Regulation of Mood and Behavior. Compr Physiol 2016; 6: 1135–60.
  10. Балан В.Е., Ильина Л.М. Современный взгляд на патогенез и принципы лечения предменструального синдрома. Гинекология. 2013; 15 (6): 7–10.  
[Balan V.E., Il'ina L.M. Sovremennyi vzgliad na patogenez i printsipy lecheniia predmenstrual'nogo sindroma. Gynecology. 2013; 15 (6): 7–10 (in Russian).]
  11. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Белозерцева Е.П. Дисменорея, предменструальный синдром и синдром предменструального дисфорического расстройства у девушек-студенток. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012; 1: 22–8.  
[Belokrinitckaia T.E., Frolova N.I., Belozertseva E.P. Dismenoreia, predmenstrual'nyi sindrom i sindrom predmenstrual'nogo disforicheskogo rasstroistva u devushek-studentok. Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov. 2012; 1: 22–8 (in Russian).]
  12. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Современная терапия предменструального синдрома. Гинекология. 2013; 15 (3): 20–5.  
[Kuznetsova I.V., Konovalov V.A. Sovremennaiia terapiia predmenstrual'nogo sindroma. Gynecology. 2013; 15 (3): 20–5 (in Russian).]
  13. Юренева С.В., Прилепская В.Н., Ледина А.В. Предменструальный синдром и предменструальное дисфорическое расстройство. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. 3-е изд., перераб. под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 895–907.  
[Iureneva S.V., Prilepskaia V.N., Ledina A.V. Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology. 3rd ed., Revised of V.N. Serova, G.T. Sukhikh, V.N. Prilepskoi, V.E. Radzinskogo. M.: GEOTAR-Media, 2016; s. 895–907 (in Russian).]
  14. Farrokhi-Eslamlou H, Oshnouei S, Heshmatian B, Akbari E. Premenstrual syndrome and quality of life in Iranian medical students. Sex Reprod Healthc 2015; 6 (1): 23–7.
  15. Pinar G, Colak M, Oksuz E. Premenstrual syndrome in Turkish college students and its effects on life quality. Sex Reprod Healthc 2011; 2 (1): 21–7.
  16. Shehata NAA. Calcium versus oral contraceptive pills containing drospirenone for the treatment of mild to moderate premenstrual syndrome: A double blind randomized placebo controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 198: 100–4.
  17. National Association for Premenstrual Syndrome (NAPS). Advice for sufferers and health professionals. [www.pms.org.uk](http://www.pms.org.uk).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Сибирская Елена Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ МДГКБ, гл. внештатный гинеколог детского и подросткового возраста г. Москвы. E-mail: [elsibirskaia@yandex.ru](mailto:elsibirskaia@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

**Тургунова Гульноза Мураджоновна** – канд. мед. наук, акушер-гинеколог ГБУЗ МДГКБ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9029-9362>

**Elena V. Sibirskaia** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Morozov Children's City Clinical Hospital. E-mail: [elsibirskaia@yandex.ru](mailto:elsibirskaia@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

**Gulnoza M. Turgunova** – Cand. Sci. (Med.), Morozov Children's City Clinical Hospital. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9029-9362>

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019

# Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы

Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, Е.И. Боровкова<sup>✉1</sup>, В.С. Скальная<sup>2</sup>, И.М. Боровков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉katyanikitina@mail.ru

## Аннотация

Хронический эндометрит является клинико-морфологическим синдромом, развивающимся в результате самоподдерживающегося патологического процесса, в основе которого лежит нарушение продукции провоспалительных цитокинов, инициированное инфекционным фактором. В статье представлены клиническая и этиологическая классификации эндометрита, патогенез развития с точки зрения вовлеченности иммунокомпетентных клеток, стандарты диагностики и терапии.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, бесплодие, привычное невынашивание беременности, плазматические клетки, иммунокомплексное воспаление.

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С., Боровков И.М. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы. Гинекология. 2019; 21 (5): 49–52. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190735

Review

## Chronic endometritis: level of prior studies of the problem

Iuliia E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, Ekaterina I. Borovkova<sup>✉1</sup>, Viktoriia S. Skal'naia<sup>2</sup>, Ivan M. Borovkov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉katyanikitina@mail.ru

## Abstract

Chronic endometritis is a clinical and morphological syndrome resulting from a self-sustaining pathological process, which is based on alterations in production of pro-inflammatory cytokines initiated by an infectious factor. The article presents the clinical and etiological classification of endometritis, the pathogenesis in terms of an involvement of immunocompetent cells, and standards for diagnosis and therapy.

**Key words:** chronic endometritis, infertility, habitual miscarriage, plasma cells, immunocomplex inflammation.

**For citation:** Dobrokhotova Iu.E., Borovkova E.I., Skal'naia V.S., Borovkov I.M. Chronic endometritis: level of prior studies of the problem. Gynecology. 2019; 21 (5): 49–52. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190735

**Х**ронический эндометрит (ХЭ) – это клинико-морфологический синдром, характеризующийся развитием стойких анатомических и функциональных изменений в железистом эпителии матки [1, 2]. Распространенность ХЭ в общей популяции составляет 7–8%, а среди пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием беременности – возрастает до 70–78% [1–3].

Эндометрит классифицируется на острый и хронический. Острый процесс всегда связан с проникновением возбудителей инфекции (специфический) или происходит в ответ на проведение инвазивных гинекологических процедур [4]. ХЭ чаще развивается в исходе предшествующего инфекционного процесса (см. таблицу) [5–9].

ХЭ может быть вызван разнообразными инфекционными агентами, однако в большинстве случаев культуральное исследование тканей эндометрия не позволяет их выявить. Диагноз во многом основывается на заключении морфологического исследования. При остром эндометрите в железах эндометрия обнаруживаются микроабсцессы и скопления нейтрофилов, а при ХЭ в строме определяются плазматические клетки [10–14].

Длительная бессимптомная персистенция возбудителей в ткани эндометрия приводит к изменению не только его структуры, но и функции, проявляющейся нарушением пролиферации, циклической трансформации, экспрессии пиноподий и значительными иммунными сдвигами [15, 16]. Как типовой патологический процесс ХЭ является самоподдерживающейся системой, в основе которой лежит нарушение продукции провоспалительных цитокинов в связи с изначальной неадекватной реакцией на инфекционный агент [17, 18].

Защита эндометрия от проникновения и размножения чужеродных микроорганизмов обеспечивается иммунокомпетентными клетками (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, маточные NK-клетки), сконцентрированными в его базальном слое [18, 19]. Маточные NK-клетки играют важную роль в реализации I фазы иммунного ответа благодаря продукции цитотоксических цитокинов ( $\gamma$ -интерферон, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) [19]. В ответ на проникновение бактерии или вируса происходит активация дендритных клеток, которые запускают антиген-специфичную реакцию, приводящую к активации цитотоксических Т-клеток, Т-хелперов и плазматических клеток [20]. При отсутствии развития адекватного иммунного ответа возможна хронизация процесса с развитием стойких структурных изменений в ткани и нарушения процессов ангиогенеза [20, 21]. Морфологическими признаками хронического воспаления, обусловленного иммунными реакциями, являются инфильтрация ткани лимфоцитами и наличие очагов фибриноидного некроза [19, 22, 23]. Пораженная ткань утрачивает свои функциональные свойства, что может иметь клинические симптомы [2].

Типичными клиническими проявлениями ХЭ являются тянущие боли внизу живота (50–56%), межменструальные и посткоитальные кровотечения (52–94%), обильные менструации, аменорея и бесплодие (67%). Однако в ряде случаев ХЭ протекает бессимптомно и является случайной находкой [1, 2].

Среди неинвазивных методов диагностики широко используется ультразвуковое исследование (УЗИ). Проведение УЗИ на 5–7-й и 22–25-й дни цикла позволяет выявить

подозрительные симптомы ХЭ: участки повышенной эхогенности в структуре срединного М-эхо, «хвост кометы» от пузырьков газа, гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия, а также формирование внутриматочных синехий. На основании данных УЗИ можно только предположить диагноз, а сформулировать его окончательно возможно после проведения инвазивной диагностики [2, 25–27].

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ во всем мире являются морфологическое и иммуногистохимическое исследования. Получить материал можно путем аспирационной биопсии или гистероскопии с разделным диагностическим выскабливанием. Аспирационная биопсия эндометрия проводится в пролиферативную фазу цикла (на 7–10-й день) [9].

При гистероскопии специфичными признаками ХЭ признаны отек, гиперемия, синехии или полипоз слизистой матки (специфичность – 93,4%) [26, 27].

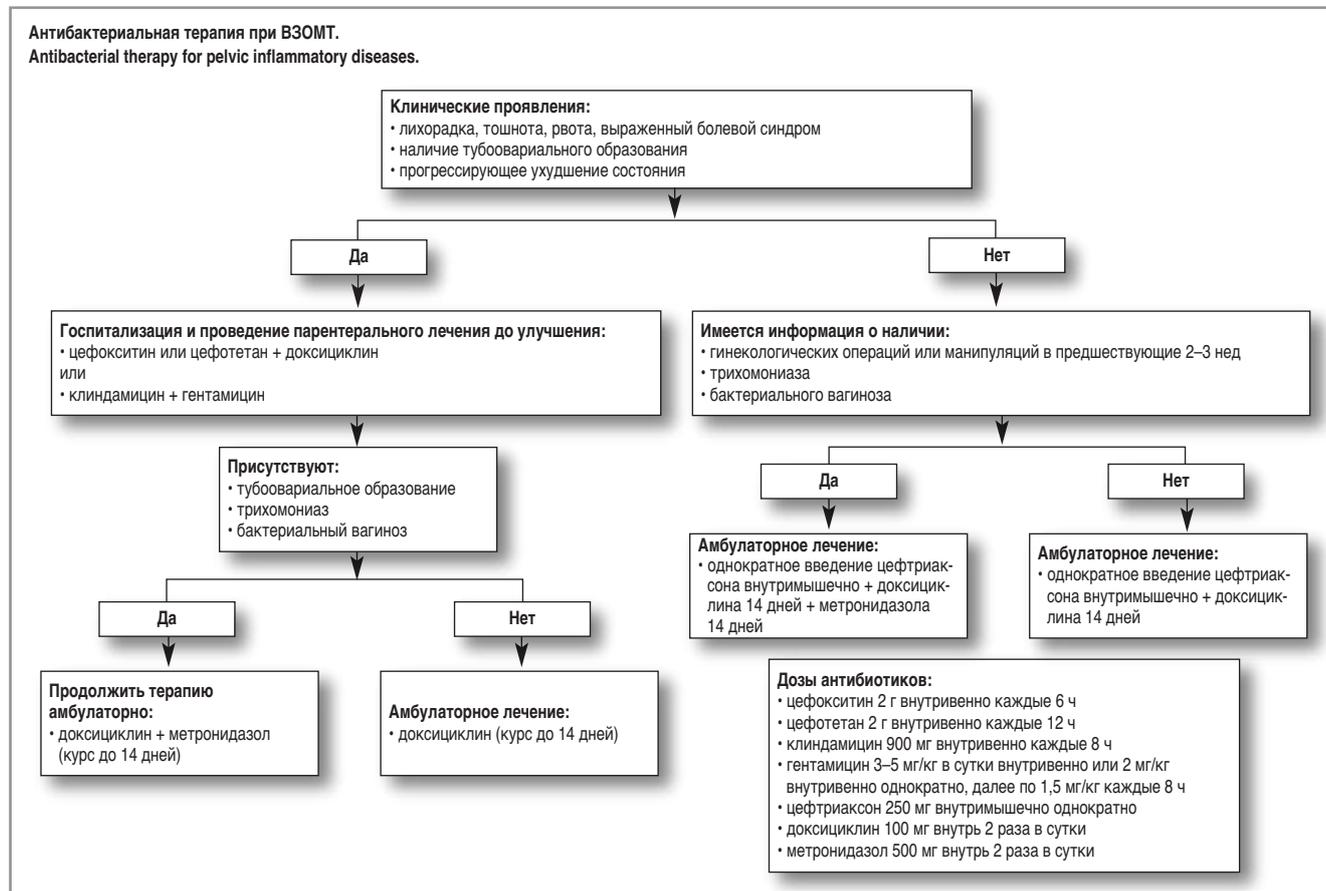
Морфологическими критериями ХЭ считаются обнаружение скопления плазматических клеток, воспалительная лимфоцитарная инфильтрация желез, очаговый фиброз стромы и склеротические изменения спиральных артерий. Иммуногистохимическим подтверждением ХЭ является увеличение экспрессии клетками Ki-67 (маркер клеточной пролиферации) и Syndecan-1 – CD-138 (маркер плазматических клеток) [2, 19, 26, 28].

### Лечение

Назначение адекватной антибиотикотерапии приводит к стойкому улучшению как общего состояния, так и гистологической картины у пациенток с ХЭ [1, 2, 29, 30]. Препаратом первого выбора при ХЭ неизвестной этиологии является доксициклин (100 мг перорально дважды в сутки на протяжении 10–14 дней). Его преимущества определяются широким спектром действия, а также эффективностью в отношении микоплазменной инфекции [31–33]. В случае сохранения жалоб после проведенного курса терапии необходимо выполнить повторное бактериологическое исследование и исключить другие заболевания [34, 35].

| Классификация эндометрита<br>Endometritis classification  |
|---|
| <b>Острый эндометрит</b>  |
| <i>Неакушерские причины</i>   |
| ВЗОМТ, связанные с инфекциями, передаваемыми половым путем ( <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1–2-го типов, ВИЧ, энтеровирусы, простейшие) |
| ВЗОМТ, связанные с инвазивными гинекологическими процедурами  |
| <i>Акушерские причины</i>   |
| Послеродовой эндометрит   |
| <b>ХЭ</b>   |
| <i>Неакушерские причины</i>   |
| а) возбудители инфекционных заболеваний<br>• <i>C. trachomatis</i><br>• <i>Mycobacterium tuberculosis</i><br>• цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1–2-го типов, энтеровирусы<br>• неспецифические возбудители ВЗОМТ  |
| б) чужеродные тела или новообразования<br>• внутриматочная спираль<br>• субмукозная локализация миомы матки   |
| в) лучевая терапия  |
| г) причина не установлена (идиопатический эндометрит)   |
| <i>Акушерские причины</i>   |
| Остатки плацентарной ткани  |
| Примечание. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.   |

Препаратом 2-й линии (при непереносимости доксициклина) является азитромицин (по 500 мг перорально в 1-й день, затем по 250 мг в день). Данный антибиотик обладает высокой эффективностью в отношении хламидий и микоплазм [2, 35–40].



В случае развития эндометрита в рамках ВЗОМТ может быть применен представленный алгоритм (см. рисунок) [14, 32].

### Профилактика

В связи с достаточно низким риском инфицирования Американской ассоциацией акушеров-гинекологов не рекомендуется проведение профилактической антибиотикотерапии препаратами широкого спектра перед гистероскопией, введением внутриматочной спирали, биопсией эндометрия или абляцией эндометрия [32, 33].

Целесообразно проводить профилактический короткий курс антибиотикопрофилактики в следующих случаях [32]:

- перед проведением гистеросальпингографии у женщин с ВЗОМТ в анамнезе. В тех случаях, когда во время исследования обнаруживаются расширенные маточные трубы, необходима профилактика доксициклином (100 мг перорально дважды в сутки 5 дней) с целью снижения риска обострения хронического заболевания. Женщинам с неотягощенным анамнезом прием антибиотиков перед проведением манипуляций не обязателен, однако при обнаружении во время процедуры расширенных маточных труб рекомендуется назначать доксициклин по описанной схеме;
- при артифициальном аборте: доксициклин 100 мг перорально за 1 ч до процедуры и 200 мг перорально после ее окончания. Также возможно назначение метронидазола 500 мг перорально дважды в сутки на протяжении 5 дней. Проведение антибиотикопрофилактики при оперативном аборте оправдано статистически достоверным снижением риска развития послеоперационных ВЗОМТ, связанных с бактериальной инфекцией.

### Заключение

Примерно у 1/3 пациенток не удается установить точную этиологию ХЭ. В остальных случаях причиной развития заболевания являются либо инфекции, либо инородное тело в полости матки.

Клинические проявления ХЭ чаще всего отсутствуют.

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ является морфологическая идентификация плазматических клеток в ткани эндометрия.

Препаратом первого выбора в терапии ХЭ является доксициклин.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

### Литература/References

1. Eckert LO, Hawes SE, Wölner-Hanssen PK et al. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 690.
2. Шуришалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции. *Гинекология: журн. для практикующих врачей.* 2012; 14 (4): 16–8. DOI: 10.1371/journal.pone.0214516 [Shurshalina A.V. Khronicheskii endometrit kak prichina narushenii reproduktivnoi funktsii. *Ginekologiya: zhurn. dlia praktikuiushchikh vrachei.* 2012; 14 (4): 16–8. DOI: 10.1371/journal.pone.0214516 (in Russian).]
3. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93: 437.
4. Kreisel K, Torrone E, Bernstein K et al. Prevalence of Pelvic Inflammatory Disease in Sexually Experienced Women of Reproductive Age – United States, 2013–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 80.
5. Reekie J, Donovan B, Guy R et al. Risk of Pelvic Inflammatory Disease in Relation to Chlamydia and Gonorrhoea Testing, Repeat Testing, and Positivity: A Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 437.
6. Westrom L, Mardh PA. Epidemiology, etiology, and prognosis of acute salpingitis: A study of 1,457 laparoscopically verified cases. In: *Nongonococcal Urethritis and Related Diseases*, Hobson D, Holmes KK (Eds), *Am Soc Microbiol*, Washington DC 1977; p. 84.

