

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

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей



GYNECOLOGY

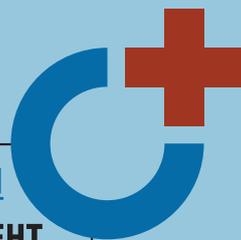
THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

2020 | TOM 22 | № 5
VOL. 22 | No. 5

CONSILIUM
MEDICUM

CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru



КАЧЕСТВЕННЫЙ КОНТЕНТ
в свободном доступе
для специалистов во всех
областях клинической медицины

17

периодических изданий
для врачей и фармацевтов

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ



АВТОРЫ – ЛУЧШИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ:
2600+ ведущих экспертов в различных областях медицины
151 академик и член-корреспондент РАН
2234 доктора медицинских наук

По состоянию на март 2020 г.

НЕВРОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

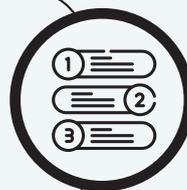
УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР

СПРАВОЧНИК ПРОВИЗОРА

СИСТЕМНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

ГИНЕКОЛОГИЯ
ПЕРВОСТОЛЬНИК

ТИПЫ ПУБЛИКАЦИЙ:
систематические обзоры и метаанализы
оригинальные статьи и клинические случаи
обзоры конгрессов, симпозиумов и конференций
международные и национальные рекомендации
схемы, алгоритмы, инфографика



ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ



УДОБНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ:
печатные издания, электронная библиотека,
видео- и аудиоконтент, вебинары, соцсети

УЧАСТКОВЫЙ ТЕРАПЕВТ
СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА
ПЕДИАТРИЯ

CONSILIUM MEDICUM



«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.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. журнал включен в базу данных ВИНИТИ РАН, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования, Scopus.

Главный редактор журнала

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

Ответственный секретарь

Кузмин Андрей Александрович, к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика 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 имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Вихляева Екатерина Михайловна, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика 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

Краснопольский Владислав Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Россия

Пестрикова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

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 №ФЦ77-63961.

Периодичность: 6 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 15 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

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

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева

u.zholudeva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова

n.timakova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева

s.ogneva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Светлана Каргина

s.kargina@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 [доб. 330]

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpmp.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Исполнительный директор:

Звелина Батова

Научный редактор:

Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Евгения Аратова

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Тверской Печатный Двор»

170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



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 is included in the Peer-reviewed Scientific Publications List in which the main scientific data of dissertations for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of science should be published. In accordance with the order of the Ministry of Education and Science of Russia dated December 28, 2018, the Journal was included in the All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI RAS) database, the Ulrich's Periodicals Directory reference system, WorldCat, the Scientific Electronic Library (elibrary.ru), the CyberLeninka electronic library, and the Directory of Open Access Journals (DOAJ). The Journal is indexed in the following databases: Russian Science Citation Index, Scopus.

Editor-in-Chief

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

Managing Editor

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

Editorial Board

Vladimir N. Serov, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of 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 National Medical 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 National Medical 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

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

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

Tatyana E. Belokrinskaya, 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 №ФЦ77-63961.

Publication frequency: 6 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 15 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

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

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide
with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes
no responsibility for promotional material content.

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

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

All rights reserved. 2020.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva
u.zholudeva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
n.timakova@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
s.ogneva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Svetlana Kargina
s.kargina@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31c4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

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

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpm.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Chief Executive:
Evelina Batova

Science Editor:
Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:
Marina Vitvitskaya, Evgeniia Aratova

Design and layout: Sergey Sirotnin

Printing House:
Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Динамика эпидемического процесса и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов
Т.Е. Белокриницкая, Н.В. Артымук, О.С. Филиппов, Е.М. Шифман 6
- Результат 10-летнего опыта мониторинга показателей младенческой и перинатальной смертности в Хабаровском крае
Т.Ю. Пестрикова 12
- Прогностическая модель расчета риска тяжелой преэклампсии у молодых соматически здоровых женщин
Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, К.А. Колмакова 17
- Эффективность, приемлемость и преимущества применения препарата с комбинированным действием на основе бензидамина у пациенток с оппортунистическими инфекциями влагалища
В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова, Е.А. Межевитинова, А.Е. Донников, Д.Ю. Трофимов, Т.Ю. Иванец, И.В. Кукес 22
- Особенности овариального резерва женщин репродуктивного возраста, страдающих аутоиммунными заболеваниями
Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Ю.С. Абсаратова, И.С. Яровая, Р.К. Михеев 27
- Перспективные направления медицинских технологий коррекции нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп
Н.В. Семенова, И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова 31

ОБЗОРЫ

- Кровотечение из половых путей на фоне менопаузальной гормональной терапии. Всегда ли это рак эндометрия? Как выбрать правильную тактику обследования и ведения пациентов?
А.Э. Протасова, И.А. Солнцева, Е.Н. Вандеева 37
- Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему
М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, М.З. Абитова, Л.М. Михалева, С.В. Волкова, Д.Г. Арютин, В.Б. Шустова 44
- Глубокий инфильтративный эндометриоз. Спорные вопросы: за и против
Е.И. Русина, М.И. Ярмолинская, Е.О. Пьянкова 50
- Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы формирования преждевременной недостаточности яичников
Л.А. Марченко, Р.И. Машаева, Г.Е. Чернуха 57
- Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Т.Р. Гришина, С.И. Малявская 61
- Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты
С.А. Мартынов, Л.В. Адамьян 70

В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

- Клинические и лабораторные особенности рецидивирующих вульвовагинитов и вагинозов. Возможности эффективной терапии
В.Н. Прилепская, А.Т. Уруймагова, А.А. Иванова 76

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Опыт лечения пиомы матки
Р.И. Габидулина, М.А. Мингазетдинов, Е.Б. Дружкова, Л.И. Сирматова 81
- Шваннома малого таза
С.П. Синчихин, С.Г. Магакян, О.Г. Магакян 84
- Дефицит витамина D и железодефицитная анемия у женщин в переходном менопаузальном периоде. Клинический случай
Н.А. Татарова, М.С. Айрапетян 87