7. Sonnenberg P, Clifton S, Beddows S et al. Prevalence, risk factors, and uptake of interventions for sexually transmitted infections in Britain: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet* 2013; 382: 1795.
8. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000; 356: 1013.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2018.
10. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1.
11. French CE, Hughes G, Nicholson A et al. Estimation of the rate of pelvic inflammatory disease diagnoses: trends in England, 2000–2008. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 158.
12. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012; 7: e37818.
13. Morré SA, Karimi O, Ouburg S. Chlamydia trachomatis: identification of susceptibility markers for ocular and sexually transmitted infection by immunogenetics. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 55: 140.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2015. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; October 2016.
15. Altunyurt S, Demir N, Posaci C. A randomized controlled trial of coil removal prior to treatment of pelvic inflammatory disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 81.
16. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008; 89: 677.
17. Pitsos M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. *J Reprod Med* 2009; 54: 373.
18. Yudin MH, Hillier SL, Wiesenfeld HC et al. Vaginal polymorphonuclear leukocytes and bacterial vaginosis as markers for histologic endometritis among women without symptoms of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 318.
19. Kammerer U, Michael von Wolfb, Udo R. Markert Immunology of human endometrium *Immunobiology* 2004; 209: 569–74.
20. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.Н., Боровкова Е.И. и др. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. *Акушерство и гинекология.* 2019; 5: 125–32. [Dobrokhotova Iu.E., Gankovskaia L.N., Borovkova E.I. et al. Modulirovanie lokal'noi ekspressii faktorov vrozhdenного immuniteta u patsientok s khronicheskim endometritom i besplodiem. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019; 5: 125–32 (in Russian).]
21. Haggerty CL, Ness RB, Amortegui A et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 141.
22. Propst AM, Liberman RF, Harlow BL, Ginsburg ES. Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 517.
23. Nair N, Camacho-Vanegas O, Rykunov D et al. Genomic Analysis of Uterine Lavage Fluid Detects Early Endometrial Cancers and Reveals a Prevalent Landscape of Driver Mutations in Women without Histopathologic Evidence of Cancer: A Prospective Cross-Sectional Study. *PLoS Med* 2016; 13: e1002206.
24. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R. Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1 and Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Pediatr Res* 2005; 57 (5 Pt 2): 1–7R.
25. Wagaarachchi PT, Sirisena J. Efficiency of Pipelle device in sampling endometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 793.
26. Polena V, Mergui JL, Zerat L, Sananes S. The role of Pipelle Mark II sampling in endometrial disease diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 134: 233.
27. Williams AR, Brechin S, Porter AJ et al. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG* 2008; 115: 1028.
28. Hirai Y, Sakamoto K, Fujiwara H et al. Liquid-based endometrial cytology using SurePath™ is not inferior to suction endometrial tissue biopsy for detecting endometrial malignancies: Midterm report of a multi-

- centre study advocated by Japan Association of Obstetricians and Gynecologists. *Cytopathology* 2019; 30: 223.
29. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101: 1026.
30. ACOG Practice Bulletin No. 195: Prevention of Infection After Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol* 2018; 131: e172.
31. APGO educational series on women's health issues. Clinical management of abnormal uterine bleeding. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics, 2006.
32. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG practice bulletin No. 104: Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1180. Reaffirmed 2016.
33. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 514.
34. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1386.
35. Grimes DA, Schulz KF. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001327.
36. Eckert LO, Thwin SS, Hillier SL et al. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 305.
37. [www.who.int/gtb/publications/globrep/index.html](http://www.who.int/gtb/publications/globrep/index.html) (Accessed 3/7/05)
38. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013; 5: 21–7. [Zarochentseva N.V., Arshakian A.K., Men'shikova N.S., Titchenko Yu.P. Khronicheskii endometrit: etiologiya, klinika, diagnostika, lechenie. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2013; 5: 21–7 (in Russian).]
39. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
40. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; 3: 21–4. [Sidorova I.S., Makarov I.O., Unanian A.L. Patogenez i patogeneticheskiy obosnovannaia terapiia khronicheskogo endometrita (klinicheskaya lektiia). *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiia*. 2010; 3: 21–4 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Боровкова Екатерина Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: katanikitina@mail.ru

**Скальная Виктория Сергеевна** – врач акушер-гинеколог КДО ГБУЗ ГКБ №40

**Боровков Иван Максимович** – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Iuliia E. Dobrokhotova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

**Ekaterina I. Borovkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: katanikitina@mail.ru

**Viktoriia S. Skal'naia** – obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital №40

**Ivan M. Borovkov** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019

# Корреляционные связи между показателями активности свертывающей системы крови и содержанием антифосфолипидных антител у женщин с невынашиванием беременности

Е.Н. Кравченко<sup>✉1</sup>, А.А. Гончарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

<sup>2</sup>БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр», Омск, Россия

✉kravchenko.en@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Изучить корреляционные связи между показателями активности свертывающей системы крови и содержанием антифосфолипидных антител у женщин с невынашиванием беременности в зависимости от количества репродуктивных потерь.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 137 карт женщин с прерываниями беременности в анамнезе, разделенных на 2 группы по принципу наличие/отсутствие плазмафереза в схеме терапии на этапе прегравидарной подготовки с последующим ранжированием на 2 подгруппы по принципу наличие/отсутствие активности TORCH-инфекции.

**Результаты.** Выявлена наибольшая корреляционная связь для наличия аутоантител против кардиолипина с тяжестью течения антифосфолипидного синдрома. Вторым параметром по уровню корреляционной связи с количеством репродуктивных потерь были антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину-1. Доказаны негативное влияние, диагностическое и патогенетическое значение прежде всего иммуноглобулина (Ig)G в сравнении с IgM, IgG к кардиолипину, IgG к аннексину V, IgG к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта. Основной экзогенной причиной антителообразования при антифосфолипидном синдроме является инфекционный агент. Ключевым эндогенным фактором антителообразования признано нарушение эндотелиального гемостаза.

**Заключение.** Выявлены и интерпретированы корреляционные взаимосвязи между исходным уровнем и динамикой содержания антифосфолипидных антител, количеством гестационных потерь, а также рядом параметров системы гемостаза. Выявлено самостоятельное негативное влияние на лабораторные параметры антифосфолипидного синдрома гестационных потерь в количестве более 2.

**Ключевые слова:** антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, невынашивание беременности, плазмаферез, TORCH-инфекции.

**Для цитирования:** Кравченко Е.Н., Гончарова А.А. Корреляционные связи между показателями активности свертывающей системы крови и содержанием антифосфолипидных антител у женщин с невынашиванием беременности. Гинекология. 2019; 21 (5): 53–58. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190668

Original Article

## Correlation between indicators of hemostasis system activity and antiphospholipid antibodies levels in women with miscarriage

Elena N. Kravchenko<sup>✉1</sup>, Anastasiia A. Goncharova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Perinatal Center, Omsk, Russia

✉kravchenko.en@mail.ru

## Abstract

**Aim.** To study the correlation between the activity indicators of the blood coagulation system and the content of antiphospholipid antibodies in women with miscarriage, depending on the number of reproductive losses.

**Materials and methods.** 137 cards of women with a history of pregnancy termination were analyzed, divided into 2 groups according to the principle of presence/absence of plasmapheresis in the treatment regimen at the stage of pregravid preparation, followed by ranking into 2 subgroups according to the principle of presence/absence of TORCH infection activity.

**Results.** The highest correlation was found for the presence of autoantibodies against cardiolipin with the severity of antiphospholipid syndrome. Antibodies to  $\beta$ 2-glycoprotein-1 were the second parameter in the level of correlation with the number of reproductive losses. The negative effect, diagnostic and pathogenetic value, first of all, of IgG is proved in comparison with IgM, IgG to cardiolipin, IgG to annexin V, IgG to cardiolipin and lupus anticoagulant. The main exogenous cause of antibody formation in AFL is an infectious agent. A key endogenous factor in antibody formation is recognized as a violation of endothelial hemostasis.

**Conclusion.** The correlation relationships between the initial level and the dynamics of the content of antiphospholipid antibodies, the number of gestational losses, as well as a number of parameters of the hemostasis system were revealed and interpreted. An independent negative effect on the laboratory parameters of the antiphospholipid syndrome of gestational losses in an amount of more than two was revealed.

**Key words:** antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, miscarriage, plasmapheresis, TORCH infection.

**For citation:** Kravchenko E.N., Goncharova A.A. Correlation between indicators of hemostasis system activity and antiphospholipid antibodies levels in women with miscarriage. Gynecology. 2019; 21 (5): 53–58. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190668

Причины привычной потери беременности крайне разнообразны и, как правило, взаимосвязаны. Это генетические причины (хромосомные аномалии эмбриона или одного/обоих родителей), эндокринные расстройства (конечной точкой приложения которых являются нарушения функционального и структурного состояния эндометрия), иммунологические факторы (которые реализуются на уровне локального нарушения выработки различных цитокинов, в норме обеспечивающих процессы имплантации и плацентации) и гемостазиологические нарушения (наиболее изученным из которых яв-

ляется антифосфолипидный синдром – АФС) [1]. Спектр клинических проявлений АФС включает рецидивирующие тромбозы и/или акушерские патологии, развивающиеся в присутствии высоких титров антифосфолипидных антител (АФА) [2, 3]. Длительная персистенция по крайней мере одного из АФА является необходимым условием для постановки диагноза АФС. К числу антител, рассматриваемых в качестве патогенных, относятся волчаночный антикоагулянт (ВА), антикардиолипин и антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину-1 (анти- $\beta$ 2-GPI). АФА являются гетерогенной группой аутоантител, направленных против большого числа фос-

фолипидов, фосфолипидсвязывающих белков и комплексов «фосфолипид–белок». Многие пациенты с АФС позитивны по нескольким типам антител, в большинстве своем реагирующих с регуляторными компонентами системы свертывания.

АФС – это системный процесс, который поражает все органы и ткани и диагностируется при наличии клинических и лабораторных критериев [4, 5]. Установленные в настоящее время клинические проявления АФС поражают две системы: сосудистую, вызывающую тромботические проявления, и маточно-плацентарный кровоток, что приводит к осложнениям беременности [6, 7]. Международный консенсус по АФС [4] выделил 3 ключевых типа АФА, патогномичных для данной патологии (антитела к кардиолипину, ВА и анти-β2-GPI). Достоверным лабораторным критерием для постановки диагноза АФС является умеренный или высокий уровень данных антител в двух или более исследованиях венозной крови, полученных с временным интервалом не менее 12 нед.

Для женщин с АФС с 3 или более случаями потери плода и без тромбоза в анамнезе 9-е рекомендации American College of Chest Physicians рекомендуют введение до родов профилактических или средних доз нефракционированного гепарина или профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ) в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты – АСК (75–100 мг/сут) без лечения [8]. Стандартом терапии при верифицированном диагнозе акушерского АФС является назначение НМГ для эффективной профилактики тромботических нарушений [9, 10]. Терапевтические дозы НМГ с поправкой на массу тела пациентки рекомендуются в случае тромбозов в анамнезе с регулярным контролем активности показателя анти-Ха [8]. Несмотря на то что комбинированная терапия с использованием низких доз АСК и НМГ является основой лечения для женщин с АФС, достоверность доказательств эффективности этого подхода остается спорной. Возможность улучшить ведение беременности у женщин с АФС должна быть оценена [11]. Европейское совместное исследование среди 49 женщин с акушерским АФС с неблагоприятными исходами в анамнезе, несмотря на лечение низкими дозами АСК и НМГ, показало, что дополнительные методы лечения, такие как стероиды (13%) и гидроксихлорохин (71%), могут снизить показатели потери беременности с 76 до 14%, с 33 до 10%, однако этого не было в рандомизированных контролируемых исследованиях [12]. Некоторые авторы [13] предлагают в схему антикоагулянтной, антиагрегантной, антиоксидантной и иммуномоделирующей терапии (внутривенный иммуноглобулин) включать также к применению эфферентный метод терапии – плазмаферез, другие исследователи применяют плазмаферез в сочетании с энзимотерапией [14]. Доступные методы лечения имеют очевидные ограничения и иногда противоречия, но улучшениям часто не хватает методологических и контролируемых исследований [6].

**Цель исследования** – изучить корреляционные связи между показателями активности свертывающей системы крови и содержанием АФА у женщин с привычным невынашиванием в зависимости от количества репродуктивных потерь на фоне терапии.

## Материалы и методы

Проведен проспективный анализ 137 индивидуальных карт беременных с прерыванием беременности в анамнезе за период 2014–2017 гг. в БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр». У всех женщин подтвержден АФС, получены письменные информированные согласия на добровольное участие в исследовании, которое одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ, протокол №82 от 04.10.2016.

Обследованные женщины были разделены на 2 группы по наличию или отсутствию процедур плазмафереза в схеме терапии привычного невынашивания на этапе прегравидарной подготовки: 1-ю (основную) группу составили пациентки (n=73) с одноплодной беременностью, которым

на этапе планирования беременности проводили комплексную терапию с включением плазмафереза; 2-я группа (сравнения, n=64) была представлена женщинами, в комплексной терапии которых на прегравидарном этапе эфферентная терапия не проводилась. Основным элементом комплексной терапии обеих групп служил стандартный протокол лечения и профилактики венозных тромбозов и осложнений согласно национальным клиническим рекомендациям. Количество перенесенных самопроизвольных выкидышей было сопоставимо в группах и подгруппах. Более того, основные лабораторные критерии диагностической верификации АФС не имели достоверных отличий. основополагающими элементами профилактики венозных тромбозов и осложнений на фоне приобретенной тромбофилии АФС у беременных обеих групп были: максимально раннее начало терапии НМГ при подтверждении факта наступления беременности; проведение профилактической терапии НМГ на протяжении всей беременности, родов и 6 нед послеродового периода; в случае прекращения клинических проявлений АФС при наличии персистенции АФА допускалось ведение беременности без профилактической терапии НМГ, но при этом в послеродовом периоде профилактическая терапия проводилась в обязательном порядке.

Помимо деления групп на основную и группу сравнения каждая из них была поделена на 2 подгруппы по признаку наличия или отсутствия лабораторных и клинических признаков активной TORCH-инфекции. Так, в подгруппах 1 по результатам клинического обследования и лабораторных анализов признаков активности TORCH-инфекции не наблюдалось, в подгруппах 2, напротив, имелись клинические и лабораторные признаки активации TORCH-инфекции. Частота встречаемости определенной инфекционной сопутствующей патологии в обеих подгруппах была сопоставима. В обеих подгруппах до наступления беременности проводили стандартизованную терапию, направленную на деактивацию TORCH-инфекционной составляющей. Лечение, динамический контроль и фиксацию факта ремиссии осуществляли совместно с инфекционистом. Протоколы терапии сопутствующей инфекционной патологии основаны на клинических рекомендациях и сопоставимы между подгруппами. После нивелирования признаков активности процесса из-за наличия инфекционного агента в группе сравнения приступали к планированию беременности, в основной группе – к плановому проведению сеансов плазмафереза. В 1-й группе по окончании проведения процедур плазмафереза и на фоне нормализации лабораторных параметров переходили к планированию и подготовке женщин к беременности.

Длительность бесплодия в анамнезе колебалась от 1,5 до 16 лет и в среднем составила  $4,7 \pm 2,9$  года. Первичное бесплодие в анамнезе выявлено у 28 (35%) пациенток, вторичное – у 51 (65%). Главной причиной нарушения репродуктивной функции у женщин основной группы подтвержден тубо-перитонеальный фактор бесплодия.

Критерии включения больных в исследование: привычное невынашивание на фоне развития АФС в анамнезе; наличие письменного информированного согласия; возраст 22–32 года; одноплодная беременность; отсутствие на момент включения, а также на протяжении всего исследования тяжелых сопутствующих терапевтических, инфекционных, иммунологических и хирургических заболеваний и осложнений; гомозиготный физиологический набор здоровых генов системы гемостаза. Критерии не включения больных в исследование: моложе 22 и старше 32 лет; наличие тяжелых эндокринных заболеваний, в том числе синдром поликистозных яичников, сахарный диабет, патология щитовидной железы, надпочечников, гипофиза, гипоталамуса; тяжелый физический труд, профессиональные вредности; склонность к гемофилии, тромбофилии или мутации генов системы гемостаза; наличие в анамнезе или развитие в ходе клинического исследования аборт с генетическими мутациями abortивного материала, свидетель-

ствующими о невозможности благополучного завершения текущей беременности.

Средний возраст пациенток, принявших участие в исследовании, составил  $26,1 \pm 2,7$  года. Статистически значимых различий по возрасту между пациентками основных групп, группы сравнения и подгруппами не выявлено ( $p > 0,05$ ). С целью идентификации инфекционного процесса, отслеживания динамики его развития, эффективности лечения и верификации клинического и лабораторного излечения использовали определение антител классов иммуноглобулинов (IgG и IgM, их avidности, наличие/отсутствие антигенов инфекционных агентов, их титр. Исследования проводили с помощью иммунохемилюминесценции на автоматических анализаторах Architect 2000 (Abbott, США) и Immulite 2000 (Siemens, Германия), используя стандартизованные оригинальные реагенты. При этом определяли маркеры следующих инфекций: TORCH, включая сифилис, вирус Эпштейна–Барр, вирус иммунодефицита человека, гепатиты А, В и С. Всем женщинам проводили бактериоскопическое и бактериологическое исследование цервикального отделяемого, мазков на микрофлору. С целью идентификации воспалительных агентов, исследования биоценоза влагалища обследуемых женщин использовались бактериоскопия и микроскопия мазка половых органов, которые проводились трижды в динамике – I, II и III триместры беременности.

Ключевые параметры звеньев гемостаза определяли с помощью исследования тромбоцитарного и плазменного компонентов. Для исследования тромбоцитарного звена использовали импедансный агрегометр фирмы Roche (Франция) Multiplate с набором стандартизованных специфических активаторов агрегации. Концентрацию фибриногена в венозной крови, активность и содержание факторов свертывания крови, гепарина, ингибитора плазмина, плазминогена, протеина С, S определяли на автоматическом коагулометре ACL-700 (Laboratories Instrumentals, США). У всех обследованных женщин определяли наиболее часто встречающиеся полиморфизмы генов системы гемостаза: мутацию Лейдена (фактор V); мутацию гена протромбина, мутацию метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR); мутацию метилентетрагидрофолатредуктазы (MTRR); мутацию ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Молекулярные исследования венозной крови проводили с использованием полимеразной цепной реакции на амплификаторе Rotor-Gene (QIAGEN, Германия) и ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). Для оценки максимально изолированного эффекта влияния наличия элементов АФС на зачатие, вынашивание беременности и исход родов, а также эффективности эфферентной терапии АФС в исследование включались только те пациентки, которые не имели лабораторных признаков перечисленных мутаций.

Лабораторную диагностику АФС проводили с помощью идентификации аутоантител: ВА, антител к фосфолипидам (антитела класса IgG, IgM, IgA к кардиолипину, фосфатидилсерину – ФС, гликопротеину, аннексину, протромбину) и/или к  $\beta$ -субъединице хорионического гонадотропина человека (IgM и IgG). Наличие антител в венозной крови определяли на анализаторе Multiscan EX методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием оригинальных наборов тестов. Кратность лабораторных исследований в динамике составляла 6-кратное определение параметра в идентичных условиях.

Плазмаферез проводили пациенткам, включенным в основную группу, соблюдая рекомендации по применению данной процедуры при подготовке к беременности с целью удаления из крови (снижения концентрации) аутоантител, а также показания и противопоказания к эфферентной терапии. Плазмаферез осуществляли по прерывистой методике на фоне обязательной стандартизованной премедикации, включавшей в себя антигистаминные и гормональные препараты. Все женщины получали традиционную перфузионную подготовку, направленную на снижение концентрации аутоантител, обуславливающих развитие АФС и свидетельствующих о нем. Среднее количество из-

влекаемой в течение одной процедуры плазмы составляло  $976,5 \pm 112,3$  мл. В связи с этим предперфузионную подготовку всем женщинам проводили в формате инфузионной терапии в режиме умеренной гемодилюции с коррекцией электролитного и белкового баланса. Операция завершилась постепенным восполнением плазменного дефицита с помощью свежесамозамороженной донорской плазмы не менее 80% объема эксфузированной плазмы, белковыми кровезаменителями, кристаллоидами. Кровь эксфузировали в стерильные пластиковые контейнеры с антикоагулянтом типа «Гемакон» и подвергали центрифугированию на центрифуге «ОС-6М» в течение 20 мин при скорости 1500 оборотов в минуту. После центрифугирования плазму удаляли, а эритроцитарную массу разводили изотоническим раствором натрия хлорида в соотношении 1:1,5 при температуре  $37^\circ\text{C}$ . Подобное экстракорпоральное «отмывание» эритроцитов проводили трехкратно последовательно друг за другом без интервалов. Последняя порция разведенной изотоническим раствором эритроцитарной массы после трехкратного отмывания подвергалась дозированной воздействию лучей гелий-неонового лазера длиной волны 632 нм с помощью аппарата «Алок-1». Для этого в сегмент системы ПК-11-05, по которой переливали эритроцитарную массу, с помощью моноволоконного световода подавали луч гелий-неонового лазера. При мощности излучения на дистальном конце световода 10 мВт, скорости инфузии 0,2–0,4 мл/с и времени облучения 18–22 мин суммарная доза облучения составляла  $(3–3,5) \times 0,1$  Дж/мл. Плазма эксфузировалась в объеме 35–40% от объема циркулирующей плазмы. Плазмазамещение проводилось коллоидными растворами, белковыми препаратами, свежесамозамороженной донорской плазмой в объеме не менее 100% от эксфузии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, а также согласно правилу двух и трех сигм ( $\sigma$ ). При сравнении количественных признаков двух совокупностей несвязанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Манна–Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критерий Вилкоксона использовался при сравнении двух связанных выборок. При сравнении качественных признаков применяли  $\chi^2$ . Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95%.

## Результаты и обсуждение

В ходе исследования выявлено, что IgG к  $\beta 2$ -гликопротеину-1 ( $\beta 2$ -GPI) фиксируется чаще всего у женщин с АФС с частотой 60–80%. При этом у каждой 4-й данный маркер встречается в изолированном виде. Вторым по частоте встречаемости классом антител были суммарные антитела к фосфолипидам, повышение которых наблюдалось у 80% обследованных. При этом в изолированной форме данный маркер не встречался, что, безусловно, указывает на его низкую диагностическую специфичность. Более того, данный класс внутри каждой группы увеличивался при положительных маркерах TORCH-инфекции. Еще реже в крови фиксировались IgG к кардиолипину, уровень которых был повышен практически у каждой 3-й пациентки. При этом 75% случаев характеризовались сочетанным повышением данного класса и иных АФА. IgG к кардиолипину также достоверно чаще наблюдались у женщин с положительными маркерами TORCH-инфекции, что, вероятно, связано с антигенной схожестью кардиолипина с антигенами микробной и вирусной этиологии. Лишь у каждой 4-й из обследованных женщин наблюдалось наличие ВА в крови. Данный маркер практически в 2 раза чаще встречался в изолированном виде, нежели в сочетании. Особенностью ВА была также сопоставимая частота встречаемости у пациенток с наличием и без TORCH-инфекции.

| Таблица 1. Корреляционные связи между числом репродуктивных потерь и наличием АФА в зависимости от количества репродуктивных потерь (r; p)<br>Table 1. Correlation between the number of reproductive losses and the presence of antiphospholipid antibodies depending on the number of reproductive losses (r; p) |           |               |                |                |                |
|--|-----------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| Пара сравниваемых показателей  | Подгруппа | I1 (n=36)     | I2 (n=37)      | II1 (n=34)     | II2 (n=30)     |
| Количество репродуктивных потерь – ВА  |           | 0,47; p=0,012 | 0,57; p=0,013  | 0,39; p=0,001  | 0,67; p=0,023  |
| Количество репродуктивных потерь – IgG к кардиолипину  |           | 0,79; p=0,001 | 0,87; p=0,012  | 0,89; p=0,007  | 0,92; p=0,005  |
| Количество репродуктивных потерь – IgM к кардиолипину  |           | 0,38; p=0,042 | 0,29; p=0,015  | 0,49; p=0,017  | 0,32; p=0,010  |
| Количество репродуктивных потерь – IgG к $\beta$ 2-GPI   |           | 0,44; p=0,042 | 0,57; p=0,012  | 0,69; p=0,007  | 0,34; p=0,005  |
| Количество репродуктивных потерь – IgM к $\beta$ 2-GPI   |           | 0,74; p=0,001 | 0,53; p=0,001  | 0,50; p=0,002  | 0,20; p=0,003  |
| Количество репродуктивных потерь – IgG к аннексину V класса  |           | 0,33; p=0,012 | 0,17; p=0,001  | 0,15; p=0,001  | 0,02; p=0,005  |
| Количество репродуктивных потерь – IgM к аннексину V класса  |           | 0,64; p=0,020 | 0,59; p=0,010  | 0,73; p=0,002  | 0,42; p=0,002  |
| Количество репродуктивных потерь – антитела к хорионическому гонадотропину   |           | 0,15; p=0,002 | 0,22; p=0,011  | -0,07; p=0,001 | 0,11; p=0,001  |
| Количество репродуктивных потерь – IgG к фосфолипидам  |           | 0,11; p=0,002 | -0,06; p=0,013 | 0,13; p=0,047  | -0,13; p=0,001 |
| Количество репродуктивных потерь – IgM к фосфолипидам  |           | 0,02; p=0,001 | 0,05; p=0,001  | 0,16; p=0,011  | -0,04; p=0,001 |

В динамике наблюдения за пациентками с АФС оценивались не только абсолютные значения величин, выражающих уровень содержания того или иного маркера, но и частота встречаемости каждого признака, а также изменение данной частоты после проведения терапии. Так, при сравнении частоты встречаемости АФА у обследованных до и после плазмафереза выявлено максимальное (в 2–3 раза) уменьшение встречаемости IgG к  $\beta$ 2-GPI после эфферентной терапии. При этом у TORCH-инфицированных женщин данное снижение было более выражено, в то время как у пациенток, подвергшихся стандартной терапии, изменений по частоте встречаемости IgG к  $\beta$ 2-GPI не отмечено.

Встречаемость в крови IgG к кардиолипину у женщин с АФС процедуры плазмафереза не позволили существенно снизить, уменьшив их только в виде тенденции к снижению. Стандартная терапия, проводимая во 2-й группе, не привела к изменениям по частоте встречаемости повышенного уровня IgG к кардиолипину. Статистически значимо после проведения плазмафереза снизилась частота встречаемости одного из ключевых маркеров плазмафереза – ВА (более чем в 2 раза). Во 2-й группе снижение встречаемости ВА после проведения стандартной терапии происходило только в случаях изолированного присутствия данного маркера в крови. На 20% уменьшалась встречаемость женщин с повышенным содержанием антител к хорионическому гонадотропину после проведения курса эфферентной терапии. Стандартная терапия по данному показателю приводила к положительным изменениям только у TORCH-неинфицированных женщин.

В ходе проведения исследования четко доказано снижение титра АФА у женщин с привычным невынашиванием после проведения курса плазмафереза. Эфферентная терапия приводила к достоверному снижению антител следующих классов: ВА, IgG к кардиолипину, IgM к кардиолипину, IgG к  $\beta$ 2-GPI, IgM к  $\beta$ 2-GPI, IgG к аннексину V класса, IgM к аннексину V класса, антитела к хорионическому гонадотропину, IgG к фосфолипидам, IgM к фосфолипидам.

Помимо более специфических и изученных IgG исследовались и IgM, которые более характерны для остро протекающего воспалительного процесса и/или иммунного ответа. При изучении содержания острофазных антител выявлены 2 особенности. Во-первых, их статистическая обработка сопровождалась выявлением более существенных крайних значений (минимальные и максимальные величины в большей степени отклонялись от медианы). Во-вторых, плазмаферез в большей степени способствовал нормализации данных показателей в сравнении с изменениями содержания IgG, возникающими после эфферентной терапии, которые характеризовались меньшим снижением относительно исходных величин. В-третьих, у пациенток, которым не проводился плазмаферез и тем более у которых были положительные маркеры наличия TORCH-инфекции, после стандартной терапии отмечалась тен-

денция к незначительному росту концентрации АФА класса IgM.

Стандартная терапия, которая проводилась женщинам 2-й группы, способствовала достоверному снижению титра антител следующих классов: ВА, IgG к кардиолипину, IgG к  $\beta$ 2-GPI, т.е. только к 3 классам против 10 (снижение последних характерно для женщин, в прегравидарную подготовку которых включен плазмаферез).

Использование плазмафереза у женщин 1-й группы позволило снизить уровень АФА более чем в 3–5 раз по отношению к исходному (до терапии) уровню. При этом большинство из показателей иммуноглобулинов приближалось в конце курса терапии к показателям физиологической нормы и не отличалось от группы контроля.

Стандартная терапия в меньшей степени, чем плазмаферез, способствовала нормализации уровня таких антител, как IgM к кардиолипину, IgM к  $\beta$ 2-GPI, IgG к аннексину V класса, IgM к аннексину V класса, антитела к хорионическому гонадотропину, IgG к фосфолипидам, IgM к фосфолипидам. Однако необходимо отметить, что профилактика тромботических осложнений в совокупности с комплексной противовирусной терапией способствовала более выраженному снижению титра АФА у TORCH-инфицированных женщин, чем стандартная терапия у женщин с отсутствием маркеров активности TORCH-инфекции. В среднем стандартная терапия у TORCH-инфицированных женщин была на 15–20% эффективнее (по уровню снижения титра антител), чем у неинфицированных. Более того, в ряде случаев на фоне стандартной терапии наблюдалась слабая тенденция к увеличению ряда показателей содержания в крови АФА. Так, у пациенток подгруппы II1 после терапии выявлена тенденция к росту концентрации следующих антител: IgG и IgM к фосфолипидам, IgG и IgM к аннексину V класса, IgM к кардиолипину. Такая логика изменений содержания АФА на фоне применения плазмафереза и стандартного протокола профилактики тромбообразования с противовирусной терапией позволяет утверждать о наличии иммунологических механизмов развития невынашивания, индуцированных вирусами и коагулопатией, как самостоятельной патогенной единицы.

В настоящее время определенную значимость в патогенезе АФС придает дифосфотидилглицеролу (кардиолипину) – фосфолипиду, являющемуся составной частью внутренней мембраны митохондрий [15]. Именно для наличия аутоантител против кардиолипина выявлена наибольшая корреляционная связь с тяжестью течения АФС (табл. 1). При этом сильная прямая корреляция с количеством репродуктивных потерь была как при расчетах с IgM, так и с IgG.

Вторым параметром по уровню корреляционной связи с количеством репродуктивных потерь были анти- $\beta$ 2-GPI. Важным ключом к лучшему пониманию патофизиологии АФС является разгадка биологии  $\beta$ 2-GPI. Он состоит из 5 до-

Таблица 2. Корреляционные связи между показателями активности протеина С, S, протромбина и содержанием в крови АФА у женщин с привычным невынашиванием в зависимости от количества репродуктивных потерь в динамике  
 Table 2. Correlation between indicators of protein C, protein S and prothrombin activity and blood antiphospholipid antibodies levels in women with recurrent miscarriage depending on the number of reproductive losses in dynamics

| Пара   | Подгруппа | I1 (n=36)       | I2 (n=37)       | II1 (n=34)     | II2 (n=30)     |
|--|-----------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| Количество репродуктивных потерь – 1         |           |                 |                 |                |                |
| ВА – протеин С                               |           | 0,17; p=0,002   | 0,04; p=0,033   | 0,24; p=0,036  | 0,04; p=0,010  |
| IgG к кардиолипину – протеин С               |           | 0,18; p=0,001   | 0,15; p=0,002   | -0,10; p=0,022 | -0,25; p=0,012 |
| IgG к $\beta$ 2-GPI – протеин S              |           | 0,20; p=0,054   | 0,12; p=0,005   | -0,22; p=0,033 | -0,12; p=0,013 |
| ВА – протромбин                              |           | 0,30; p=0,030   | 0,42; p=0,015   | 0,30; p=0,022  | 0,52; p=0,045  |
| Количество репродуктивных потерь – 2 и более |           |                 |                 |                |                |
| ВА – протеин С                               |           | 0,20; p=0,041   | -0,11; p=0,001  | -0,13; p=0,001 | -0,17; p=0,002 |
| IgG к кардиолипину – протеин С               |           | 0,12; p=0,020   | 0,13; p=0,011   | 0,22; p=0,031  | -0,23; p=0,007 |
| IgG к $\beta$ 2-GPI – протеин S              |           | -0,11*; p=0,011 | -0,16*; p=0,003 | -0,32; p=0,016 | -0,50; p=0,001 |
| ВА – протромбин                              |           | 0,11*; p=0,013  | -0,11*; p=0,001 | -0,41; p=0,012 | -0,61; p=0,001 |

менов, 5-й положительно заряжен, и с ним связываются анионные фосфолипиды, а 1-й домен содержит эпитоп GLY40-ARG43, который распознает анти- $\beta$ 2-GPI, обладает ВА-активностью и строго ассоциирован с тромбозами [6]. При этом наибольшее значение коэффициента корреляции было у IgG, в то время как IgM у TORCH-инфицированных женщин не имел четко установленной связи с количеством репродуктивных потерь. Подобные изменения выявлены и при анализе связей между количеством репродуктивных потерь и уровнем антител к хорионическому гонадотропину у женщин обеих групп. Существует известная связь между АФА и анти- $\beta$ 2-GPI, АФС и инфекционными агентами. Среди инфекционных заболеваний, связанных с наличием анти- $\beta$ 2-GPI, есть вирусы (парвовирус В19, цитомегаловирус, ВИЧ, вирус ветряной оспы, вирус Эпштейн-Барр, гепатиты В/С, аденовирус, Т-лимфотропный вирус человека 1), бактерии (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella typhi*, *Mycobacterium leprae*, *Escherichia coli*, *Rickettsia typhi*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*) и паразиты (*Plasmodium falciparum*, *Borrelia burgdorferi*, *leptospirosis*, *leishmania*). Согласно исследованиям экспериментальных моделей АФС  $\beta$ 2-GPI-связанные синтетические пептиды и инфекционные агенты имеют высокую гомологию и демонстрируют молекулярную мимикрию между синтетическими пептидами, родственными  $\beta$ 2-GPI, предназначенными для обеспечения эпитопов для анти- $\beta$ 2-GPI и патогенных структур [6].  $\beta$ 2-GPI представляет собой молекулу-уборщика со специфическим сайтом связывания для отрицательно заряженного фосфолипидного ФС [16]. Благодаря связыванию с ФС  $\beta$ 2-GPI облегчает удаление частиц и апоптотических тел из кровообращения. Клеточные микрочастицы являются основными источниками экспрессии ФС в кровообращении. Таким образом, анти- $\beta$ 2GPI могут вызывать нарушения клеточных микрочастиц путем маскировки молекул  $\beta$ 2-GPI, следствием чего является накопление клеточного «мусора», который влияет на аутоиммунитет и воспалительные состояния [6].

Вероятно, длительность формирования иммунологического ответа у беременных женщин, а также необходимость наличия плаценты для полноценной продукции антител к аннексину V являлись причиной отсутствия корреляционных связей между уровнем IgG к аннексину V класса и количеством репродуктивных потерь. Одновременно с данными показателями корреляция в паре «количество репродуктивных потерь – IgM к аннексину V класса» характеризовалась как прямая умеренной или средней силы, что, в том числе, свидетельствует о необходимости диагностически верного использования интерпретации изменений данных показателей до наступления беременности и на разных этапах развития беременности и патологии плаценты. Обращает на себя внимание и факт отсутствия какой-либо корреляции между количеством репродуктивных потерь и содержа-

нием в крови антител к фосфолипидам класса IgG и IgM. Это в очередной раз подтверждает малое диагностическое и клиническое значение данного показателя, а также свидетельствует о необходимости оптимального, клинически обоснованного подбора времени сдачи крови для проведения лабораторных исследований, направленного прежде всего на максимальное исключение неспецифического увеличения антителообразования вследствие индифферентных в акушерском направлении воспалительных процессов.

В настоящее время установлено, что не только и не столько играют ключевую роль в аутоиммунной агрессии изолированные антитела к фосфолипидам [15]. Развитие полноценного аутоиммунного процесса и всей «цепочки» патогенных факторов считается невозможным без участия так называемых кофакторов, при связывании с которыми образуются истинные комплексы «антиген-антитело», а фосфолипиды приобретают свойства «полных» антигенов. К подобным кофакторам относятся: протромбин,  $\beta$ 2-GPI, протеин С, протеин S, плацентарный антикоагулянтный протеин (РАР-1), аннексин V, мембранные белки тромбоцитов и эндотелиальных клеток. В нашем исследовании в обязательный объем обследования женщин входило определение активности и содержания протеинов С и S,  $\beta$ 2-GPI и протромбина (табл. 2). В ходе проведения корреляционного анализа между содержанием показателей системы гемостаза, АФА и количеством репродуктивных потерь учитывались лабораторные параметры, оцененные в динамике наблюдения, в ходе проведения назначенной специфической терапии.

Противопоставление уровней корреляционных связей, их характера и силы позволило сделать несколько заключений. Во-первых, обращает на себя внимание смена направленности корреляционной связи с положительной у женщин основной группы на отрицательную в группе сравнения. Такая динамика изменений была отмечена в следующих парах сравнения: IgG к кардиолипину – протеин С и IgG к  $\beta$ 2-GPI – протеин S у женщин с однократной репродуктивной потерей и в парах IgG к  $\beta$ 2-GPI – протеин S, ВА – протромбин у женщин с 2 и более потерями беременности. Это может свидетельствовать об усилении расходования естественных антикоагулянтов или снижении их активности/содержания и существенном росте тромбообразования у TORCH-инфицированных женщин на фоне АФС, многократных потерь беременности и стандартной терапии.

Во-вторых, у TORCH-инфицированных женщин с одной репродуктивной потерей вне зависимости от комплекса терапевтических мероприятий в рамках умеренной корреляции коэффициент «r» в паре ВА – протромбин был практически на 50% выше, чем у неинфицированных женщин, что, вероятно, свидетельствовало о постепенной подготовке организма к родам и профилактике кровопотери. В-третьих, особого внимания заслуживает динамика изменений IgG к  $\beta$ 2-GPI, протеина S, ВА и протромбина у женщин с многочисленными репродуктивными потерями в

анамнезе. В ходе корреляционного анализа выявлено кратное увеличение отрицательной связи до среднего уровня в парах IgG к  $\beta$ 2-GPI – протеин S и ВА – протромбин у TORCH-инфицированных женщин с многочисленными репродуктивными потерями на фоне стандартной терапии, что однозначно свидетельствовало о разнонаправленном движении данных показателей, усиливая процессы тромбообразования в женском организме. В многочисленных исследованиях выявлено, что антителообразование при АФС инициируется под воздействием как экзогенных, так и эндогенных факторов [15]. Основной экзогенной причиной является инфекционный агент.