ORIGINAL ARTICLES

- Dynamics of the epidemic process and the course of the COVID-19 in pregnant women of the Far Eastern and Siberian Federal Districts
Tatiana E. Belokrinitskaya, Natalya V. Artyumuk, Oleg S. Filippov, Efim M. Shifman 6
- The result of 10 years of experience in monitoring indicators of infant and perinatal mortality in Khabarovsk Krai
Tatyana Yu. Pestrikova 12
- A prognostic model to calculate the probability of severe preeclampsia in healthy young reproductive age woman
Natalya I. Frolova, Tatiana E. Belokrinitskaya, Kristina A. Kolmakova 17
- The efficacy and safety of using the topical medicine with combined action in patients with opportunistic vaginal infections
Vera N. Prilepskaya, Giuldana R. Bairamova, Elena A. Mezhevitanova, Andrei E. Donnikov, Dmitry Yu. Trofimov, Tatyana Yu. Ivanets, Iliya V. Kukes 22
- Features of the ovarian reserve of women of reproductive age suffering from autoimmune diseases
Elena N. Andreeva, Olga R. Grigoryan, Yulia S. Absatarova, Irina S. Yarovaya, Robert K. Mikheev 27
- Promising directions of medical technologies for the correction of sleep disorders in menopausal women of various ethnic groups
Natalia V. Semenova, Irina M. Madaeva, Lyubov I. Kolesnikova 31

REVIEWS

- Vaginal bleeding during menopause hormone therapy. Is it always endometrial cancer? How to choose the appropriate tactics for examination and management of patients?
Anna E. Protasova, Irina A. Solntseva, Ekaterina N. Vandeeva 37
- Ovarian endometriosis associated infertility: a modern view to the problem
Mekan R. Orazov, Marina B. Khamoshina, Marianna Z. Abitova, Lyudmila M. Mikhaleva, Snezhana V. Volkova, Dmitry G. Aryutin, Victoria B. Shustova 44
- Deep infiltrative endometriosis. Contentious issues: pros and cons
Elena I. Rusina, Maria I. Yarmolinskaya, Valeriya O. Piankova 50
- Current views on the molecular mechanisms of the initial stages of folliculogenesis
Larisa A. Marchenko, Roza I. Mashaeva, Galina E. Chernukha 57
- Omega-3 polyunsaturated fatty acids in supporting pregnancy and fetal development: dosing considerations
Olga A. Gromova, Ivan Iu. Torshin, Tatiana R. Grishina, Svetlana I. Maliavskaia 61
- Cesarean scar defect: terminological aspects
Sergei A. Martynov, Leila V. Adamian 70

IN AID OF THE CLINICIAN

- Recurrent vulvovaginitis and vaginosis. Possibilities of effective therapy
Vera N. Prilepskaya, Ada T. Uruimagova, Angelina A. Ivanova 76

CLINICAL CASES

- Experience of pyomyoma treatment
Rushania I. Gabidullina, Marat A. Mingazetdinov, Evgeniia B. Druzhkova, Liaisan I. Sirmatova 81
- Pelvic schwannoma
Sergei P. Sinchikhin, Sarkis G. Magakyan, Oganeg G. Magakyan 84
- Vitamin D deficiency and iron deficiency anemia in women in menopausal transition period. Clinical case
Nina A. Tatarova, Margarita S. Airapetian 87

Динамика эпидемического процесса и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов

Т.Е. Белокриницкая^{✉1}, Н.В. Артымук², О.С. Филиппов^{3,4}, Е.М. Шифман⁵

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

✉tanbell24@mail.ru

Аннотация

Цель. Дать оценку динамики распространения и особенностей течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов.

Материалы и методы. Дизайн – сравнительное кросс-секционное исследование. Проведен анализ оперативной информации о заболеваемости и особенностях течения COVID-19 у беременных, рожениц и родильниц, предоставленной главными акушерами-гинекологами Дальневосточного и Сибирского федеральных округов на 25 мая 2020 г. и на 25 августа 2020 г. Математический анализ включал методы описательной статистики, анализ таблиц сопряженности, где оценивали значение χ^2 , достигнутый уровень значимости p .

Результаты. 25 августа 2020 г. выявлено 2010 случаев заболевания COVID-19 беременных женщин в вышеназванных округах, в том числе 134 активных случая. В популяции доля беременных женщин среди заболевших COVID-19 составила 1,45%. Пневмония у беременных зарегистрирована в 44,8% случаев, тяжелое течение заболевания – в 3,7%, госпитализация в реанимационные отделения – в 1,9%, искусственная вентиляция легких – 0. В популяции пневмония зарегистрирована в 24,4% случаев, частота госпитализаций в реанимационно-анестезиологические отделения – 2,1%, на механической искусственной вентиляции легких были 0,77% пациентов. Заболеваемость среди беременных женщин составила 1464,7 на 100 тыс. состоящих на диспансерном учете (в популяции – 591,8 на 100 тыс. населения). Выявлено 23 (1,76%) COVID-19-положительных новорожденных, несмотря на профилактические мероприятия и разделение матери и ребенка сразу после родов, что не исключает вертикальную передачу заболевания. Материнская смертность составила 2 (0,1%) случая против смертности населения 1,49%. Перинатальная смертность составила 7 (0,35%) случаев, из них мертворождений было 5 (0,25%), ранняя неонатальная смерть – 2 (0,1%) случая.

Заключение. Заболеваемость COVID-19 у беременных женщин на Дальнем Востоке и в Сибири выше, чем в общей популяции, с более высокой частотой пневмонии, но более мягким течением: меньше частота госпитализаций в реанимационные отделения, потребность в искусственной вентиляции легких и летальность. Выявлено 23 (1,76%) случая получения положительного теста на ПНК SARS-CoV-2 у новорожденных, несмотря на разделение матери и ребенка, что не исключает возможности вертикальной передачи инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, эпидемиология, заболеваемость, пневмония, летальность, профилактика.

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Динамика эпидемического процесса и течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Дальневосточного и Сибирского федеральных округов. Гинекология. 2020; 22 (5): 6–11. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200439

Original Article

Dynamics of the epidemic process and the course of the COVID-19 in pregnant women of the Far Eastern and Siberian Federal Districts

Tatiana E. Belokrinitskaya^{✉1}, Natalya V. Artyukov², Oleg S. Filippov^{3,4}, Efim M. Shifman⁵

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia;

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁴Department of Medical Care for Children and Obstetrics Service, Moscow, Russia;

⁵Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

✉tanbell24@mail.ru

Abstract

Aim. To evaluate an epidemiological characteristic and the course of COVID-19 in pregnant women from the Far East and Siberian Federal Districts of Russia.