## Выводы

1. Выявлены и интерпретированы корреляционные взаимосвязи между исходным уровнем и динамикой содержания АФА, количеством гестационных потерь, а также рядом параметров системы гемостаза. Для наличия аутоантител против кардиолипина выявлена наибольшая корреляционная связь с тяжестью течения АФС. Вторым параметром по уровню корреляционной связи с количеством репродуктивных потерь были анти- $\beta$ 2-GPI. Доказаны негативное влияние, диагностическое и патогенетическое значение прежде всего IgG в сравнении с IgM, IgG к кардиолипину, IgG к аннексину V, IgG к кардиолипину и ВА.
2. Выявлено самостоятельное негативное влияние на лабораторные параметры АФС гестационных потерь в количестве более 2.
3. Основной экзогенной причиной антителообразования при АФС является инфекционный агент. Ключевым эндогенным фактором антителообразования признано нарушение эндотелиального гемостаза. Дальнейшее исследование будет посвящено результатам взаимного влияния генитальной инфекции, активации гемостаза и течения АФС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

1. Скворцова М.Ю., Прилуцкая С.Г. Современное состояние проблемы привычной потери беременности: дискуссионные вопросы причин и факторов риска, тактика периконцепционного ведения. *Гинекология*. 2017; 19 (2): 59–65. [Skvortsova M.Yu., Prilutskaia S.G. Current state of the problem of habitual loss of pregnancy: discussion questions of causes and risk factors, tactics of periconceptive management. *Gynecology*. 2017; 19 (2): 59–65 (in Russian).]
2. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А. и др. Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии. *Акуш., гинекол. и репрод.* 2014; 8: 39–60. [Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Makatsariia N.A. et al. Antifosfolipidnye antitela, ikh patogeneticheskoe i diagnosticheskoe znachenie pri akusher'skoi patologii. *Akush., ginekol. i reprod.* 2014; 8: 39–60 (in Russian).]
3. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017; 151: S43–S47.
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 295–306.
5. Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О. Катастрофический антифосфолипидный синдром. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15 (6): 37–51. [Makatsariia A.D., Khizroeva D.Kh., Bitsadze V.O. Katastroficheskiy antifosfolipidnyi sindrom. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2016; 15 (6): 37–51 (in Russian).]
6. Гри Ж.-К., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Антифосфолипидный синдром и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2018; 10: 5–11. [Gri Zh.-K., Makatsariia A.D., Bitsadze V.O. et al. Antifosfolipidnyi sindrom i beremennost'. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 10: 5–11 (in Russian).]
7. Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Стулева Н.С. Катастрофическая форма антифосфолипидного синдрома во время беременности. *Акушерство и гинекология*. 2017; 7: 155–60. [Khizroeva D.Kh., Bitsadze V.O., Makatsariia A.D., Stuleva N.S. Katastroficheskaia forma antifosfolipidnogo sindroma vo vremia beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 7: 155–60 (in Russian).]
8. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): e691S–736S.
9. Гончарова А.А., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В. и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2018; 1 (72): 52–6. [Goncharova A.A., Kravchenko E.N., Krivchik G.V. et al. Antifosfolipidnyi sindrom v akusher'skoi praktike. *Mat' i Ditiya v Kuzbasse*. 2018; 1 (72): 52–6 (in Russian).]
10. Тетруашвили Н.К., Ионанидзе Т.Б., Агаджанова А.А., Менжинская И.В. Использование бемипарина в лечении акушерского антифосфолипидного синдрома. *Гинекология*. 2015; 17 (3): 49–51. [Tetrushvili N.K., Ionanidze T.B., Agadzhanova A.A., Menzhinskaya I.V. The use of bemiparin in obstetric antiphospholipid syndrome. *Gynecology*. 2015; 17 (3): 49–51 (in Russian).]
11. Akinshina S, Makatsariya A, Bitsadze V et al. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis. *J Perinat Med* 2018; pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2017-0329/jpm-2017-0329.xml
12. Mekinian A, Alijotas-Reig J, Carrat F et al. On the behalf of the SNFMI and the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2017; 16 (7): 730–4.
13. Запорожан В.И., Линников В.И., Евдокимова В.В. Катастрофический антифосфолипидный синдром в акушерской практике. *ScienceRise* 2015; 5/4 (10): 61–4. [Zaporozhan V.I., Linnikov V.I., Evdokimova V.V. Katastroficheskiy antifosfolipidnyi sindrom v akusher'skoi praktike. *ScienceRise* 2015; 5/4 (10): 61–4 (in Russian).]
14. Танышева Г.А., Желпакова М.С., Маусымбаева Н.Б. и др. Способ прегравидарной подготовки женщины с антифосфолипидным синдромом и его клинические результаты. *Наука и здравоохранение*. 2015; 6: 124–32. [Tanysheva G.A., Zhelpakova M.S., Mausymbaeva N.B. et al. Sposob pregravidarnoi podgotovki zhenshchin s antifosfolipidnym sindromom i ego klinicheskie rezul'taty. *Nauka i zdavookhranenie*. 2015; 6: 124–32 (in Russian).]
15. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Основные вопросы иммунологии репродукции. *Мед. аспекты здоровья женщины*. 2010; 31 (4): 15–21. [Dubossarskaia Z.M., Dubossarskaia Yu.A. Osnovnye voprosy immunologii reproduktivnoi. *Med. aspekty zdorov'ia zhenshchiny*. 2010; 31 (4): 15–21 (in Russian).]
16. De Groot PG, Meijers JC. b(2)-Glycoprotein I: evolution, structure and function. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (7): 1275–84.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Кравченко Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: kravchenko.en@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9481-8812>

**Гончарова Анастасия Александровна** – зам. глав. врача по клинико-экспертной работе БУЗОО ГКПЦ. E-mail: goncharova220986@rambler.ru

**Elena N. Kravchenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: kravchenko.en@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9481-8812>

**Anastasiia A. Goncharova** – deputy head physician, City Clinical Perinatal Center. E-mail: goncharova220986@rambler.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019

# Диагностический и прогностический потенциал применения эхографии и трехмерной эндовизуализации у женщин с варикозным расширением вен малого таза

А.И. Гус<sup>✉1</sup>, Д.А. Ступин<sup>2</sup>, А.А. Семендяев<sup>2</sup>, М.А. Черепанова<sup>3</sup>, Н.В. Акудович<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉ [a\\_gus@oparina4.ru](mailto:a_gus@oparina4.ru)

## Аннотация

**Цель.** Изучить диагностический и прогностический потенциал комплексного применения эхографии и 3D-лапароскопии у женщин с варикозным расширением вен малого таза (ВРВМТ).

**Материалы и методы.** В исследование вошли 100 женщин, из которых основную группу составили 39 пациенток с различной степенью тяжести ВРВМТ, контрольную – 61 женщина без патологии венозной системы. Всем пациенткам проведено полное клинико-анамнестическое обследование с подбором пар, имевших наиболее значимые факторы в отношении прогноза развития заболевания: средний возраст более 35 лет, отягощенный варикозной болезнью вен анамнез, боль в нижних отделах живота, дисменорея и диспареуния. Исследование венозной системы малого таза включало дуплексное ангиосканирование и проведение ретроградной эндоскопической функциональной пробы под контролем трехмерного изображения. Для выявления нормативных флебологических параметров использовали многофакторный анализ (логистическую регрессию).

**Результаты.** Предикторами раннего ВРВМТ являются следующие отношения:  $V_{\max}$  в каваоварикальном сегменте/ $V_{\max}$  в области ворот правого яичника – 8,3 и более и  $V_{\max}$  в ренооварикальном сегменте/ $V_{\max}$  в области ворот левого яичника – 8 и выше. Степень тяжести ВРВМТ обусловлена прогрессированием нарушений гемодинамических параметров в магистральных стволах яичниковых вен и распространением венозного полнокровия в сплетениях малого таза.

**Заключение.** Критерии флебодинамики малого таза позволяют прогнозировать формирование ВРВМТ и степень тяжести патологического процесса. Для раннего ВРВМТ характерно наличие варикозных изменений в бассейне яичниковых вен, для позднего – венозное полнокровие всех венозных сплетений малого таза.

**Ключевые слова:** варикозное расширение вен малого таза, формирование варикозного расширения вен малого таза, степень тяжести варикозного расширения вен малого таза, флебодинамические критерии.

**Для цитирования:** Гус А.И., Ступин Д.А., Семендяев А.А. и др. Диагностический и прогностический потенциал применения эхографии и трехмерной эндовизуализации у женщин с варикозным расширением вен малого таза. Гинекология. 2019; 21 (5): 59–64. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190661

Original Article

## Diagnostic and prognostic potential of the use of ultrasound and three-dimensional endo-visualization in women with pelvic varicose veins

Aleksandr I. Gus<sup>✉1</sup>, Dmitrii A. Stupin<sup>2</sup>, Andrei A. Semendiaev<sup>2</sup>, Mariia A. Cherepanova<sup>3</sup>, Natalia V. Akudovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

✉ [a\\_gus@oparina4.ru](mailto:a_gus@oparina4.ru)

## Abstract

**Aim.** To study the diagnostic and prognostic potential of the complex use of ultrasound and 3D laparoscopy in women with pelvic varicose veins (PVV).

**Outcomes and methods.** The study included 100 women who were divided into two groups: the main group (39 patients with various severity PVV) and the control group (61 women with no venous system disorders). All patients had a complete clinical examination with the selection of pairs that had the most significant factors for the disease prognosis: average age over 35 years, history of varicose veins, pain in the lower abdomen, dysmenorrhea and dyspareunia. Examination of the small pelvis venous system included duplex angioscanning and retrograde endoscopic functional test controlled by the three-dimensional image. Multivariate analysis (logistic regression) was used to identify normative phlebological parameters.

**Results.** Predictors of early PVV are the following ratios:  $V_{\max}$  in the cava-ovarian segment/ $V_{\max}$  in the right ovary portal  $\geq 8.3$  and  $V_{\max}$  in the reno-ovarian segment/ $V_{\max}$  in the left ovarian portal  $\geq 8$ . The severity of PVV is determined by a progression of alterations in hemodynamic parameters in the main ovarian veins and a spreading venous congestion in the small pelvis plexuses.

**Conclusions.** Criteria of small pelvis phlebohodynamics make it possible to predict a development of PVV and a severity of the pathological process. Ovarian varicose veins are characteristic of early PVV and venous plethora of all pelvis venous plexuses is characteristic of late PVV.

**Key words:** pelvis varicose veins, development of pelvis varicose veins, severity of pelvis varicose veins, phlebohodynamics criteria.

**For citation:** Gus A.I., Stupin D.A., Semendiaev A.A. et al. Diagnostic and prognostic potential of the use of ultrasound and three-dimensional endo-visualization in women with pelvic varicose veins, Gynecology. 2019; 21 (5): 59–64. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190661

Диагностика варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) у женщин – сложная и неоднозначная проблема. Даже в физиологических условиях (ортостатическое положение тела, физические нагрузки, наличие бе-

ременности) имеется анатомо-функциональная предрасположенность к развитию заболевания. Венозная циркуляция в малом таза определяется тесной гемодинамической взаимосвязью между нижней полостью, почечной, яичнико-

Рис. 1. Эхограмма. Трансвагинальное УЗИ. ВРВМТ 1-й степени тяжести. Диаметр вен не превышает 4,7 мм.  
Fig. 1. The echogram. Transvaginal ultrasound. First-degree pelvic varicose veins. The veins' diameter does not exceed 4,7 mm.



Рис. 2. Ретроградная гемодинамическая проба, контролируемая 3D-визуализацией при выполнении лапароскопии. Выраженное кровенаполнение бассейнов левых ЯВ и маточной вены.  
Fig. 2. Retrograde hemodynamic test controlled by 3D-visualization when performing laparoscopy. Pronounced blood filling of pools of the left ovarian vein and the uterine vein.



выми венами, многочисленными сплетениями и анастомозами, образующими регионарное русло, по которому кровь может двигаться в любом направлении, подчиняясь законам гидродинамики.

Этиологическими факторами развития патологических вено-венозных сбросов в нижние отделы брюшной полости являются: аортомезентеральная компрессия левой почечной вены, несостоятельность кавоовариального анастомоза (нетипичное расположение устья правой яичниковой вены с изменением угла ее впадения в нижнюю полую вену), а также неполноценность стенок, клапанная недостаточность, субсерозное расположение (в дубликатурах брюшины) и отсутствие внешнего каркаса жесткости вен.

В условиях тазового венозного полнокровия развиваются дегенеративно-дистрофические изменения, варикозная трансформация стенок сосудов, нарушения микроциркуляции, транспорта кислорода, ишемия тканей, ухудшение функции тазовых органов, патологическое течение репродуктивного периода и нарушение качества жизни женщин.

Следовательно, прогнозирование и своевременная диагностика ВРВМТ являются неотложными задачами, необходимым компонентом решения которых могут служить современные ультразвуковые и эндоскопические методы диагностики.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) по праву занимает ведущее место в обнаружении данной патологии. Однако проведение эхографического дифференциально-диагностического поиска не позволяет диагностировать гемодинамические нарушения одновременно в близлежащих ве-

Рис. 3. Эхограмма. Трансабдоминальное УЗИ. Устье левой ЯВ.  $V=9,1$  см/с.  
Fig. 3. The echogram. Transabdominal ultrasound. The left ovarian vein orifice.  $V=9,1$  cm/s.



Рис. 4. Эхограмма. Трансабдоминальное УЗИ. Устье правой ЯВ.  $V=9$  см/с.  
Fig. 4. The echogram. Transabdominal ultrasound. The right ovarian vein orifice.  $V=9$  cm/s.



нозных бассейнах малого таза (рис. 1) [1], также имеются ограничения, связанные с отсутствием четких нормативных критериев флебогемодинамики, а в случае наличия патологии в различных этапах не всегда способствует проведению оценки распространенности варикоза в регионарном венозном русле [2].

Внедрение в клиническую практику трехмерной системы изображения (рис. 2), оказывает помощь в детализации дистальных отделов сосудистого русла, с учетом этих возможностей открываются новые перспективы диагностики ВРВМТ [3].

В научной литературе отсутствуют сведения о комплексном применении ультразвуковых методов исследования и трехмерной эндовизуализации, не определены четкие критерии оценки состояния флебогемодинамики малого таза у здоровых женщин и при ВРВМТ. Очевидно, что данные вопросы требуют углубленного и всестороннего изучения.

**Цель исследования** – изучить диагностический и прогностический потенциал комплексного применения эхографии и 3D-лапароскопии у женщин с ВРВМТ.

### Материалы и методы

Проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 100 женщин в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст  $36,2 \pm 6,3$  года) группы риска развития ВРВМТ, которые имели наиболее значимые клинико-анамнестические факторы в отношении прогноза развития заболевания: средний возраст более 35 лет, отягощенный варикозной болезнью вен анамнез, боль в нижних отделах живота, дисменорею и диспареунию. Из них у 39 пациенток (основная группа) в последующем развилась ВРВМТ: у 20 – 1-й степени тяжести, 11 – 2-й (рис. 3), 8 – 3-й (рис. 4), группу сравнения составили 61 женщина без ВРВМТ.

Таблица 1. Прогностическое значение гемодинамических признаков в определении степени тяжести ВРВМТ у женщин (%)  
Table 1. The prognostic value of hemodynamic signs in determining the severity of pelvic varicose veins in women (%)

| Признак                    | Степень тяжести ВРВМТ |               |          |                  |               |          |                  |               |          |
|----------------------------|-----------------------|---------------|----------|------------------|---------------|----------|------------------|---------------|----------|
|                            | 1-я                   |               |          | 2-я              |               |          | 3-я              |               |          |
|                            | чувствительность      | специфичность | точность | чувствительность | специфичность | точность | чувствительность | специфичность | точность |
| D $\geq$ 95-го перцентилля | 63,8                  | 77,4          | 70,8     | 86,9             | 94,8          | 90,9     | 95,2             | 98,8          | 96,8     |
| V $\geq$ 95-го перцентилля | 68,8                  | 81,6          | 74,2     | 91,3             | 95,7          | 93,5     | 96,3             | 99,0          | 97,5     |
| R $\geq$ 95-го перцентилля | 59,3                  | 72,6          | 65,7     | 94,5             | 96,2          | 95,7     | 97,5             | 99,5          | 98,9     |

Таблица 2. Результаты логистического регрессионного анализа параметров гемодинамических маркеров для прогнозирования возникновения ВРВМТ  
Table 2. Data of the logistic regression analysis of hemodynamic markers for prognosis of pelvic varicose veins development

| Показатели  | Диагностический порог | ОР   | 95% ДИ   |
|---|-----------------------|------|----------|
| V <sub>max</sub> в КОС, см/с                          | $\geq 25,0$           | 11,7 | 4,9–19,5 |
| V <sub>max</sub> в области ВПЯ, см/с                  | $\leq 3,0$            | 8,6  | 4,2–13,8 |
| V <sub>max</sub> в КОС/V <sub>max</sub> в области ВПЯ | $\geq 8,3/1$          | 17,4 | 8,1–25,7 |
| V <sub>max</sub> в РОС, см/с                          | $\geq 20,0$           | 8,8  | 3,4–14,5 |
| V <sub>max</sub> в области ВЛЯ, см/с                  | $\leq 2,5$            | 5,3  | 2,1–9,7  |
| V <sub>max</sub> в РОС/V <sub>max</sub> в области ВЛЯ | $\geq 8/1$            | 12,7 | 6,5–18,9 |

Критериями включения в исследование являлись согласие и возраст от 20 до 50 лет, критериями исключения – беременность, сопутствующая патология малого таза, острые инфекционные процессы, системные хронические заболевания, использование в течение последних 6 мес флеботоников и препаратов, содержащих половые гормоны.

Состояние флебогемодинамики малого таза оценивали по результатам дуплексного ангиосканирования на аппарате Voluson E10 expert (США) мультисекторными (6–12 МГц) датчиками, а также по данным 3D-эндовизуализации. Для получения трехмерного изображения на мониторе пользовались системой Surface imaging фирмы Laser optic system (США–Германия), лапароскопическое исследование выполняли на оборудовании Cooper surgical (США) и Karl Storz (Германия).

Маркером ВРВМТ служили гемодинамические признаки магистрального ствола яичниковых вен (ЯВ), характеризовавшиеся следующими референсными параметрами: внутренний диаметр (D) – от 3,0 до 5,0 мм, скорость линейного кровотока (V) – от 10,0 до 12,0 см/с, длительность рефлюкса (R) $>$ 0,3 с, а также распространенность варикоза в различных венозных бассейнах малого таза.

Характер распространения венэктазий в сплетениях малого таза регистрировали с помощью ретроградной гемодинамической пробы (патент РФ №2646563) [4].

Для статистического анализа материала использовалась программа SPSS (21-я версия). Сравнение проводилось с помощью U-теста Манна–Уитни, наличие корреляций устанавливали методом Спирмена. Уровень статистической значимости соответствовал 0,05. Для расчета порогового уровня соотношений V<sub>max</sub> в каваоваримальном сегменте (КОС)/V<sub>max</sub> в области ворот правой ЯВ и V<sub>max</sub> в ренооваримальном сегменте (РОС)/V<sub>max</sub> в области ворот левой ЯВ, его специфичности и чувствительности проведен ROC-анализ.

## Результаты и обсуждение

Для оценки диагностической достоверности флебогемодинамических признаков (D, V, R) у женщин (n=100) группы риска использовали критерии информативности: специфичность, чувствительность и точность.

Из 100 пациенток с высоким риском возникновения ВРВМТ тазовую венэктазию (D $\geq$ 95-го перцентилля) с последующим развитием заболевания выявили у 26 (26,0%) женщин, из них: у 15 (57,7%) имелась 1-я степень тяжести, 8 (30,8%) – 2-я, 3 (11,5%) – 3-я.

Снижение средней скорости линейного кровотока (V $\geq$ 95-го перцентилля) установлено у 38 (38,0%) пациенток, из которых: у 13 (34,2%) развилось ВРВМТ 1-й степени тяжести, 6 (15,8%) – 2-й, 4 (10,5%) – 3-й.

Патологический рефлюкс (R $\geq$ 95-го перцентилля) зарегистрирован у 31 (31,0%) пациентки. В дальнейшем ВРВМТ 1-й степени тяжести отмечено у 17 (54,8%) женщин, 2-й – 8 (25,8%), 3-й – 6 (19,4%).

Относительный риск (ОР) возникновения ВРВМТ (1-я степень тяжести) при суммарной оценке гемодинамических признаков (диаметр венозного просвета, скорость линейного кровотока и продолжительность рефлюкса потока) 95-го перцентилля и более составил 2,7 (95% доверительный интервал – ДИ 2,1–3,3), в отношении 2-й степени тяжести – 5,8 (95% ДИ 3,5–9,4), в отношении 3-й степени – 9,4 (95% ДИ 6,2–12,7).

Прогностическое значение гемодинамических признаков в определении степени тяжести ВРВМТ у женщин представлено в табл. 1.

Использование каждого признака, взятого в отдельности в качестве критерия в установлении степени тяжести ВРВМТ, характеризовалось следующими параметрами показателей информативности. При 1-й степени: чувствительность варьировала от 59,3 до 68,8%, специфичность – от 72,6 до 81,6%, точность – от 65,7 до 74,2%; при 2-й соответственно: 86,9–94,5%, 94,8–96,2% и 65,7–74,2%; при 3-й соответственно 95,2–95,7%, 98,8–99,5% и 96,8–98,9%. Полученные результаты свидетельствуют о невысокой прогностической значимости эхографических параметров в прогнозировании раннего ВРВМТ, в то же время результаты ультразвуковых методов исследования позволяют прогнозировать прогрессирование заболевания и служат надежными критериями в оценке степени тяжести патологического процесса.

Применительно к ранней диагностике ВРВМТ при использовании гемодинамических признаков наиболее значимые изменения выявлены в отношении следующих показателей: максимальной скорости кровотока в КОС и области ворот правого яичника (ВПЯ) и при определении их соотношения, а также максимальной скорости кровотока в РОС и области ворот левого яичника (ВЛЯ), при исследовании их соотношения.

Наибольшей прогностической точностью обладает метод определения соотношения V<sub>max</sub> в КОС/V<sub>max</sub> в области ВПЯ (89,5%) и V<sub>max</sub> в РОС/V<sub>max</sub> в области ВЛЯ (91,7%), что обосновывает применение этих маркеров в качестве критериев прогноза появления ВРВМТ.

| Локализация венэктазий                          | ОР  | 95% ДИ  |
|---|-----|---------|
| В одном из яичниковых сплетений                 | 2,5 | 1,9–4,7 |
| В яичниковых и пресакральном венозном сплетении | 4,8 | 2,6–7,5 |
| Во всех венозных сплетениях                     | 6,1 | 3,7–8,8 |

| Признаки магистрального ствола ЯВ                             | Нормальные критерии                      | Степень тяжести                       |  |                              |
|---|--|---------------------------------------|--|------------------------------|
|   |  | 1-я                                   | 2-я  | 3-я                          |
| Максимальный внутренний диаметр, мм                           | ≤5,0                                     | ≥5,0–≤7,0                             | >7,1–≤10,0                                   | >10,0                        |
| Скорость линейного кровотока, см/с                            | >10,0                                    | >7,0–≤10,0                            | ≥4,0–≤7,0                                    | <4,0                         |
| Длительность рефлюксного потока, с                            | ≤0,3                                     | >0,3–≤1,5                             | >1,5–≤2,5                                    | >2,5                         |
| Распространенность варикоза в венозных сплетениях малого таза | Отсутствие стойкого венозного расширения | Правое или левое яичниковое сплетение | В обоих яичниковых и пресакральном сплетении | Тазовое венозное полнокровие |

Результаты логистического регрессионного анализа параметров гемодинамических маркеров для прогнозирования возникновения ВРВМТ представлены в табл. 2.

Таким образом, наибольшую значимость в прогнозировании риска развития ВРВМТ имеет определение  $V_{max}$  в КОС/ $V_{max}$  в области ВПЯ (ОР=17,4 при  $V_{max}$  в КОС/ $V_{max}$  в области ВПЯ≥8,3) и  $V_{max}$  в РОС/ $V_{max}$  в области ВЛЯ (ОР=12,7 при  $V_{max}$  в КОС/ $V_{max}$  в области ВЛЯ≥8).

Для прогноза и ранней диагностики ВРВМТ, косвенным маркером которых является показатель распространения варикозного расширения вен (РВРВ) в венозных сплетениях малого таза, мы провели эндоскопическую оценку РВРВ под трехмерным изображением у пациенток группы риска (n=49), из которых у 39 в дальнейшем развилось ВРВМТ.

Показанием для проведения лапароскопии у 10 женщин являлось наложение на маточные трубы клипс Фильша (clips of Filsha) или колец Юона (Yuon's rings) с целью стерилизации, у остальных 39 – взятие биопсийного материала из эктазированных участков вен для гистологического подтверждения (исключения) варикозной трансформации в связи с получением пограничных значений гемодинамических параметров (D, V, R).

Распространенность венэктазий в малом тазу оценивали до проведения хирургических манипуляций: из 10 пациенток, которым выполнена стерилизация, в 70% наблюдений зарегистрирована переходящая венэктазия в одном из бассейнов ЯВ. В последующем ни у одной из этих женщин не развилось ВРВМТ.

У 39 женщин, из которых у 20 в последующем выявлено ВРВМТ 1-й степени тяжести, РВРВ≥95-го перцентиля отмечено в 6 (30%) случаях, у 11 женщин со 2-й степенью, РВРВ≥95-го перцентиля – в 5 (45,5%), у 3 женщин с 3-й степенью, РВРВ≥95-го перцентиля – в 2 (66,7%); табл. 3.

ОР развития ВРВМТ при определении РВРВ≥95-го перцентиля при 1-й степени тяжести ВРВМТ составлял 2,5 (95% ДИ 1,9–4,7), 2-й – 4,8 (95% ДИ 2,6–7,5), 3-й – 6,1 (95% ДИ 3,7–8,8). Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высоком прогностическом значении определения параметров РВРВ в отношении прогноза развития ВРВМТ, что позволяет включить оценку распространения варикозной эктазии в венозной сети малого таза в модель прогноза патологии.

Для оценки прогностического значения гемодинамических признаков в магистральном стволе ЯВ и характера распространения варикоза в венозных сплетениях малого таза нами разработаны критерии, которые представлены в табл. 4.

Обобщив все результаты исследования, мы разработали двухэтапную предиктивную систему определения риска появления и прогрессирования ВРВМТ.

Первый этап: оценка гемодинамических маркеров  $V_{max}$  в КОС/ $V_{max}$  в области ВПЯ (8,3 и более) и  $V_{max}$  в КОС/ $V_{max}$  в

области ВЛЯ (8 и выше), II этап – оценка флебогемодинамических признаков (D, V, R)≥95-го перцентиля в магистральном стволе ЯВ – увеличение: внутреннего диаметра, скорости линейного кровотока и продолжительности рефлюксного потока, РВРВ в различных венозных сплетениях).

Результаты логистического регрессионного анализа флебогемодинамических признаков продемонстрировали их высокую значимость в диагностике ВРВМТ, что согласуется с рекомендациями Американского венозного форума CEAP 1994 г., в соответствии с которыми диагностика варикозной болезни вен помимо клинико-анамнестических показателей должна включать оценку регионарных флебогемодинамических признаков [5]. Критерии флебогемодинамики малого таза при ВРВМТ должны базироваться на данных дуплексного ангиосканирования и результатах ретроградной гемодинамической пробы под трехмерным эндоскопическим изображением венозной системы малого таза.

## Обсуждение

Отличительной особенностью венозных сплетений малого таза женщины является способность осуществлять депонирование крови, что сопровождается изменением гемодинамических параметров и определяет развитие ВРВМТ [1, 6, 7]. Полученные нами данные свидетельствуют о преимуществах использования ультразвуковых методов исследования по своевременному выявлению женщин с прогнозом развития ВРВМТ.

Согласно информационным источникам к наиболее достоверным признакам венозной гемодинамики относятся: внутренний диаметр (D) вен, скорость линейного кровотока (V) и длительность рефлюксного потока (R), которые позволяют распознать большое количество нормальных и варикозных вен [8–12].

Учитывая, что отток крови из малого таза в основном осуществляется по системе ЯВ, за нормативные критерии взяты гемодинамические признаки магистрального ствола ЯВ.

Можно констатировать, что флебогемодинамические изменения выявляются уже на этапе формирования ВРВМТ. Проведение анализа соотношений параметров максимальная скорость кровотока в КОС/максимальная скорость кровотока в области ВПЯ и между – максимальная скорость кровотока в РОС/максимальная скорость кровотока в области ВЛЯ показало их большую прогностическую значимость в развитии ВРВМТ.

Если отношение  $V_{max}$  в КОС/ $V_{max}$  в области ВПЯ≥8,3, а  $V_{max}$  в РОС/ $V_{max}$  в области ВЛЯ≥8, то можно прогнозировать развитие ВРВМТ (рис. 3–6).

Полученные значения мы предлагаем использовать в качестве пороговых критериев, которые, возможно, являются триггером формирования ВРВМТ.

Также выявлены критерии флебогемодинамики малого таза с учетом степени тяжести ВРВМТ. Полученные значе-

Рис. 5. Эхограмма. Трансвагинальное УЗИ. Ворота левой ЯВ. Монотонный кровоток. V=2,8 см/с.  
Fig. 5. The echogram. Transvaginal ultrasound. The left ovarian vein orifice. Monotonous blood flow. V=2,8 cm/s.

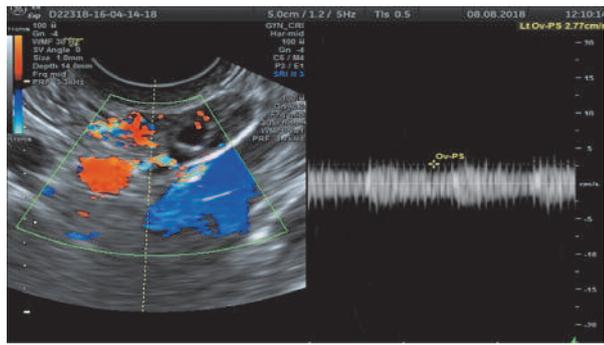
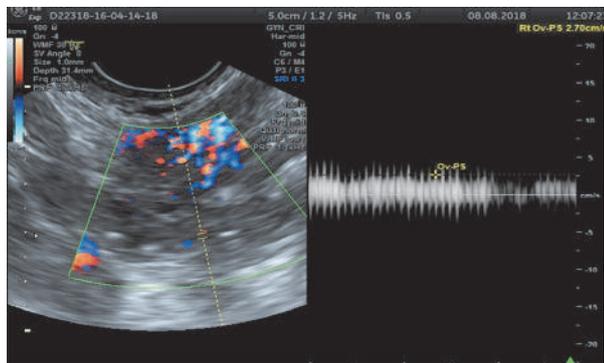


Рис. 6. Эхограмма. Трансвагинальное УЗИ. Ворота правой ЯВ. Монотонный кровоток. V=2,7 см/с.  
Fig. 6. The echogram. Transvaginal ultrasound. The right ovarian vein orifice. Monotonous blood flow. V=2,7 cm/s.



ния можно использовать в качестве диагностических маркеров в оценке прогрессирования патологического процесса.

В ходе исследования отмечено, что ультразвуковые методы исследования позволяют уточнить состояние гемодинамики в определенном венозном бассейне, тогда как объективную характеристику распространения варикоза в смежных венозных сплетениях можно получить только при применении ретроградной гемодинамической пробы, инициирующей флебогипертензию, способствующую заполнению дистальных отделов вен, вследствие этого имеется возможность уже на этапе формирования диагностировать скрытые источники рефлюксного кровотока и новые сосуды, развившиеся в результате ангиогенеза под воздействием активации процессов перекисного окисления липидов [3, 13–15]. Обнаружение новых сосудов является особенно важным, так как они вследствие своей несостоятельности выполняют роль рефлюксгенных зон и служат одним из звеньев механизма прогрессирования ВРВМТ [5, 10].

Таким образом, установление нарушений флебогемодинамики малого таза, реализуемых посредством снижения скорости линейного кровотока, увеличения продолжительности ретроградного потока и внутреннего диаметра вен, усиления распространения варикоза в венозных сплетениях малого таза, можно рассматривать как информативные оценочные критерии, которые позволяют оптимизировать диагностику ранних форм ВРВМТ и оценить степень тяжести патологического процесса.

## Заключение

Применение ультразвуковых методов исследования и ретроградной гемодинамической пробы под контролем трехмерной эндовизуализации позволило выработать чет-

кие флебогемодинамические маркеры прогнозирования развития ВРВМТ у женщин, разработать критерии степени тяжести патологического процесса, более точно идентифицировать распространенность варикоза в регионарном венозном русле и с учетом полученных данных оптимизировать тактику ведения указанного контингента женщин.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

1. Бенасэрафф Б., Голдстейн С., Гроцман И. Ультразвуковые исследования в гинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2016; с. 288. [Benaseraff B., Goldstein S., Grotsman I. Ultrasound research in gynecology. Moscow: MEDpress-inform, 2016; p. 288 (in Russian).]
2. Гус А.И., Хамошина М.Б., Черепанова М.А. и др. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин. Новосибирск: Наука, 2014; с. 136. [Gus A.I., Khamoshina M.B., Cherepanova M.A. et al. Diagnosis and treatment of varicose veins of the small pelvis in women. Novosibirsk: Nauka, 2014; p. 136 (in Russian).]
3. Гус А.И., Семедьяев А.А., Ступин Д.А. и др. Профилактика рецидива варикозной болезни вен малого таза у женщин. Акушерство и гинекология. 2016; 10: 103–8. [Gus A.I., Semendiaev A.A., Stupin D.A. et al. Profilaktika retsiddiva varikoznoi bolezni ven malogo taza u zhenshchin. Akusherstvo i ginekologiya. 2016; 10: 103–8 (in Russian).]
4. Семедьяев А.А., Ступин Д.А., Черепанова М.А. и др. Патент на изобретение №2646563. Способ определения функционального состояния венозной системы малого таза у женщин. Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений РФ 05.03.2018. [Semendiaev A.A., Stupin D.A., Cherepanova M.A. et al. Patent na izobretenie №2646563. Sposob opredeleniia funktsional'nogo sostoiianiia venoznoi sistemy malogo taza u zhenshchin. Data gosudarstvennoi registratsii v Gosudarstvennom reestre izobretenii RF 05.03.2018 (in Russian).]
5. Michaels JA, Campbell WB, Rigby KA. A new pragmatic classification system for varicose veins. *Phlebology* 2001; 16 (1): 29–33.
6. Гус А.И., Бачурина С.М., Хамошина М.Б. и др. Алгоритм обследования женщин с синдромом тазовых болей при подозрении на варикозную болезнь вен малого таза. Сиб. мед. журн. 2011; 105 (6): 83–5. [Gus A.I., Bachurina S.M., Khamoshina M.B. et al. Algoritm obsledovaniia zhenshchin s sindromom tazovykh bolei pri podozrenii na varikoznuiu bolezni ven malogo taza. Sib. med. zhurn. 2011; 105 (6): 83–5 (in Russian).]
7. Бачурина С.М., Гус А.И., Хамошина М.Б. и др. Тазовая боль, ассоциированная с бесплодием у женщин: Пути решения проблемы. Сиб. мед. журн. 2011; 105; 6: 252–5. [Bachurina S.M., Gus A.I., Khamoshina M.B. et al. Tazovaia bol', assotsiirovannaia s besplodiem u zhenshchin: Puti resheniia problemy. Sib. med. zhurn. 2011; 105; 6: 252–5 (in Russian).]
8. *Сосудистая хирургия: Национальное руководство. Под ред. В.С.Савельева, А.И.Кириенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 405–28.* [Vascular Surgery: National Guide. Ed. V.S.Savel'eva, A.I.Kirienco. Moscow: GEOTAR-Media, 2014; p. 405–28 (in Russian).]
9. Darsenskaya M, Semendyaev AA, Stupin DA et al. Lipid peroxidation processes in women with primary varicose veins of the pelvic. *Free Radical Biol Med* 2018; 128 (S1): S49.
10. Davies MG, Lumsden AB. *Chronic venous insufficiency. Minneapolis: Minnesota Cardiotext* 2011.
11. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005; 438 (7070): 967–74.
12. Moreau PM. Neovascularization is not a major cause of varicose vein recurrence. *Int J Angiol* 2002; 11 (2): 99–101.
13. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А. и др. Активность процессов ПОЛ у женщин с синдромом поликистозных яичников и бесплодием. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016; 162 (9): 300–3. [Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darsenskaia M.A. et al. Aktivnost' protsessov POL u zhenshchin s sindromom polikistoznykh iaichnikov i

*besplodiem. Bulletin' eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2016; 162 (9): 300–3 (in Russian).]*

14. Kolesnicova LI, Kolesnicov SI, Darenskaya MA et al. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bull Experiment Biol Med* 2017; 162 (3): 320–2.