Materials and methods. The analysis of operational information on the incidence of COVID-19 and the its features in pregnant women and after childbirth provided by the chief obstetrician-gynecologists of the Far Eastern Federal District and Siberian Federal District on May 25, 2020 and August 25, 2020 is carried out. Mathematical analysis included descriptive statistics methods, analysis of contingency tables, where the χ^2 value, the achieved significance level (p).

Results. On August 25, 2020, 2010 cases of COVID-19 in pregnant women were detected in two subjects, including 134 active cases. In the population, the proportion of pregnant women among cases of COVID-19 was 1.45%. Pneumonia in pregnant women was registered in 44.8% of cases, severe course of the disease – in 3.7%, hospitalization in RAW – in 1.9% of cases, mechanical ventilation – 0. In the population, pneumonia was registered in 24.4% of cases, hospitalized in RAW – 2.1%, on mechanical ventilation – 0.77%. The incidence in pregnant women was 1464.7 per 100 000 (in the population – 591.8 per 100 000). 23 (1.76%) COVID-19 (+) newborns were identified, despite preventive measures and separation of mother and child immediately after childbirth, which does not exclude vertical transmission of the disease. Maternal mortality was 2 (0.1%) cases vs population mortality 1.49%. Perinatal mortality was 7 (0.35%) cases. There were 5 (0.25%) stillbirths. Early neonatal mortality was 2 (0.1%) cases.

Conclusions. The incidence of COVID-19 in pregnant women in the Far East and Siberia is higher than in the general population with a higher incidence of pneumonia, but a milder course: less need for ICU, mechanical ventilation and mortality. 23 cases of SARS-CoV-2-positive newborns, despite the separation of mother and child, do not exclude the possibility of vertical transmission of infection.

Key words: COVID-19, pregnancy, epidemiology, incidence, pneumonia, mortality, prevention.

For citation: Belokrinitskaya T.E., Artyukov N.V., Filippov O.S., Shifman E.M. Dynamics of the epidemic process and the course of the COVID-19 in pregnant women of the Far Eastern and Siberian Federal Districts. Gynecology. 2020; 22 (5): 6–11. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200439

Введение

В настоящее время продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19, вызванной новым вирусным патогеном, называемым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS-CoV-2). НКИ явилась серьезным испытанием для систем здравоохранения большинства стран мира, медицинские организации даже экономически развитых стран оказались не готовы к оказанию помощи в условиях стремительного распространения заболевания и массового поступления пациентов с тяжелыми формами респираторной патологии. Это обусловило высокие показатели летальности пациентов с COVID-19: 13,73% – в Великобритании, 13,02% – Италии, 11,64% – Бельгии, 10,34% – Франции, в то время как удельный вес умерших в Китае, откуда распространилась НКИ, составил 5,27%, в США – 3,02%, в России – 1,74% (по сведениям на 01.09.2020) [1, 2].

Многочисленные публикации свидетельствуют о том, что при беременности возникает предрасположенность к респираторным вирусным инфекциям, что связано прежде всего с физиологической иммунной толерантностью организма матери, направленной на вынашивание аллоантигенного плода, и с изменениями в органах дыхательной системы, прогрессирующими по мере развития гестации. По данным масштабного отечественного наблюдения, заболеваемость и летальность беременных гриппом А(H1N1) в эпидемию 2009 г. была выше в 2,4 раза, чем общепопуляционный показатель, частота пневмоний – выше в 2,5 раза [3].

Во время предшествующих пандемий текущего столетия, вызванных вирусами А(H1N1), SARS, MERS, беременные женщины также продемонстрировали более высокую восприимчивость к инфекционным агентам и более высокие показатели летальности, чем в общей популяции. Так, уровень смертности беременных женщин от SARS-CoV составил около 18%, от MERS – 25%, от А(H1N1) – 5%; тяжелые формы течения заболевания, требующие проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), зарегистрированы в 25, 41 и 19% случаев соответственно. Наблюдения 2020 г. показали, что у беременных с SARS-CoV период госпитализации был более длительным, у них чаще развивались почечная недостаточность, сепсис и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, они чаще нуждались в госпитализации в отделения интенсивной терапии, 40% из них потребовалась ИВЛ по сравнению с 13% небеременных ($p=0,07$), показатель летальности беременных также был значительно выше ($p=0,01$) [4].

По данным другого исследования, опубликованного практически в это же время, у беременных с пневмонией SARS-CoV-2, напротив, тяжелые формы пневмоний и развитие острого респираторного дистресс-синдрома были зарегистрированы реже, чем у женщин вне беременности [5].

На основании анализа имеющихся эпидемиологических данных о распространенности НКИ у беременных и опыта других пандемий логично предположить, что течение COVID-19 у беременных может различаться в популяциях и этнических группах, а также на различных территориях одной страны [1–8].

В настоящее время в России и в мире продолжается течение эпидемического процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2, по мере которого накапливаются и систематизируются сведения о заболеваемости и смертности на-

селения различных этногеографических, возрастных и медико-социальных групп.

Российская Федерация – страна, занимающая первое место в мире по площади территории (17,1 млн км²), с населением, представленным многочисленными этническими субпопуляциями, проживающими в разных климатогеографических зонах. Поэтому логично предположить, что течение данной инфекции у беременных может иметь некоторые отличия в различных субъектах и федеральных округах РФ. Дальневосточный федеральный округ (ДФО) и Сибирский федеральный округ (СФО) составляют 2/3 (66,1%) территории РФ. Таким образом, выглядит закономерным интерес проследить динамику эпидемического процесса у беременных, проживающих на большей части площади страны.

Кроме того, 8 мая 2020 г. вышли методические рекомендации Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о поэтапном снятии ограничительных мероприятий в условиях эпидемического распространения НКИ [9]. В ДФО и СФО ограничительные мероприятия были ослаблены с середины – конца июня, учитывая более позднее начало эпидемии, чем в западной части России*.

Цель исследования – дать оценку динамики распространения и особенностей течения НКИ COVID-19 у беременных ДФО и СФО.

Материалы и методы

Дизайн – сравнительное кросс-секционное исследование. Проведен анализ оперативной информации о заболеваемости НКИ COVID-19 и особенностях течения у беременных, рожениц и родильниц, предоставленной главными специалистами по акушерству и гинекологии ДФО и СФО 25 мая 2020 г. и 25 августа 2020 г.