15. Glovieski P. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011; 53 (5): 2S–48S.

---

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Гус Александр Иосифович** – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния ультразвуковой и функциональной диагностики отд. визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АПИ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a\_gus@oparina4.ru

**Ступин Дмитрий Андреевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО ИГМУ. E-mail: stupindima@rambler.ru

**Семендяев Андрей Александрович** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО ИГМУ

**Черепанова Мария Андреевна** – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова», Родильный дом №25 Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: batontchik@yandex.ru

**Акудович Наталья Витальевна** – канд. мед. наук, доц. каф. симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи ФГБОУ ВО ИГМУ. E-mail: meloman00@bk.ru

**Aleksandr I. Gus** – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a\_gus@oparina4.ru

**Dmitrii A. Stupin** – Cand. Sci. (Med.), Irkutsk State Medical University. E-mail: stupindima@rambler.ru

**Andrei A. Semendiaev** – D. Sci. (Med.), Prof., Irkutsk State Medical University

**Mariia A. Cherepanova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov City Clinical Hospital №1. E-mail: batontchik@yandex.ru

**Natalia V. Akudovich** – Cand. Sci. (Med.), Irkutsk State Medical University. E-mail: meloman00@bk.ru

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019

# Лечебные неконтрацептивные свойства препарата, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона

Н.В. Артымук<sup>✉</sup>, О.А. Тачкова

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

<sup>✉</sup>artymuk@gmail.com**Аннотация**

**Цель.** Провести сравнительную оценку влияния препарата, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг дроспиренона (ДРСП), на состояние кожи и антропометрические показатели по сравнению с препаратом, содержащим 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП.

**Материалы и методы.** В проспективное сравнительное рандомизированное исследование были включены 40 женщин репродуктивного возраста без противопоказаний к применению комбинированного орального контрацептива (КОК). Первую группу составили 20 женщин, которым назначена комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП согласно инструкции по схеме 21/7; во 2-ю группу включены 20 пациенток, которым назначена комбинация 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП согласно инструкции по схеме 24/4. Протокол исследования включал 8 визитов: на 0-м проводилась оценка критериев включения и исключения, 1-м – рандомизация пациентки (метод конвертов) и назначение препарата, 2–7-м (один раз в месяц) – выполнялись измерение артериального давления, определение антропометрических показателей: массы тела, роста, окружности талии, окружности бедер; определение индекса массы тела, оценка степени гирсутизма (шкала Ферримана–Галвея), оценка жирности кожи и волос, акне (по 10-балльной визуальной шкале).

**Результаты.** Комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП в течение 6 мес приема не оказывает значительного влияния на массу и индекс массы тела, окружность талии и бедер. К 6-му месяцу приема комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП приводит к статистически значимому уменьшению жирности кожи и выраженности акне, а также уменьшению проявлений гирсутизма, что сопоставимо с клинической эффективностью комбинации 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП.

**Выводы.** Комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП обладает сходным с комбинацией 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП влиянием на жирность кожи, выраженность акне и гирсутизм, также не оказывая значимого воздействия на основные антропометрические показатели. Вероятно, влияние на уровень андрогенов и жировую ткань ДРСП-содержащих КОК обусловлено именно влиянием ДРСП, а не дозой ЭЭ.

**Ключевые слова:** этинилэстрадиол, дроспиренон, акне, гирсутизм, жирность.

**Для цитирования:** Артымук Н.В., Тачкова О.А. Лечебные неконтрацептивные свойства препарата, содержащего 0,03 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона. Гинекология. 2019; 21 (5): 65–68. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190736

Original Article

## Therapeutic non-contraceptive properties of the drug containing ethinylestradiol 0.03 mg and drospirenone 3 mg

Natalia V. Artyumuk<sup>✉</sup>, Olga A. Tachkova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

<sup>✉</sup>artymuk@gmail.com**Abstract**

**Aim.** To compare effects of the drug containing ethinylestradiol (EE) 0.03 mg and drospirenone (DRSP) 3 mg and the drug containing EE 0.02 mg and DRSP 3 mg on the skin and anthropometric parameters.

**Materials and methods.** A prospective comparative randomized study included 40 women of reproductive age who didn't have contraindications to use of combined oral contraceptive (COCs). The first group consisted of 20 women who were administrated EE 0.03 mg and DRSP 3 mg in the 21/7 regimen according to a prescribing information; the 2nd group included 20 patients who were administrated EE 0.02 mg and DRSP 3 mg in the 24/4 regimen according to a prescribing information. The study protocol included 8 visits: at the 0th visit, the inclusion and exclusion criteria were evaluated, at the 1st visit patient were randomized (envelope method) to receive one or another drug, at the 2nd – 7th visits (once a month) blood pressure was measured, anthropometric parameters were determined including body weight, height, waist, hips as well as body mass index, a degree of hirsutism (with Ferriman–Gallwey scale), skin and hair skin oiliness, acne (with a 10-point visual scale) were evaluated.

**Results.** The use of EE 0.03 mg and DRSP 3 mg for 6 months did not significantly affect the body weight and body mass index, waist and hips. In the 6th month, the use of EE 0.03 mg and DRSP 3 mg lead to a statistically significant decrease in skin oiliness, severity of acne and hirsutism, which was comparable to a clinical effectiveness of EE 0.02 mg and DRSP 3 mg.

**Conclusions.** EE 0.03 mg and DRSP 3 mg has a similar effect on skin oiliness, severity of acne and hirsutism with EE 0.02 mg and DRSP 3 mg, without significantly affecting the main anthropometric parameters. It is likely that the effect of DRSP-containing COCs on androgen levels and adipose tissue is due precisely to the effect of DRSP, and not to the dose of EE.

**Key words:** ethinylestradiol, drospirenone, acne, hirsutism, skin oiliness.

**For citation:** Artyumuk N.V., Tachkova O.A. Therapeutic non-contraceptive properties of the drug containing ethinylestradiol 0.03 mg and drospirenone 3 mg. Gynecology. 2019; 21 (5): 65–68. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190736

Дроспиренон (ДРСП), производное 17 $\alpha$ -спиролактона, имеет химическую структуру, сходную с антагонистом альдостерона спиронолактоном (см. рисунок).

Он обладает низкой или средней способностью связываться с прогестероновыми рецепторами, превосходными свойствами связывания с минералокортикоидными рецепторами и низкой аффинностью связывания с андрогенными рецепторами [1]. При этом ДРСП имеет только 10% прогестероной активности влияния левоноргестрела на эндометрий человека. ДРСП также обладает антиандрогенной активностью в диапазоне 30% от активности ципротерона ацетата. Кроме того, он не обладает эстрогенной и значительной глюкокортикоидной активностью [2].

Все ДРСП-содержащие комбинированные оральные контрацептивы (КОК) имеют доказанные преимущества в отношении влияния на угревую сыпь, предменструальный синдром и жировую ткань [2].

Комбинация 0,03 мг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг ДРСП обладает отличным контрацептивным эффектом, индекс Перля препарата в исследовании, проведенном М. Angelova и соавт. (2016 г.) в Болгарии, составил 0,00. В этом исследовании комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП также обеспечила хороший контроль над менструальным циклом с низкой частотой межменструальных кровотечений (17%), имела очень хорошую переносимость с минимальными побочными эффектами [3]. По данным С. Klipping и соавт.

| Таблица 1. Показали состояния кожи у женщин при приеме комбинации 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП и 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП<br>Table 1. Skin status indicators in women under taking ethinylestradiol 0.03 mg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 0.02 mg and drospirenone 3 mg |  |           |         |         |         |         |                 |                 |
|--|--|-----------|---------|---------|---------|---------|-----------------|-----------------|
| Показатель   | Препарат                                 | До приема | 1 мес   | 2 мес   | 3 мес   | 4 мес   | 5 мес           | 6 мес           |
| Индекс Ферримана–Галвея, баллы   | комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=20) | 3,2±0,9   | 3,2±0,9 | 3,0±0,7 | 2,9±0,5 | 2,9±0,5 | 2,9±0,5         | 2,8±0,5*        |
|  | комбинация 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=20) | 3,5±0,9   | 3,5±0,9 | 3,4±0,8 | 3,3±0,9 | 3,1±0,7 | 3,1±0,6 (n=19)  | 3,0±0,6* (n=19) |
| Акне, баллы  | комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=20) | 2,8±0,8   | 2,8±0,8 | 2,7±0,8 | 2,5±1,0 | 2,5±1,0 | 2,3±0,8         | 2,2±0,6*        |
|  | комбинация 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=20) | 3,2±0,9   | 3,2±0,9 | 3,0±0,8 | 2,9±0,8 | 2,7±0,8 | 2,9±0,8 (n=19)  | 2,5±0,8* (n=19) |
| Жирность кожи, баллы   | комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=20) | 3,4±0,9   | 3,3±0,7 | 3,1±0,8 | 2,9±0,7 | 2,9±0,6 | 2,8±0,6*        | 2,8±0,4*        |
|  | комбинация 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=20) | 3,7±0,9   | 3,6±0,9 | 3,4±0,8 | 3,2±0,9 | 3,1±0,7 | 3,1±0,9* (n=19) | 3,0±0,7* (n=19) |

\* $p < 0,05$  – относительно состояния до приема препарата; \* $p < 0,05$  – между 1 и 2-й группами.  
\* $p < 0,05$  – compared to indicators before taking the drug; \* $p < 0,05$  – between the 1st and 2nd groups.

(2012 г.), общий индекс ДРСП-содержащих контрацептивов даже в пролонгированных циклах составлял 0,64 [4].

В настоящее время единственной комбинацией в Российской Федерации с зарегистрированным показанием для контрацепции и лечения умеренной формы угрей (acne vulgaris) является 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП [5].

Действительно, очень значимое количество исследований эффективности КОК при гиперандрогенных состояниях проводилось с применением 3 мг ДРСП в сочетании с 0,02 мг ЭЭ. Доказана эффективность этого сочетания в лечении угрей у женщин репродуктивного возраста [6–11]. J. Tap и соавт. (2009 г.) показали наибольшую эффективность в лечении угрей именно ДРСП-содержащих КОК, однако в проведенном ими обзоре указано, что требуются дальнейшие исследования, чтобы помочь врачам в выборе конкретного препарата [12]. В открытом рандомизированном исследовании, проведенном в параллельных группах M. De Nadai (2015 г.), показано отсутствие различий артериального давления (АД) в группах женщин, принимающих КОК с ДРСП и ЭЭ, независимо от дозировки ЭЭ 0,02 или 0,03 мг [13]. Сравнительная оценка влияния сочетания ДРСП и ЭЭ в дозе 0,02 и 0,03 мг на жировую ткань и андрогенный статус женщин выполнялась в единичных исследованиях [14, 15]. Так, например, в исследовании S. Bhattacharya (2016 г.) показано, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников КОК, содержащие 0,02 мг ЭЭ, оказывают влияние на уровни андрогенов, аналогичное таблеткам, содержащим 0,03 мг [15]. В небольшом исследовании с участием 45 пациенток, проведенном D. Romualdi и соавт. (2013 г.), показано, что применение ДРСП в сочетании как с 0,02 мг, так и 0,03 мг ЭЭ вызывает значительное улучшение показателей гирсутизма, снижение уровня тестостерона, дегидроэпиандростерона и глобулина, связывающего половые гормоны. Уровень андростендиона значительно снизился только у пациенток, получавших 0,02 мг ЭЭ, в то время как 17(ОН)Р – только у пациенток, получавших 0,03 мг ЭЭ [16].

**Цель исследования** – провести сравнительную оценку влияния препарата, содержащего 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (Мидиана®), на состояние кожи и антропометрические показатели по сравнению с препаратом, содержащим 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (Джес®).

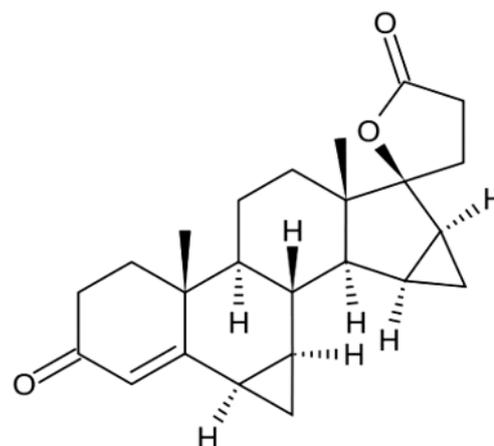
## Материалы и методы

**Дизайн исследования:** проспективное сравнительное рандомизированное. Дизайн исследования утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ. Проведено на базе Кемеровского областного клинического перинатального центра им. Л.А. Решетовой.

**Критерии включения:** репродуктивный возраст, необходимость контрацепции, желание участвовать в исследовании и соблюдать протокол.

**Критерии исключения:** возраст младше 18 и старше 45 лет, наличие противопоказаний к КОК согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции РФ (2013 г.) [17]. В исследование были включены 40 пациенток: в 1-ю группу – 20 женщин, которым назначена комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП согласно инструкции по

Химическая структура ДРСП.  
Chemical structure of drospirenone.



схеме 21/7; во 2-ю группу – 20 пациенток, которым назначена комбинация 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП согласно инструкции по схеме 24/4.

Всем женщинам, включенным в исследование, проводилось общеклиническое и специальное гинекологическое обследование, измерение АД, определение антропометрических показателей: массы тела, роста, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ); определение индекса массы тела (ИМТ). Оценка степени гирсутизма выполнялась по шкале Ферримана–Галвея. Оценка жирности кожи и волос, акне, степени нарушений пищевого поведения осуществлялась пациенткой по 10-балльной визуальной шкале. Протокол исследования включал 8 визитов: на 0-м проводилась оценка критериев включения и исключения, на 1-м – рандомизация пациентки (метод конвертов) и назначение препарата, 2–7-м (один раз в месяц) – выполнялась оценка указанных показателей на фоне приема препарата.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензия №BXXR006B092218FAN11). Сравнение групп в случае количественных и порядковых признаков выполняли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Нулевую гипотезу во всех случаях отвергли при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Из исследования выбыла 1 пациентка 2-й группы на 5-м месяце исследования в связи с желанием планировать беременность. Результаты динамического исследования основных показателей состояния кожи у женщин при приеме комбинаций 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП и 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП представлены в табл. 1.

Установлено, что жирность кожи при приеме комбинации 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП статистически значимо умень-

Таблица 2. Основные антропометрические показатели у женщин при приеме комбинации 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП и 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП  
 Table 2. The main anthropometric indicators in women under taking ethinylestradiol 0.03 mg and drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 0.02 mg and drospirenone 3 mg

| Показатель             | Препарат                                 | До приема              | 1 мес                 | 2 мес                 | 3 мес                 | 4 мес                 | 5 мес                 | 6 мес                 |
|------------------------|--|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Масса тела, кг         | комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=20) | 70,6±11,3              | 70,5±10,6             | 69,9±10,5             | 69,7±10,4             | 69,5±10,4             | 69,3±10,3             | 68,9±9,8              |
|                        | комбинация 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=19) | 68,7±7,2               | 68,7±7,4              | 68,5±7,2              | 68,3±7,2              | 66,9±5,2              | 66,7±5,9 (n=19)       | 66,7±4,9 (n=19)       |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=20) | 24,4±4,3               | 24,4±4,2              | 24,4±4,2              | 24,3±4,3              | 24,3±4,3              | 24,2±4,3              | 23,9±3,9              |
|                        | комбинация 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=19) | 22,7±2,8               | 22,8±2,8              | 22,7±2,8              | 22,8±2,8              | 22,2±1,89             | 22,1±1,76 (n=19)      | 22,1±1,8 (n=19)       |
| ОТ, см                 | комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=20) | 77,4±11,4              | 77,3±11,2             | 77,0±10,9             | 76,6±10,9             | 76,5±10,6             | 76,3±10,6             | 75,8±9,9              |
|                        | комбинация 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=19) | 72,9±6,5               | 72,9±6,5              | 72,8±6,5              | 72,6±6,4              | 71,8±4,9              | 71,7±4,7 (n=19)       | 71,5±4,6 (n=19)       |
| ОБ, см                 | комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=20) | 100,1±8,9 <sup>#</sup> | 99,9±8,7 <sup>#</sup> | 99,7±8,7 <sup>#</sup> | 99,3±8,4 <sup>#</sup> | 99,1±8,3 <sup>#</sup> | 98,9±8,2 <sup>#</sup> | 98,4±7,7 <sup>#</sup> |
|                        | комбинация 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП (n=19) | 93,7±5,7               | 93,8±5,7              | 93,8±5,7              | 93,8±5,6              | 92,6±3,0              | 92,6±3,1 (n=19)       | 92,5±2,9 (n=19)       |

\* $p < 0,05$  – между 1 и 6-м месяцами; # $p < 0,05$  – между 1 и 2-й группами.  
 \* $p < 0,05$  – between the 1st and 6th months; # $p < 0,05$  – between the 1st and 2nd groups.

шается к 5-му месяцу лечения – 3,4±0,9 и 2,8±0,6 балла ( $p=0,04$ ) и значимо не отличается от аналогичного показателя у пациенток, получавших комбинацию 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП – 3,1±0,9 балла ( $p=0,07$ ). Выраженность акне у пациенток, принимавших как комбинацию 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП – 2,8±0,8 и 2,2±0,6 балла ( $p=0,04$ ), так и комбинацию 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП, также значимо уменьшалась к 6-му месяцу – 3,2±0,9 и 2,5±0,8 балла ( $p=0,02$ ). Статистически значимых различий между группами как до, так и через 6 мес после начала лечения не выявлено ( $p=0,08$ ).

Кроме того, у пациенток обеих групп к 6-му месяцу приема зарегистрировано статистически значимое снижение индекса Ферримана–Галвея: при приеме комбинации 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП – с 3,2±0,9 до 2,8±0,5 балла, при приеме комбинации 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП – с 3,5±0,9 до 3,0±0,6 балла ( $p=0,03$ ).

Результаты исследования основных антропометрических показателей в динамике приема КОК представлены в табл. 2.

Основные антропометрические показатели: масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ в обеих группах в динамике приема КОК статистически значимо не изменялись ( $p > 0,05$ ). Более того, у 15 (75%) женщин, принимавших комбинацию 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП, отмечено некоторое снижение массы тела от 0,5 до 6 кг, в среднем на 1,7 кг за 6 мес; только у одной женщины отмечалось увеличение массы тела на 1 кг.

Экспериментальные данные, полученные в последние годы, свидетельствуют о положительном влиянии ДРСП на ремоделирование жировой ткани. Эти результаты подтверждают нейтральное влияние ДРСП на массу тела женщин-пользователей и пользу для пациенток с избыточной массой тела, страдающих синдромом поликистозных яичников [2].

M. Rezk и соавт. (2016 г.) в проспективном исследовании «случай–контроль» в течение 3 лет у 202 женщин с избыточной массой тела и 7 пациенток с ожирением старше 35 лет, которые получали ЭЭ/ДРСП в течение 36 циклов или которым установлен внутриматочный контрацептив, показали отсутствие различий в отношении массы тела, ОТ, АД и уровня глюкозы в крови натощак. Статистически значимое различие наблюдалось в пользу группы ЭЭ/ДРСП при анализе уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности после 24 и 36 циклов использования [18].