Частота тестирования на SARS-CoV-2 представителей общей популяции и беременных обоих федеральных округов была сопоставимой.

Математический анализ включал методы описательной статистики, анализ таблиц сопряженности, где оценивали значение χ^2 , достигнутый уровень значимости p .

Качественные данные представлены в виде числа n и % (число больных с данным признаком и их процент в группе). Значения считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный сравнительный анализ показал, что заболеваемость НКИ COVID-19 в общей популяции (23 410 478 человек) ДФО и СФО на 25.05.2020 составила 86,85 на 100 тыс. человек, или 0,09%. В динамике на 25.08.2020 показатель вырос в 6,9 раза, составив 599,8 на 100 тыс. населения (20 396 пациента vs 138 551 пациента, $p < 0,05$), или 0,59% от всех жителей.

Общее количество зарегистрированных случаев НКИ COVID-19, количество случаев у беременных, рожениц и родильниц в субъектах ДФО и СФО, заболеваемость представлены в табл. 1, 2.

В ДФО на 25.05.2020 НКИ COVID-19 зарегистрирована у 8530 пациентов, заболеваемость составила 104,4 на 100 тыс. человек, в СФО – у 11 866 человек, заболеваемость составила 69,3 на 100 тыс. человек ($\chi^2=14,162$, $p < 0,001$). На 25.08.2020 отмечен прогрессивный рост числа пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2: показатель заболеваемости в ДФО составил 684,4 (+555,9%); в СФО – 514,7 (+642,7%,

*Для справки. СФО образован указом президента РФ 13 мая 2000 г., территория составляет 25,5% территории РФ, население на 1 января 2019 г. – 17 174 тыс. человек. В настоящее время в состав СФО входит 10 субъектов: 3 республики (Алтай, Тыва, Хакасия), 2 края (Алтайский, Красноярский), 5 областей (Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская). До 2018 г. в состав СФО входили Республика Бурятия и Забайкальский край. Указом Президента России №632 от 3 ноября 2018 г. Республика Бурятия и Забайкальский край были включены в состав Дальневосточного федерального округа [10]. ДФО в настоящее время включает 11 субъектов. Это Чукотский автономный округ, 2 республики: Бурятия и Саха (Якутия), 4 края: Забайкальский, Камчатский, Приморский, Хабаровский, 4 области: Амурская, Еврейская автономная, Магаданская, Сахалинская. Является самым большим по площади территории – 40,6% РФ и имеет наименьшую плотность населения 1,18 человека на 1 км (в РФ – 8,56; в СФО – 3,34 человека на 1 км).

Таблица 1. Количество зарегистрированных случаев НКИ COVID-19, количество активных случаев, пневмоний, пациентов в РАО и на ИВЛ в ДФО и СФО всего в популяции и у беременных
Table 1. The number of COVID-19 registered cases, the number of active cases, pneumonia, patients in intensive care unit and on artificial lung ventilation in the Far Eastern Federal District and the Siberian Federal District in the general population and in pregnant women

Случаев НКИ	Всего, абс. (%)		Активные, абс. (%)		Пневмонии, абс. (%)		РАО, абс. (%)		ИВЛ, абс. (%)	
	25.05.20	25.08.20	25.05.20	25.08.20	25.05.20	25.08.20	25.05.20	25.08.20	25.05.20	25.08.20
ДФО всего	8530 (100)	50 362 (100)	4823 (56,5)	9059 (18,0)*	787 (16,3)	1650 (18,2)	81 (1,68)	155 (1,71)	32 (0,7)	28 (0,31)*
ДФО беременные	94 (100)	700 (100)	55 (58,5)	66 (9,4)*	14 (25,5)	32 (48,5)	0 (0)	1 (1,52)*	0 (0)	0 (0)
СФО всего	11 866 (100)	88 189 (100)	8479 (71,5)	14 444 (16,1)*	3298 (38,8)	4755 (32,9)*	447 (5,2)	364 (2,5)*	136 (1,6)	185 (1,3)
СФО беременные	73 (100)	1310 (100)	51 (69,9)	68 (5,1)*	16 (31,4)	28 (41,2)	2 (3,9)	0 (0)*	0 (0)	0 (0)
ДФО + СФО среди всего населения	20 396 (100)	138 551 (100)	13 302 (65,2)	23 503 (17,0)*	4085 (30,7)	5729 (24,4)*	528 (3,97)	483 (2,06)*	168 (1,26)	181 (0,77)*
ДФО + СФО среди беременных	167 (100)	2010 (100)	106 (58,5)	134 (6,7)*	30 (25,5)	60 (44,8)*	2 (1,9)	1 (0,75)	0 (0)	0 (0)

* $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между показателями на 25.05.2020 и 25.08.2020.

Таблица 2. Динамика общего количества зарегистрированных случаев COVID-19, количества случаев у беременных, рожениц и родильниц, заболеваемость, доля беременных в общей структуре в субъектах ДФО и СФО на 25.05.2020 и 25.08.2020
Table 2. Dynamics of the total number of COVID-19 registered cases, the number of cases in pregnant women, women in labor and postpartum women, morbidity, the percentage of pregnant women in the total structure in the Far Eastern Federal District and the Siberian Federal District on 25.05.2020 and 25.08.2020

Субъекты ФО	Всего		Заболеваемость на 100 тыс. населения по субъекту		Число беременных		Заболеваемость на 100 тыс. состоящих на учете беременных по субъекту	
	25.05.20	25.08.20	25.05.20	25.08.20	25.05.20	25.08.20	25.05.20	25.08.20
Амурская область	355	4439	44,93	561,9	3	25	7,1	612,3
Приморский край	1695	9123	88,6	481,2	11	103	14,6	1320,5
Забайкальский край	879	4470	82,47	421,8	11	71	179,8	1160,1
Республика Бурятия	1254	5001	127,2	507,14	4	53	59,1	804,0
Республика Саха (Якутия)	1357	7120	140,5	732,5	18	203	260,7	3084,2
Сахалинская область	100	4210	15,4	859,8	0	17	0,0	544,5
Хабаровский край	1698	9593	129,12	729,2	39	122	542,0	1721,0
Магаданская область	231	1859	164,7	1316,8	0	2	0,0	332,2
Еврейский АО	273	598	172,4	377,6	1	5	165,0	393,7
Чукотский АО	61	170	121,3	338,1	1	3	266,7	1023,9
Камчатский край	627	3779	199,7	1207,3	6	96	463,0	4143,3
Всего ДФО	8530	50 362	104,4	684,4*	94	700	225,5	1376,3
Алтайский край	1249	1456	28,7	494,4	12	98	118,3	966,1
Иркутская область	1306	3920	53,5	706,2	7	104	52,8	773,6
Кемеровская область	431	1542	15,9	222,9	0	23	0	174,9
Красноярский край	3410	16 760	121,8	584,7	16	288	99,0	1782,4
Новосибирская область	2213	11 141	79,1	398,15	2	219	10,9	1196,1
Омская область	1044	2047	53,6	471	5	84	54,3	911,7
Томская область	536	1039	49,7	493,9	5	71	96,4	1369,1
Республика Алтай	104	313	47,5	932,99	0	16	0	1061,7
Республика Тыва	760	6670	232,1	2067,9	17	376	489,9	10835,7
Республика Хакасия	813	3308	152,2	619,1	9	31	400,7	1380,2
Всего СФО	11 866	88 189	69,3**	514,7	73	1310	78,8	1414,3
Всего ДФО + СФО	20 396	138 551	86,85	591,8	167	2010	152,2	1464,7

*численность населения в ДФО по данным минздравов субъектов на 25.08.2020 – 6 275 950 человек; **численность населения в СФО на 25.08.2020 – 17 118 387 человек.

$p < 0,001$). Суммарный показатель распространенности НКИ COVID-19 в обоих федеральных округах составил на 25.05.2020 86,85 на 100 тыс. человек, на 25.08.2020 – 591,8 на 100 тыс. населения (+581,4%). Столь выраженный прирост числа людей с НКИ объясняется не только увеличением количества проводимых тестирований на COVID-19, но и приростом заболевших (см. табл. 1). О сохраняющейся активности эпидемиологического процесса свидетельствовали достаточно высокие показатели удельного веса активно болеющих: 30,7% (4085/13302) vs 17,0% (23503/138551, $p < 0,001$), госпитализированных в реанима-

ционно-анестезиологические отделения (РАО) – 3,97% (528/13302) vs 2,06% (483/23503, $p < 0,001$), находящихся на ИВЛ – 1,26% (168/13302) vs 0,77% (181/23503, $p < 0,001$). Так, у жителей Дальнего Востока, по оперативным данным на 25.05.2020, было 16,3% (787/4823) пневмоний, на 25.08.2020 – 18,2% (1650/9059, $p < 0,001$), госпитализированы в РАО – 1,68% (81/4823) и 1,71% (155/9059, $p > 0,05$), находились на ИВЛ – 0,7% (32/4823) и 0,31% (28/9059, $p = 0,003$). В популяции сибиряков эти показатели составили на 25.05.2020 и 25.08.2020 соответственно: пневмоний – 38,8% (3298/8479) vs 32,9% (4755/14444, $p < 0,001$), пациен-

тов в РАО – 5,2% (447/8479) vs 2,5% (364/14444, $p < 0,001$), на ИВЛ – 1,6% (136/8479) vs 1,3% (185/14444, $p = 0,004$).

Показатель летальности составил в ДФО 7,89 на 100 тыс. населения (0,98% заболевших), в СФО – 9,2 на 100 тыс. жителей (1,79% всех пациентов). Таким образом, смертность населения ДФО и СФО от НКИ COVID-19 составила 8,84 на 100 тыс. человек (1,49% заболевших).

Показатели заболеваемости НКИ COVID-19 по данным на 25.05.2020 существенно различались по субъектам и варьировали от 15,4 на 100 тыс. человек в Сахалинской области ДФО до 239,2 на 100 тыс. человек в Республике Тыва СФО. На фоне общего прироста заболеваемости населения во всех субъектах ДФО и СФО на 25.08.2020 минимальный показатель заболеваемости зарегистрирован в Кемеровской области – 222,9 на 100 тыс. населения, максимальный по-прежнему был в Республике Тыва – 2067,9 на 100 тыс. населения (см. табл. 2).

Оценка динамики анализируемых показателей у беременных за период с 25.05.2020 по 25.08.2020 однозначно свидетельствует о развитии эпидемического процесса и утяжелении течения заболевания и его исходов.

На 25.05.2020 НКИ COVID-19 зарегистрирована у 167 беременных, рожениц и родильниц Дальнего Востока и Сибири (у 94 – в ДФО, у 73 – в СФО). По сведениям на 25.08.2020 число матерей с подтвержденным SARS-CoV-2 возросло в 12 раз и составило 2010 (700 – в ДФО, 1310 – в СФО, $p < 0,001$). Таким образом, за анализируемый период времени удельный вес беременных с НКИ в обоих федеральных округах вырос с 0,12% (167/137202) до 1,47% (2010/137229, $p < 0,001$) состоящих на диспансерном учете матерей. При этом доля беременных с НКИ на 25.08.2020 в ДФО была статистически значимо выше, чем в СФО, и составила 1,57% (700/44604) vs 1,41% (1310/92625, $p = 0,026$) состоящих на диспансерном учете.

Клиническое течение НКИ COVID-19 у беременных в сравнении с общей популяцией отличалось и также имело

различия между ДФО и СФО (см. табл. 1). Так, у активно болеющих беременных ДФО чаще регистрировались пневмонии: на 25.05.2020 их удельный вес составил 25,5% vs 16,3% среди населения, на 25.08.2020 показатель возрос до 48,5% ($p < 0,05$) и по-прежнему превышал таковой в общей популяции – 18,2% ($p < 0,05$). Частота пневмоний у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, по данным исследования, проведенного в Великобритании, была ниже и составила 24% [11]. В систематическом обзоре сообщается, что частота тяжелых пневмоний у матерей с НКИ варьировала от 0 до 14% [12].

Динамика случаев пневмоний у активно болеющих беременных в СФО носила иной характер: на 25.05.2020 статистически значимых различий показателей в группе беременных и всего населения не выявлено: 31,4 и 38,8% ($p = 0,315$), на 25.08.2020 отмечен рост удельного веса матерей с пневмониями до 41,2% (+9,8%), при этом общепопуляционный показатель в динамике снизился и составил 32,9% (-5,9%).