Основу этих результатов можно увидеть во влиянии ДРСП на минералокортикоидные рецепторы. В исследовании A. Agmani и соавт. (2014 г.) показано, что минералокортикоидные рецепторы контролируют функцию адипоцитов. Они исследовали ответы на антагонисты минералокортикоидных рецепторов спиронолактона (20 мг/кг в сутки) и ДРСП (6 мг/кг в сутки) у мышей. Эти животные получали диету с высоким содержанием жиров в течение 90 дней. ДРСП и спиронолактон улучшали вызванное диетой с высоким содержанием жиров ухудшение толерантности к глюкозе и предотвращали увеличение массы тела и рост белой жировой ткани [19].

Последние проведенные исследования показали увеличение частоты угрей у взрослых женщин. Угри существенно влияют на качество жизни, а назначение КОК является более эффективной опцией по сравнению с местными методами лечения [20]. В обзоре, проведенном J. Maloney и соавт. (2009 г.), показано, что 889 женщин в возрасте от 14 до 45 лет, которые страдали от умеренных угрей, получали лечение в 2 многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с комбинацией ЭЭ/ДРСП или плацебо в течение 6 мес. Первичными конечными точками эффективности стали процент изменения воспалительных, невоспалительных и общих поражений. Второй основной конечной точкой было число женщин с «чистым» или «почти чистым» рейтингом по шкале Статической глобальной оценки исследователя (ISGA) на 15-й день цикла [6]. Отмечены улучшения на 21% по шкале ISGA, уменьшение общих поражений на 46%, воспалительных поражений на 51%, невоспалительных поражений на 42% в группе пациенток, принимавших ДРСП. В работе W. Koltun и соавт. (2011 г.) эти значения составляли 15, 42, 48 и 39% соответственно [7].

Три рандомизированных плацебо-контролируемых исследования не выявили достоверного влияния ДРСП-содержащих КОК на массу тела [2, 18, 21]. У 10 (50%) женщин, принимавших комбинацию 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП, отмечено некоторое снижение массы тела от 1 до 3 кг, в среднем на 0,9 кг за 6 мес; у 1 женщины также отмечалось увеличение массы тела на 1 кг. В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании, проведенном F. Guang-Sheng и соавт. (2010 г.) с участием китайских женщин (n=573), принимавших 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП, также показано достоверное снижение массы тела в среднем на 0,28 кг [22].

## Заключение

Таким образом, результаты проведенного обследования показали, что комбинация 0,03 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП не оказывает значительного влияния на массу и ИМТ, ОТ и ОБ. К 6-му месяцу приема препарат приводит к статистически значимому уменьшению жирности кожи и выраженности акне, а также уменьшению проявлений гирсутизма, что сопоставимо с клинической эффективностью комбинации 0,02 мг ЭЭ и 3 мг ДРСП. Полученные данные позволяют предположить, что влияние на уровень андрогенов и жировую ткань ДРСП-содержащих КОК обусловлено именно влиянием ДРСП, а не дозировкой ЭЭ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

1. Drospirenone. *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. PMID: 30000415.
2. Regidor PA, Schindler AE. *Antiandrogenic and antiminerocorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and*

- drospirenone. *Oncotarget* 2017; 8 (47): 83334–42. DOI: 10.18632/oncotarget.19833. eCollection 2017 Oct 10.
3. Angelova M, Kovachev E, Miteva K, Atanasova Z. *New Low-Dose Oral Contraceptive with 28 Midiana*. *Akush Ginekol (Sofia)* 2016; 55 (6): 16–8.
  4. Klipping C, Duijkers I, Fortier MP et al. *Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 mg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study*. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; 38: 73–83. <https://doi.org/10.1136/jfprhc-2011-100213>
  5. Джес. Инструкция к препарату. [Dzhes. Instruktsiia k preparatu (in Russian).]
  6. Maloney JM, Dietze PJr, Watson D et al. *A randomized controlled trial of a low-dose combined oral contraceptive containing 3 mg drospirenone plus 20 microg ethinylestradiol in the treatment of acne vulgaris: lesion counts, investigator ratings and subject self-assessment*. *J Drugs Dermatol* 2009; 8 (9): 837–44.
  7. Koltun W, Maloney JM, Marr J, Kunz M. *Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 mg plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155 (2): 171–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.12.027
  8. Palli MB, Reyes-Habito CM, Lima XT, Kimball AB. *A single-center, randomized double-blind, parallel-group study to examine the safety and efficacy of 3mg drospirenone/0.02 mg ethinyl estradiol compared with placebo in the treatment of moderate truncal acne vulgaris*. *J Drugs Dermatol* 2013; 12 (6): 633–7.
  9. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. *Combined oral contraceptive pills for treatment of acne*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub6
  10. Lello S, Pacifico V, Primavera G et al. *Short-term effect of an estrogen containing ethinylestradiol 20 mcg + drospirenone 3 mg in 24+4 regimen at hormonal and cutaneous level in ovarian hyperandrogenism*. *Minerva Ginecol* 2010; 62 (6): 509–13.
  11. Joish VN, Boklage S, Lynen R et al. *Use of drospirenone/ethinyl estradiol (DRSP/EE) among women with acne reduces acne treatment-related resources*. *J Med Econ* 2011; 14 (6): 681–9. DOI: 10.3111/13696998.2011.617803
  12. Tan JKL, Ediriweera C. *Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne* *Int J Womens Health* 2009; 1: 213–21.
  13. De Nadai MN, Nobre F, Ferriani RA, Vieira CS. *Effects of two contraceptives containing drospirenone on blood pressure in normotensive women: a randomized-controlled trial*. *Blood Press Monit* 2015; 20 (6): 310–5. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000139
  14. Артымук Н.В., Букреева Е.Л. *Сравнительная оценка влияния сочетания 3 мг дроспиренона и 20 или 30 мкг этинилэстрадиола на состояние кожи и антропометрические показатели*. *Фарматека*. 2015; 3. [Artyumuk N.V., Bukreeva E.L. *Sravnitel'naia otsenka vliianiia sochetaniia 3 mg drospirenona i 20 ili 30 mkg etinilestradiola na sostoianie kozhi i antropometricheskie pokazateli*. *Farmateka*. 2015; 3 (in Russian).]
  15. Bhattacharya SM, Jha A, DasMukhopadhyay L. *Comparison of two contraceptive pills containing drospirenone and 20 mg or 30 mg ethinyl estradiol for polycystic ovary syndrome*. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 132 (2): 210–3. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.065
  16. Romualdi D, De Cicco S, Busacca M et al. *Clinical efficacy and metabolic impact of two different dosages of ethinyl-estradiol in association with drospirenone in normal-weight women with polycystic ovary syndrome: a randomized study*. *J Endocrinol Invest* 2013; 36 (8): 636–41.
  17. Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ. М., 2013. [Medical eligibility criteria for contraceptive methods of the Russian Federation. Moscow, 2013 (in Russian).]
  18. Rezk M, Sayyed T, Ellakwa H et al. *Metabolic changes in overweight and obese women above 35 years using Ethinylestradiol/drospirenone combined contraceptive pills: a 3-year case-control study*. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32: 844–7. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1179727>
  19. Armani A, Cinti F, Marzolla V et al. *Mineralocorticoid receptor antagonism induces browning of white adipose tissue through impairment of autophagy and prevents adipocyte dysfunction in high-fat-diet-fed mice*. *FASEB J* 2014; 28: 3745–57. <https://doi.org/10.1096/fj.13-245415>
  20. Rocha M, Sanudo A, Bagatin E. *The effect on acne quality of life of topical azelaic acid 15% gel versus a combined oral contraceptive in adult female acne: A randomized trial*. *Dermatoendocrinol* 2017; 9 (1): e1361572. DOI: 10.1080/19381980.2017.1361572. eCollection 2017.
  21. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. *Combination contraceptives: effects on weight*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD003987.
  22. Guang-Sheng F, Mei-Lu B, Li-Nan C et al. *Efficacy and safety of the combined oral contraceptive ethinylestradiol/drospirenone (Yasmin) in healthy Chinese women: a randomized, open-label, controlled, multicentre trial*. *Clin Drug Invest* 2010; 30 (6): 387–96. DOI: 10.2165/11318460-000000000-00000

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Артымук Наталья Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КеМГМУ.  
E-mail: artyumuk@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>

**Тачкова Ольга Анатольевна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО КеМГМУ. E-mail: ol.an.t@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6537-3460>

**Natalia V. Artyumuk** – D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University.  
E-mail: artyumuk@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>

**Olga A. Tachkova** – Cand. Sci. (Med.), Kemerovo State Medical University.  
E-mail: ol.an.t@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6537-3460>

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019

# Оценка имплант-ассоциированных осложнений при установке сетчатых протезов в реконструкции тазового дна

А.Г. Яшчук<sup>✉1</sup>, И.И. Мусин<sup>1</sup>, Р.А. Нафтулович<sup>1</sup>, Е.М. Попова<sup>1</sup>, И.Б. Фаткуллина<sup>1</sup>, Д.Ф. Абсалямова<sup>2</sup>, К.А. Камалова<sup>1</sup>, А.Р. Молоканова<sup>1</sup>, К.Н. Яшчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Семейная клиника «Бэхет»», Уфа, Россия

✉ag2@bashgmu.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Согласно мировым данным в настоящее время распространенность пролапса гениталий достигает 28%. Большинство врачей акушеров-гинекологов к одним из главных факторов развития пролапса относят беременность и роды. С увеличением продолжительности жизни женщин частота пролапса половых органов возрастает. По данным FDA ежегодно в мире выполняется более 100 тыс. операций с использованием синтетических имплантов, при этом тяжелые осложнения возникают в 3,4% случаев, легкие – в 14,8%. Около 58% операций выполняется женщинам моложе 60 лет, из них 13% пациенток требуется повторное вмешательство в течение последующих 5 лет. Необходимо отметить, что в связи с рецидивом пролапса повторно оперируют более 30% пациенток.

**Цель.** Анализ имплант-ассоциированных осложнений при установке сетчатых протезов.

**Материалы и методы.** Нами был проведен ретроспективный анализ применения сетчатых протезов у 458 пациенток с пролапсом гениталий и недержанием мочи в 2016–2018 гг. на базе клиники Башкирского государственного медицинского университета. С целью контроля качества жизни пациенток после установки сетчатого протеза использовались опросники International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form (ICIQ-SF), а также Female Sexual Function Index (FSFI). Для определения состояния микроциркуляции крови после оперативного лечения выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) крови в передней стенке влагалища.

**Результаты.** Выявлено всего 13 (2,84%) имплант-ассоциированных осложнений. У 4 пациенток сумма баллов по ICIQ-SF составила от 3 до 15 баллов, что свидетельствует о проявлении признаков ургентного недержания мочи. Согласно опроснику FSFI у женщин, живущих половой жизнью, средняя сумма баллов составляет 31,5. Основным провоцирующим фактором развития дисфункции мышц тазового дна (ДМТД) являются роды. Кроме того, в группе женщин репродуктивного возраста развитие ДМТД ассоциировано с наличием сопутствующих гинекологических заболеваний (миома матки, эндометриоз, образования яичников), а в группе женщин старше 45 лет – с наличием соматической патологии – ожирением и нарушением со стороны кровообращения. По данным ЛДФ крови в передней стенке влагалища женщины с ДМТД и несостоятельностью мышц тазового дна имеют низкие показатели кровотока, при этом самые низкие показатели зарегистрированы у женщин после 45 лет.

**Ключевые слова:** генитальный пролапс, лазерная доплеровская флоуметрия, mesh-импланты, использование сетчатых протезов, оперативное лечение пролапса, осложнения оперативного лечения пролапса, дисфункция мышц тазового дна, несостоятельность мышц тазового дна.

**Для цитирования:** Яшчук А.Г., Мусин И.И., Нафтулович Р.А. и др. Оценка имплант-ассоциированных осложнений при установке сетчатых протезов в реконструкции тазового дна. Гинекология. 2019; 21 (5): 69–73. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190669

Original Article

## Evaluation of implant-associated complications after mesh-implants setting in pelvic floor reconstruction

Alfiya G. Yashchuk<sup>✉1</sup>, Ilnur I. Musin<sup>1</sup>, Raisa A. Naftulovich<sup>1</sup>, Elena M. Popova<sup>1</sup>, Irina B. Fatkullina<sup>1</sup>, Dina F. Absalyamova<sup>2</sup>, Kseniya A. Kamalova<sup>1</sup>, Anzhella R. Molokanova<sup>1</sup>, Kseniya N. Yashchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Behet Family Clinic, Ufa, Russia

✉ag2@bashgmu.ru

## Abstract

**Relevance.** According to world data, nowadays prevalence of pelvic floor dysfunction and pelvic organ prolapsed reaches 28%. Most specialists relate pregnancy and delivery to main factors of pelvic prolapse development. Due to lifespan growth frequency of pelvic organ prolapse development increases. According to FDA data annually in the world is made more than 100 000 surgeries with synthetic implants, herewith heavy complications occur in 3.4% and mild complications occur in 14.8% of all cases. About 58% of surgeries are made to women under the age of 60, 13% of patients needs re-intervention during next 5 years. It should be noted that in cases of relapse more than 30% of women need re-intervention.

**Aim.** Evaluate implant-associated complications after mesh-implants setting.

**Materials and methods.** We have made retrospective analysis of mesh-implant use in 458 patients with pelvic organ prolapse in 2018–2018 yy. on the base of Bashkir State Medical University clinic. In order to assess quality of life after mesh-implant setting, we used the following questionnaires: Incontinence Questionnaire Short Form (ICIQ-SF), and also Female Sexual Function Index (FSFI). In order to assess blood microcirculation indices after surgery, we used laser Doppler flowmetry evaluation from anterior vaginal wall.

**Results.** All in all, there were revealed 13 (2.84%) implant-associated complications. In 4 patients ICIQ-SF points were from 3 to 15, which indicates manifestation of urgent urine incontinence signs. According to FSFI questionnaire, sexually active women have 31.5 points.

Basic factor, which provokes pelvic floor muscles dysfunction is delivery. Besides, in group of women of reproductive age, pelvic floor muscles dysfunction (PFMD) is associated with the presence of concomitant gynecologic diseases (uterine myoma, endometriosis, ovarian tumors). In the group of women older than 45 years with the presence of somatic pathology – obesity and impaired blood circulation. According to LDF data from anterior vaginal wall women with PFMD have low blood circulation indices, herewith the lowest indices are registered in the group of women older than 45 years.

**Key words:** genital prolapsed, laser Doppler flowmetry, mesh-implants, use of mesh implants, surgical prolapse treatment, surgical prolapsed treatment complications, pelvic floor muscles dysfunction, failure of pelvic floor muscles.

**For citation:** Yashchuk A.G., Musin I.I., Naftulovich R.A. et al. Evaluation of implant-associated complications after mesh-implants setting in pelvic floor reconstruction. Gynecology. 2019; 21 (5): 69–73. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190669

## Актуальность

Под дисфункцией мышц тазового дна (ДМТД) понимают комплекс нарушений функций связочного аппарата и мышц тазового дна, удерживающих органы малого таза в нормальном положении и обеспечивающих удержание мочи и кала [1, 2]. Большинство врачей акушеров-гинекологов к одним из главных факторов развития пролапса относят беременность и роды [3, 4]. Возраст является хорошо изученным фактором риска развития и прогрессирования ДМТД. В исследовании, проведенном в США, среди 1004 женщин в возрасте 18–83 лет, проходивших ежегодное гинекологическое обследование, было показано, что распространенность ДМТД увеличивалась примерно на 40% с каждой последующей декадой жизни [5]. Согласно мировым данным в настоящее время распространенность ДМТД и пролапса гениталий достигает 28% [6]. С увеличением продолжительности жизни частота пролапса половых органов возрастает [7]. Тем не менее около 58% операций выполняются женщинам моложе 60 лет, из которых 13% пациенток требует повторное вмешательство в течение последующих 5 лет. Необходимо отметить, что в связи с рецидивом пролапса повторно оперируют более 30% пациенток [8].

По данным FDA (Food and Drug Administration) ежегодно в мире выполняется более 100 тыс. операций с использованием синтетических имплантов, при этом тяжелые осложнения возникают в 3,4% случаев, легкие – в 14,8%. Максимальное количество операций приходится на возраст от 60 до 69 лет (42,1 на 10 тыс. женщин) [9, 10].

**Цель исследования** – анализ имплант-ассоциированных осложнений у женщин в различных возрастных группах.

### Задачи:

1. Оценить показатели кровотока в передней стенке влагалища после реконструктивных операций на тазовом дне.
2. Провести анализ качества жизни пациенток после оперативного лечения.
3. Провести анализ имплант-ассоциированных осложнений.

**Критерии включения:** пролапс органов малого таза с оценкой по POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification, International Continence Society, 1996) II–IV степени, постгистерэктомические пролапсы.

**Критерии исключения:** воспалительные заболевания органов малого таза в стадии обострения, декубитальные язвы, некорректируемые заболевания центральной нервной системы, заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации.

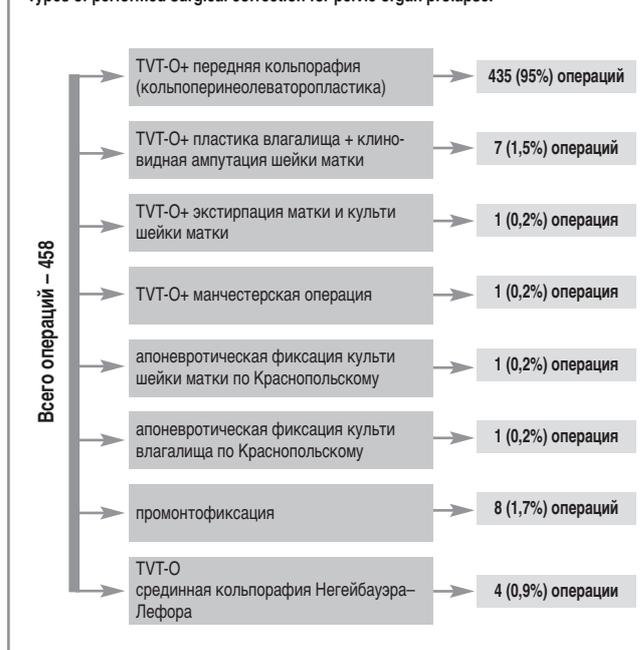
## Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ применения сетчатых протезов у 458 пациенток с пролапсом гениталий и недержанием мочи в 2016–2018 гг. на базе клиники Башкирского государственного медицинского университета. При апоневротической фиксации по Краснополскому проводилось предварительное армирование лоскутов апоневроза полипропиленом. Виды проведенных оперативных вмешательств представлены на рисунке.