В целом течение активных случаев НКИ у беременных за анализируемый период с 25.05.2020 по 25.08.2020 имело тенденцию к более легкому по такой характеристике, как частота госпитализации в РАО, – 1,9 и 0,75%, что объясняется своевременной диагностикой заболевания у беременных и более редкой частотой тяжелой сопутствующей патологии. Показатели госпитализации в РАО среди всего населения ДФО и СФО были статистически значимо выше, чем у беременных, и составили 3,97% ($p < 0,05$) и 2,06% ($p < 0,05$) соответственно 25.05.2020 и 25.08.2020. В динамике течения эпидемического процесса активно болеющему населению реже требовалась ИВЛ: 1,26% 25.05.2020 и 0,77% 25.08.2020 ($p < 0,05$). Нами не зарегистрировано беременных, находящихся на ИВЛ, в обоих временных периодах кросс-секционного исследования.

По данным анализа M. Knight и соавт. (2020 г.), частота госпитализаций беременных в РАО в Великобритании

АРБИДОЛ®

УМИФЕНОВИР

Для **ПОСТКОНТАКТНОЙ** профилактики **ОРВИ**,
включая **ЭКСТРЕННУЮ** профилактику
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ*



1 капсула в день



10–14 дней

ВОЗМОЖНЫ ПОВТОРНЫЕ КУРСЫ

* В соответствии с временными методическими рекомендациями "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", версия 9 от 26.10.2020 г. в схему постконтактной профилактики у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19, включая медицинских работников, включены в том числе рекомбинантный ИФН-α совместно с умифеновиром.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



былакратно выше и составила 10% [11]. Существенно больше беременных с НКИ находились в РАО в Китае и США. Согласно данным метаанализа, в Китае в отделения реанимации были госпитализированы около 20% матерей [13]. По информации CDC, 25,1% (5424 из 21 573) беременных США лечились в РАО, механическая вентиляция потребовалась 22,4% (4825) [14].

Случаев смерти матерей с НКИ COVID-19 и их детей на 25.05.2020 зарегистрировано не было, на 25.08.2020 погибли 2 (0,1%) пациентки из заболевших беременных (n=2010), рожениц и родильниц (по 1 случаю в ДФО и СФО). В обоих случаях имело место позднее обращение за медицинской помощью (1 – беременная в терминальном состоянии с септическим шоком, 1 – послеродовая пациентка поступила на 1-й уровень с тяжелой пневмонией КТ 4, септического шоком).

Материнская летальность в Великобритании в этот же период была существенно выше и составила 1,2% [11]. Еще большие репродуктивные потери зарегистрированы в Бразилии – 12,7% [15]. В то же время, согласно опубликованным на момент написания статьи данным, в Китае не зарегистрировано случаев материнской смертности от НКИ COVID-19 [13].

Значительно меньшее количество тяжелых форм НКИ и летальных исходов у беременных в РФ, на наш взгляд, возможно объяснить мерами профилактики инфицирования SARS-CoV-2, которые применялись в России в течение анализируемого эпидемического периода. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) основные виды профилактических мероприятий беременных в очаге пандемии – ношение лицевых масок, применение антисептиков, соблюдение социальной дистанции, изоляция [2, 16].

Временные методические рекомендации по организации оказания медицинской помощи при НКИ COVID-19, которыми руководствовались медицинские работники РФ, не предусматривали применение противовирусных средств у беременных после контакта с источником инфекции, а при лечении легкой и среднетяжелой форм заболевания предписывали вопрос о проведении терапии противовирусными препаратами детально обсуждать с клиническими фармакологами, поскольку в настоящее время их эффективность при лечении пациентов с COVID-19 однозначно не доказана [7].

В масштабных исследованиях, проведенных в период пандемии гриппа A(H1N1)09, показано, что при фармакологической профилактике заболеваемость беременных была существенно ниже: 12,7–22,0% против 36,6–57,8% (p=0,0000) [3]. При этом наибольший эффект оказал умифеновир, снизив частоту заболевания в целом в 41,2 раза в сравнении с группой матерей, не применявших препарат (отношение шансов – ОШ 0,08; 95% доверительный интервал – ДИ 0,03–0,2), несколько меньший – интерферон $\alpha 2b$ (ИФН- $\alpha 2b$) в виде назального спрея – в 1,94 раза (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,2–0,6). Шанс не заболеть гриппом A(H1N1)09 был максимальным после проведения постконтактной профилактики умифеновиром (ОШ 4,6; 95% ДИ 2,74–8,00), для ИФН- $\alpha 2b$ он был ниже: назальная форма введения ОШ 2,16; 95% ДИ 1,35–3,40; ректальные суппозитории ОШ 1,01; 95% ДИ 0,55–1,83. Все указанные препараты не проявили тератогенности [3].

Руководствуясь опытом эпидемий свиного гриппа 2009–2011 гг., в пандемию НКИ в ДФО и СФО наряду с противоэпидемическими мерами стали принимать меры фармакологической профилактики. Для профилактики после контакта с источником инфекции назначаются:

- умифеновир по 200 мг 1 раз в день в течение 10–14 дней (согласно инструкции к препарату Р N003610/01-191017 беременность не является противопоказанием к его назначению, включая I триместр);
- ИФН- $\alpha 2b$:
– назальный спрей (регистрационный номер в государственном реестре лекарственных средств ЛП-001503-

130917) по 3 дозы (разовая доза – 3000 МЕ) 2 раза в день после контакта с больным однократно или по 3 капли (регистрационный номер Р N000089/01-050111) в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза – 3000 МЕ, суточная – 15 000–18 000 МЕ) в течение 2 нед (разрешен к применению в течение всего периода беременности),

– ректальные суппозитории (регистрационный номер в государственном реестре лекарственных средств Р N000017/01-130215), суточная доза 1 000 000 МЕ (по 500 000 МЕ 2 раза в день) в течение 5 дней начиная с 14-й недели беременности.

Назначение фармакологической профилактики НКИ COVID-19 проводится при наличии информированного добровольного согласия беременной на прием указанных препаратов. Окончательные выводы по эффективности умифеновира и ИФН- $\alpha 2b$ при профилактике инфицирования вирусом SARS-CoV-2 можно будет сделать по завершении эпидемии.

Перинатальные потери в Сибири и на Дальнем Востоке составили на 25.08.2020 0,35% (ДФО – 4, СФО – 3), из них мертворождений – 0,25% (ДФО – 4, СФО – 1), случаев ранней неонатальной смерти – 0,10% (ДФО – 0, СФО – 2).

Отметим, что НКИ COVID-19 у матери непосредственно являлась причиной антенатальной смерти только в одном случае на фоне терминального состояния у матери. В трех случаях антенатальная гибель плода произошла на фоне бессимптомного течения НКИ у матери в результате тяжелой соматической патологии (дважды протезированные клапаны сердца – 1), на фоне летальных тяжелых врожденных пороков развития плода (1), аномалии плаценты (1). В одном случае через 2 нед после выздоровления от легкой формы НКИ возникли тяжелая преэклампсия и тотальная отслойка плаценты.

О повышенной частоте развития тяжелой преэклампсии после перенесенной респираторной вирусной инфекции сообщали исследователи гриппа A(H1N1)09 [3]. В метаанализе D. Mascio и соавт. (2020 г.) сделано заключение, что НКИ COVID-19 у матери ассоциирована с повышенным риском преэклампсии [10].

Во всех двух случаях причиной ранней неонатальной смерти явился неонатальный сепсис детей от сверхранных преждевременных родов на фоне тяжелого течения НКИ, вызванной COVID-19, у матери.

По современным сведениям, летальность новорожденных от матерей с COVID-19 в других странах превышала показатель в ДФО и СФО и составила 1% в Великобритании [11], 2,4% – в Китае, где частота мертворождений и ранних неонатальных смертей была одинакова – 1,2% [17].

По сведениям на 25.05.2020 не зарегистрировано случаев вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 от матери ребенку. На 25.08.2020 у матерей (n=2010) с подтвержденным COVID-19 родились 23 COVID-19-положительных ребенка, что составило 1,14%. Наши результаты совпадают с данными, полученными в Великобритании, где положительный тест на РНК вируса SARS-CoV-2 при рождении получен в назофарингеальном мазке у 2% младенцев [11]. В других странах частота вертикальной трансмиссии была статистически значимо выше и составила 3,2% в США и Канаде [18], 6% – в Китае [13].

По данным систематического обзора и метаанализа A. Kotlyug и соавт. (2020 г.), позитивные результаты были получены в 2,9% образцов пуповинной крови, 7,7% плацентарных тканей, 9,7% фекалий или ректальных мазков. При исследовании амниотической жидкости и мочи инфекция не была подтверждена ни разу. Исследователи заключили, что вертикальная трансмиссия SARS-CoV-2 в III триместре действительно возможна, но происходит лишь у небольшого числа матерей с COVID-19 [18].

Заключение

Заболеваемость COVID-19 у беременных женщин на Дальнем Востоке и в Сибири выше, чем в общей популяции, с более высокой частотой пневмонии, но более мягким

течением: меньше потребность в реанимации, ИВЛ и летальность. Выявлено 23 (1,76%) случая получения положительного теста на РНК SARS-CoV-2 у новорожденных, несмотря на разделение матери и ребенка, что не исключают возможности вертикальной передачи инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 132. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200531-covid-19-sitrep-132.pdf?sfvrsn=d9c2eae2_2
2. COVID-19 Coronavirus Pandemic. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. Групп и беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Belokrinitskaya T.E., Shapovalov K.G. Influenza and Pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian).]
4. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222 (6): 521–31.
5. Ghi T, di Pasquo E, Mekinian A et al. Sars-CoV-2 in pregnancy: Why is it better than expected? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 252: 476–8.
6. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Особенности течения COVID-19 у беременных Дальнего Востока и Сибири. *Проблемы репродукции*. 2020; 26 (3): 85–91. DOI: 10.17116/repro20202603185 [Belokrinitskaya T.E., Artyumuk N.V., Filippov O.S., Shifman E.M. Characteristics of the COVID-19 in pregnant women of the Far East and Siberia. *Problemy Reproduktsii*. 2020; 26 (3):85–91. DOI: 10.17116/repro20202603185 (in Russian).]
7. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Методические рекомендации. Минздрав России. Версия 2. 27.05.2020.* https://rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 [Organizatsiia okazaniia meditsinskoi pomoshchi beremennym, rozhenitsam, rodil'nitsam i novorozhdennym pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. *Metodicheskie rekomendatsii. Minzdrav Rossii. Versiia 2. 27.05.2020.* https://rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 12.09.2020 (in Russian).]
8. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Временные методические рекомендации. Минздрав России. Версия 8. 03.09.2020.* https://rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Minzdrav Rossii. Versiia 8. 03.09.2020.* https://rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 (in Russian).]
9. Методические рекомендации. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о поэтапном снятии ограничительных мероприятий в условиях эпидемиологического распространения НКИ №3.1.0178-20 от 8 мая 2020 г. [Metodicheskie rekomendatsii. Federal'naiia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiiia cheloveka o po etapnom sniatii ogranichitel'nykh meropriiatiy v usloviakh epidemicheskogo rasprostraneniia NKI №3.1.0178-20 ot 8 maia 2020 g. (in Russian).]
10. Mascio D, Khalil A, Saccone G et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2 (2): 100107. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107
11. Knight M, Bunch K, Vousden N et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed infection in UK: national population based cohort study. *BMJ* 2020; 369: m2107. DOI: 10.1136/bmj.m2107
12. Juan J, Gil MM, Rong Z et al. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56 (1): 15–27. DOI: 10.1002/uog.22088
13. Capobianco G, Saderi L, Aliberti S et al. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 252: 543–58. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.006
14. Monitoring the impact of COVID-19 during pregnancy can protect pregnant people and their babies. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19.html>
15. Takemoto MIS, Menezes MO, Andreucci CB et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. *BJOG* 2020; 10.1111/1471-0528.16470. DOI: 10.1111/1471-0528.16470.
16. CDC Interim Guidance for General Population Disaster Shelters During the COVID-19 Pandemic. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/Guidance-for-Gen-Pop-Disaster-Shelters-COVID19.pdf>
17. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 1–4. DOI: 10.1080/14767058.2020.1759541
18. Kotlyar A, Grechukhina O, Chen A et al. Vertical transmission of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020; S0002-9378(20)30823-1. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.049

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Артымук Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

Филиппов Олег Семенович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зам. дир. Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения. E-mail: filippovolesem@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2654-1334

Шифман Ефим Муневич – д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: eshifman@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6113-8498

Tatiana E. Belokrinitskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Natalya V. Artyumuk – D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University. E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