Пациентки были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли женщины репродуктивного возраста до 45 лет (147 женщин). Средний возраст пациенток составил  $39,2 \pm 0,2$  года. Во 2-ю группу вошли женщины старше 45 лет (311 женщин). Средний возраст пациенток составил  $51,2 \pm 0,3$  года. С целью контроля качества жизни пациенток после установки сетчатого протеза использовались опросники International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form (ICIQ-SF), а также Female Sexual Function Index (FSFI). Стадию пролапса гениталий определяли по классификации POP-Q через 6 и 12 мес после оперативного лечения.

Для определения показателей микроциркуляции крови после оперативного лечения выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия крови (ЛДФ) в передней стенке

Виды проведенной хирургической коррекции при пролапсе тазовых органов.  
Types of performed surgical correction for pelvic organ prolapse.



влагалища. В исследовании использовался лазерный анализатор микроциркуляции крови ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия). Метод ЛДФ крови основывается на определении перфузии ткани кровью путем измерения доплеровского сдвига частот, возникающего при отражении от подвижных компонентов ткани с последующей регистрацией излучения. Получаемый сигнал характеризует кровоток в объеме до 1,5 мм ткани. Регистрацию данных выполняли в течение 30 с при помощи зонда из точки, расположенной посередине условной линии, соединяющей наружное отверстие уретры и цервикальный канал. Фиксация зонда осуществлялась с помощью лабораторного штатива Бунзена. Полученные параметры обрабатывали с использованием программного обеспечения LAKK2\_20, при этом оценивалось среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (М), измеряемое в перфузионных единицах. Изменение М характеризует соответственно повышение или снижение перфузии и измеряется в перфузионных единицах (перф. ед.). Статистическую обработку данных производили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для определения статистической значимости полученных данных определялся доверительный интервал. Для оценки информативности применялся критерий Манна-Уитни для малых выборок.

## Результаты

У 148 пациенток в возрасте 50–54 лет со II стадией пролапса по POP-Q в сопутствующих заболеваниях присутствовала гипертоническая болезнь (ГБ) 1-й степени у 20 женщин, 2-й степени – у 106, 3-й степени – у 21. В 1-й группе у 53,7% женщин было 2 родов в анамнезе, у 28,4% – 3. У 70,5% женщин были выявлены гинекологические заболевания (миома матки, аденомиоз, образования яичников), у 2,18% – заболевания системы кровообращения: ГБ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) согласно классификации по функциональному классу – ФК (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA – ХСН I, ХСН II, варикозное расширение вен нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца – ИБС и др.). Во 2-й группе у 57,9% женщин было 2 родов в анамнезе, у 22,4% – 3. У 35,4% были выявлены гинекологические заболевания, у 48,4% – заболевания системы кровообращения; данные представлены в табл. 1. Таким образом, можно отметить, что не только роды являются провоцирующим фактором, но и нарушения со стороны сердечно-

Таблица 1. Экстрагенитальные заболевания  
Table 1. Extragenital diseases

| Заболевания                          | Всего | Уд. вес, % | До 45 лет |            | Старше 45 лет |            |
|--------------------------------------|-------|------------|-----------|------------|---------------|------------|
|                                      |       |            | число     | уд. вес, % | число         | уд. вес, % |
| ГБ 1-й степени                       | 21    | 4,5        | 1         | 0,21       | 20            | 4          |
| ГБ 2-й степени                       | 109   | 23,7       | 3         | 0,6        | 106           | 23,1       |
| ГБ 3-й степени                       | 21    | 4,5        | –         | –          | 21            | 4,5        |
| ХСН ФК I                             | 7     | 1,5        | –         | –          | 7             | 1,5        |
| ХСН ФК II                            | 11    | 2,4        | 1         | 0,21       | 10            | 2,1        |
| Варикозное расширение вен            | 27    | 5,8        | 5         | 1,09       | 22            | 4,8        |
| Стенокардия напряжения               | 8     | 1,7        | –         | –          | 8             | 1,7        |
| ИБС                                  | 24    | 5,2        | –         | –          | 24            | 5,2        |
| Ишемия сосудов головного мозга       | 3     | 0,6        | –         | –          | 3             | 0,6        |
| Атеросклероз сосудов головного мозга | 1     | 0,2        | –         | –          | 1             | 0,2        |

Таблица 2. Классификация пролапса тазовых органов  
Table 2. Classification of pelvic organ prolapse

|         | Всего |            | До 45 лет |            | Старше 45 лет |            |
|---------|-------|------------|-----------|------------|---------------|------------|
|         | число | уд. вес, % | число     | уд. вес, % | число         | уд. вес, % |
|         | 458   | 100,0      | 147       | 100,0      | 311           | 100,0      |
| POP-II  | 445   | 97,2       | 146       | 99,3       | 300           | 96,4       |
| POP-III | 1     | 0,2        | –         | –          | 1             | 0,3        |
| POP-IV  | 12    | 2,6        | 1         | 0,6        | 11            | 3,5        |

сосудистой системы – неотъемлемая часть патологического звена. Нарушения кровоснабжения приводят к постепенным прогрессирующим отклонениям в малом тазу.

У 31 пациентки со II стадией пролапса по POP-Q преимущественно в возрасте 50–54 года в сопутствующих заболеваниях определялось ожирение 2-й степени, данные представлены в табл. 2.

Из 147 пациенток 1-й группы в анамнезе произведена экстирпация матки без придатков в 1 (0,6%) случае, консервативная миомэктомия – в 1 (0,6%) случае и грыжесечение – в 1 (0,6%) случае. Во 2-й группе из 311 женщин 44 (14,1%) пациентки в анамнезе имели тотальную гистерэктомию, 2 (0,64%) – консервативную миомэктомию, 4 (1,2%) – лапароскопическую резекцию яичников, 3 (0,96%) – реконструкцию мышц тазового дна, 1 (0,32%) – вентрофиксацию и 1 (0,32%) – клиновидную ампутацию шейки матки. Из этого следует, что до оперативного лечения 55 (17,6%) пациенток 2-й группы имели нарушения кровообращения органов малого таза, в отличие от 1-й группы. Таким образом, изменения в регионе бассейна малого таза можно отнести к факторам риска, и они требуют дополнительной предоперационной подготовки перед реконструктивными операциями.

Для оценки показателей микроциркуляции крови в передней стенке влагалища пациентки были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли женщины репродуктивного возраста до 45 лет (всего 27 женщин). Средний возраст пациенток составил 38,7±0,4 года. Во 2-ю группу вошли женщины старше 45 лет (всего 31 женщина). Средний возраст пациенток составил 56,7±0,3 года. В 1-й группе женщин показатель M составил 12,356±0,26 перф. ед., во 2-й группе – 8,645±0,32 перф. ед. С целью определения «нормальных» показателей ЛДФ была создана контрольная группа, которую составили условно здоровые женщины, не имевшие беременностей в анамнезе (всего 33 женщины). Средний возраст пациенток составил 30,47±3,1 года. В контрольной группе показатель M составил 19,644±0,36 перф. ед. Из этого следует, что у пациенток старше 45 лет ЛДФ ниже, чем у женщин репродуктивного возраста. В дальнейшем был предложен комплекс упраж-

нений для укрепления мышц тазового дна с биологической обратной связью.

Для оценки качества жизни пациенток после установки сетчатого протеза было проведено анкетирование (всего 56 женщин). Для анкетирования использовались опросник ICIQ-SF, а также опросник FSFI. По данным анкетирования после хирургической коррекции у 41 пациентки не наблюдалось клинических проявлений стрессовой инконтиненции мочи (балл по ICIQ-SF составил 0). У 4 пациенток сумма баллов по ICIQ-SF составила от 3 до 15 баллов, что свидетельствовало о признаках ургентного недержания мочи. Согласно опроснику FSFI у женщин, живущих половой жизнью, средняя сумма баллов составила 31,5.

В среднем через 6 и 12 мес после оперативного лечения в месте установки сетчатого импланта у 4 пациенток из группы старше 45 лет выявлена эрозия слизистой оболочки передней стенки влагалища. Было произведено ушивание дефектов, однако на контрольном осмотре через 1 мес выявлено повторное эрозирование в месте установки сетчатого импланта. Данным пациенткам проведено удаление сетчатого протеза. Две пациентки старше 45 лет после установки сетчатого протеза через 12 мес отметили «наличие повышенной чувствительности и болевых ощущений во влагалище», а также дизурические явления. При ультразвуковом исследовании у данных пациенток была выявлена деформация сетчатого протеза. У 2 пациенток во 2-й группе после оперативного лечения появились жалобы на затрудненное мочеиспускание (только в определенном положении при напряжении мышц брюшного пресса). У 1 пациентки из 2-й группы через 11 мес после оперативного лечения образовался пузырно-влагалищный свищ. Всего выявлено 13 (2,84%) случаев имплант-ассоциированных осложнений.

## Обсуждение

Установка сетчатых имплантов в ряде случаев приводит к развитию осложнений в виде эрозии слизистой оболочки передней стенки влагалища, деформации импланта, возникновения тазовых болей и дизурических явлений. У женщин в постменопаузе, с нашей точки зрения, это связано с

реакцией на протез на фоне сниженного кровообращения в малом тазу, в отличие от группы женщин репродуктивного возраста. В нашем исследовании мы отметили, что имплант-ассоциированные осложнения преимущественно регистрировались у женщин старшей возрастной группы. Учитывая актуальность данной темы и ежегодный рост средней продолжительности жизни, данные реконструктивные операции будут требовать более жесткого отбора врачом пациенток и профилактики послеоперационных осложнений. Одним из ключевых вопросов реабилитации является местное использование эстриола с целью оптимизации исходов оперативного лечения опущения половых органов у пациенток в пери- и постменопаузе. Осложнения после оперативного лечения, как правило, обусловлены недостаточной регенерацией тканей, связанной, в свою очередь, с теми же факторами, которые привели к пролапсу тазовых органов. Терапия эстриолом в течение 2 нед перед slingовыми операциями (TVT-O) рекомендуется женщинам в постменопаузе со стрессовым недержанием мочи, обусловленным утеровагинальным пролапсом. В качестве реабилитации для усиления кровотока также возможно проведение тренировок мышц тазового дна по методу биологической обратной связи с использованием вагинального тренажера [11, 12]. Одним из ключевых моментов для улучшения регенерации является снижение частоты факторов воспаления, которые, как правило, в отдаленном послеоперационном периоде приводят к деформации сетчатого протеза. На сегодняшний день в лаборатории клеточных культур ЦНИЛ БГМУ проводится подбор биологических материалов, которые в комплексе с сетчатым протезом могли бы длительно и продуктивно снижать воспалительный ответ.

## Выводы

Основным провоцирующим фактором в развитии пролапса органов малого таза являются роды. Кроме того, в группе женщин репродуктивного возраста развитие десценции тазового дна ассоциировано с наличием сопутствующих гинекологических заболеваний (миома матки, эндометриоз, образования яичников), а в группе женщин старше 45 лет – с наличием соматической патологии – ожирением и нарушением со стороны кровообращения. Согласно опроснику FSFI, у женщин, живущих половой жизнью, средняя сумма баллов составила 31,5. По данным ЛДФ крови в передней стенке влагалища у женщин с ДМТД зарегистрированы низкие показатели кровотока. При этом самые низкие показатели зарегистрированы у женщин после 45 лет, что требует проведения мероприятий, направленных на восстановление микроциркуляции тазового дна. За исследуемый период нами выявлено 2,84% имплант-ассоциированных осложнений.

Нерешенной проблемой остаются имплант-ассоциированные осложнения в виде эрозии и деформации сетчатого протеза. Мы полагаем, что у женщин старше 45 лет целесообразными являются местная терапия эстриолом, тренировка мышц тазового дна по методу биологической обратной связи с использованием вагинального тренажера. С целью снижения воспалительной реакции и деформации сетчатого протеза в отдаленном послеоперационном периоде на базе лаборатории клеточных культур ЦНИЛ БГМУ тестируется оптимальный биологический материал *in vitro* и *in vivo*.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Литература/References

1. Аполихина И.А., Додова Е.Г., Бородина Е.А. и др. Дисфункция тазового дна: современные принципы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2016; 3: 16–23.

- [Аполихина И.А., Додова Е.Г., Бородина Е.А. и др. Дисфункция тазового дна: современные принципы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2016; 3: 16–23 (in Russian).]
2. Яцук А.Г., Рахматуллина И.Р., Мусин И.И. и др. Тренировка мышц тазового дна по методу биологической обратной связи у первородящих женщин после вагинальных родов. Мед. вестн. Башкортостана. 2018; 13 (4): 17–22.  
[Iashchuk A.G., Rakhmatullina I.R., Musin I.I. et al. Trenirovka myshts tazovogo dna po metodu biologicheskoi obratnoi svyazi u pervorodivshchikh zhenshchin posle vaginal'nykh rodov. Med. vestn. Bashkortostana. 2018; 13 (4): 17–22 (in Russian).]
3. Brubaker L, Richey L, Xu Y et al. Symptoms of combined prolapse and urinary incontinence in large surgical cohorts. *Obstet Gynecol* 2010; 115 (2 Pt 1.): 310–6.
4. Нафтүлович Р.А., Яцук А.Г., Масленников А.В., Алакаева Д.Р. Особенности семейного анамнеза у пациенток с опущением и выпадением органов малого таза. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2013; 13 (1): 30–6.  
[Naftulovich R.A., Iashchuk A.G., Maslennikov A.V., Alakaeva D.R. Osobennosti semeinogo anamneza u patsientok s opushcheniem i vyupadeniem organov malogo taza. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2013; 13 (1): 30–6 (in Russian).]
5. Elmér C, Altman D, Engh ME et al. Trocar-guided transvaginal mesh repair of pelvic organ prolapsed. *Obstet Gynecol* 2009; 113 (1): 117–26.
6. Дубинская Е.Д., Бабичева И.А., Барабанова О.Э. и др. Эффективность различных хирургических методов коррекции пролапса тазовых органов. Вестн. Российского государственного медицинского университета. 2014; 4: 2–7.  
[Dubinskaia E.D., Babicheva I.A., Barabanova O.E. et al. Effektivnost' razlichnykh khirurgicheskikh metodov korrektsii prolapsa tazovykh organov. Vestn. Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2014; 4: 2–7 (in Russian).]
7. Barber MD, Brubaker L, Burgio KL et al. Comparison of 2 transvaginal surgical approaches and 126 perioperative behavioral therapy for apical vaginal prolapse: the OPTIMAL randomized trial. *JAMA* 2014; 311: 1023–34.
8. Махасян В.А., Касян Г.Р., Сумерова Н.М. Анатомические и функциональные результаты хирургической коррекции пролапса тазовых органов с помощью трансвагинальной имплантации синтетического сетчатого протеза: проспективное исследование у 105 пациенток. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2012; 1: 70–4.  
[Malkhasian V.A., Kasian G.R., Sumerova N.M. Anatomicheskie i funktsional'nye rezul'taty khirurgicheskoi korrektsii prolapsa tazovykh organov s pomoshch'iu transvaginal'noi implantatsii sinteticheskogo setchatogo proteza: prospektivnoe issledovanie u 105 patsientok. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2012; 1: 70–4 (in Russian).]
9. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Зубова Е.С. и др. Проллапс гениталий. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2017; 17 (1): 37–45.  
[Buianova S.N., Shchukina N.A., Zubova E.S. et al. Prolaps genitalii. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2017; 17 (1): 37–45 (in Russian).]
10. Беженарь В.Ф., Богатырева Е.В., Цыпурдеева А.А. и др. Новые возможности хирургической коррекции тазового пролапса с использованием синтетических имплантов: пути профилактики послеоперационных осложнений. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 6 (2): 6–13.  
[Bezhenar' V.F., Bogatyreva E.V., Tsyurdeeva A.A. et al. Novye vozmozhnosti khirurgicheskoi korrektsii tazovogo prolapsa s ispol'zovaniem sinteticheskikh implantov: puti profilaktiki posleoperatsionnykh oslozhnenii. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya. 2012; 6 (2): 6–13 (in Russian).]
11. Чушков Ю.В., Кузнецова И.В., Ищенко А.И. Роль местного использования эстриола в оптимизации исходов оперативного лечения опущения половых органов у пациенток в пери- и постменопаузе. Эффективная фармакотерапия. 2015; 19: 24–8.  
[Chushkov Yu.V., Kuznetsova I.V., Ishchenko A.I. Rol' mestnogo ispol'zovaniia estriola v optimizatsii iskhodov operativnogo lecheniia opushcheniia polovykh organov u patsientok v peri- i postmenopauze. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 19: 24–8 (in Russian).]
12. Камалова К.А., Мусин И.И., Яцук А.Г. Патент № 2686437. Российская Федерация. Способ профилактики дисфункции мышц тазового дна по методу биологической обратной связи с использованием вагинального тренажера *vagiton pneumo*. №2018126577; заяв. 18.07.18; оуб. 25.04.19, Бюл. №12.

[Kamalova K.A., Musin I.I., Iashchuk A.G. Patent № 2686437. Rossiiskaya Federatsiya. Sposob profilaktiki disfunktsii myshts tazovogo dna po metodu biologicheskoi obratnoi svyazi s ispol'zovaniem vaginal'nogo

trenazhera vagiton pneumo. №2018126577; zaiav. 18.07.18; opub. 25.04.19, Biul. №12 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Ящук Альфия Галимовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ag2@bashgmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>

**Мусин Ильнур Ирекович** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ilnur-musin@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>

**Нафтулович Ранса Аркадьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ag2@bashgmu.ru

**Попова Елена Михайловна** – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ag2@bashgmu.ru

**Фаткуллина Ирина Борисовна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ag2@bashgmu.ru

**Абсалямова Дина Фархадовна** – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, ООО «Семейная клиника “Бэхет”». E-mail: ag2@bashgmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6286-5307>

**Камалова Ксения Алексеевна** – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: kosya1987@yandex.ru

**Молоканова Анжелла Радиковна** – ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: angella1210@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1115-6775>

**Ящук Ксения Николаевна** – студентка ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: ag2@bashgmu.ru

**Alfiya G. Yashchuk** – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: ag2@bashgmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>

**Ilnur I. Musin** – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: ilnur-musin@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>

**Raisa A. Naftulovich** – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: ag2@bashgmu.ru

**Elena M. Popova** – Assistant, Bashkir State Medical University. E-mail: ag2@bashgmu.ru

**Irina B. Fatkullina** – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: ag2@bashgmu.ru

**Dina F. Absalyamova** – Cand. Sci. (Med.), Behet Family Clinic. E-mail: ag2@bashgmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6286-5307>

**Kseniya A. Kamalova** – Graduate Student, Bashkir State Medical University. E-mail: kosya1987@yandex.ru

**Anzhella R. Molokanova** – Resident, Bashkir State Medical University. E-mail: angella1210@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1115-6775>

**Kseniya N. Yashchuk** – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: ag2@bashgmu.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019