Oleg S. Filippov – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Department of Medical Care for Children and Obstetrics Service. E-mail: filippovolesem@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2654-1334

Efim M. Shifman – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: eshifman@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6113-8498

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Результат 10-летнего опыта мониторинга показателей младенческой и перинатальной смертности в Хабаровском крае

Т.Ю. Пестрикова✉

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

✉typ50@rambler.ru

Аннотация

Цель. Оценить эффективность работы службы родовспоможения Хабаровского края на основании сопоставления динамики показателей младенческой и перинатальной смертности за период 2009–2018 гг.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ данных официальной статистики Министерства здравоохранения Хабаровского края, других территорий Дальневосточного федерального округа с использованием базы Росстата за период 2009–2018 гг., с учетом показателей младенческой, перинатальной смертности, преждевременных родов. Тенденцию динамики определяли в процессе графического анализа диаграммы и путем моделирования трендов. Результаты проведенных исследований были подвергнуты методикам статистической обработки информации.

Результаты. Выявленные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что за 10-летний интервал показатели младенческой и перинатальной смертности в Хабаровском крае снизились в 2 раза, темпы их снижения превышали аналогичные процессы в Дальневосточном федеральном округе и Российской Федерации. Графическое изображение показателей младенческой и перинатальной смертности подчеркивает наличие нестабильности этих величин в Хабаровском крае. Снижение показателей младенческой и перинатальной смертности в Хабаровском крае происходит в основном за счет снижения ранней неонатальной смертности. Соотношение мертворождаемости к ранней неонатальной смертности свидетельствует о превышении мертворождаемости в 7,88 и 6,95 раза в 2017–2018 гг. Относительно высокий показатель мертворождаемости в Хабаровском крае говорит о нестабильности результатов при оказании помощи беременным женщинам и роженицам.

Заключение. Показатель младенческой смертности является основным качественным показателем, рекомендуемым Всемирной организацией здравоохранения для оценки уровня оказания медицинской помощи. Данный показатель необходимо рассматривать в совокупности с показателем перинатальной смертности, особенно его составляющих компонентов мертворождаемости и ранней неонатальной смертности, а именно соотношения мертворождаемости к ранней неонатальной смертности. Деформация данной пропорции в сторону многократного увеличения мертворождаемости на фоне прогрессивного снижения ранней неонатальной смертности свидетельствует о наличии неадекватной оценки организации медицинской помощи в службе родовспоможения.

Ключевые слова: младенческая и перинатальная смертность, преждевременные роды.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю. Результат 10-летнего опыта мониторинга показателей младенческой и перинатальной смертности в Хабаровском крае. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 12–16. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200142

Original Article

The result of 10 years of experience in monitoring indicators of infant and perinatal mortality in Khabarovsk Krai

Tatyana Yu. Pestrikova✉

Far Eastern Medical State University, Khabarovsk, Russia

✉typ50@rambler.ru

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of the obstetric care service in Khabarovsk Krai, based on a comparison of the dynamics of infant and perinatal mortality rates for the period 2009–2018.

Materials and methods. A comparative analysis of official statistics of the Ministry of Health of Khabarovsk Krai and other territories of the Far Eastern Federal District was carried out using the Rosstat database for the period 2009–2018, taking into account the indicators of infant, perinatal mortality, and preterm birth. The trend of the dynamics was determined in the process of graphical analysis of the chart and by modeling trends. The results of the studies were subjected to methods of statistical processing of information.

Results. The results revealed in our study indicate that over the 10-year interval, the infant and perinatal mortality rates in Khabarovsk Krai decreased by 2 times, the rate of decrease was higher than similar processes in the Far Eastern Federal District and the Russian Federation. A graphical representation of infant and perinatal mortality rates underlines the instability of these values in Khabarovsk Krai. The decrease in infant and perinatal mortality in Khabarovsk Krai is mainly due to a decrease in early neonatal mortality. The ratio of stillbirth to early neonatal mortality indicates an excess of stillbirth by 7.88 and 6.95 times in 2017–2018. The relatively high stillbirth rate in Khabarovsk Krai indicates the instability of the results in providing assistance to pregnant women and women in childbirth.

Conclusion. The infant mortality rate is the main quality indicator recommended by WHO for assessing the level of care. This indicator must be considered in conjunction with the indicator of perinatal mortality, especially its constituent components of stillbirth and early neonatal mortality, namely the ratio of stillbirth to early neonatal mortality. The deformation of this proportion towards a multiple increase in stillbirth, against the background of a progressive decrease in early neonatal mortality, indicates the presence of an inadequate assessment of the organization of medical care in the obstetric care service.

Key words: infant and perinatal mortality, premature birth.

For citation: Pestrikova T.Yu. The result of 10 years of experience in monitoring indicators of infant and perinatal mortality in Khabarovsk Krai. Consilium Medicum. 2020; 22 (5): 12–16. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200142

Введение

В докладе «Здоровье и Цели тысячелетия в области развития» Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечено значение Цели №4, направленной на сокращение детской смертности [1], что подчеркивает озабоченность мирового сообщества значением данной проблемы. Уровень младенческой (МЛС) и детской смертности является

одним из основных показателей здоровья и благополучия населения страны и важным фактором, определяющим приоритеты в области здравоохранения, распределения ассигнований на социальные цели [2]. МЛС характеризует смертность детей на первом году жизни. Смертность в возрасте до 1 года намного превышает показатель смертности в большинстве возрастов: ее вероятность в этот период вре-

Рис. 1. Динамика родов в ХК за период 2009–2018 гг.
Fig. 1. Dynamics of childbirths in Khabarovsk Krai (KK) for the period 2009–2018.

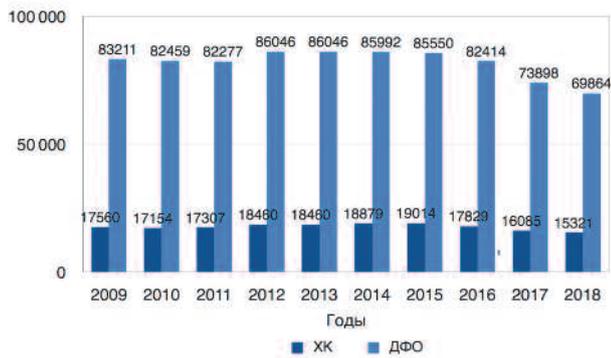
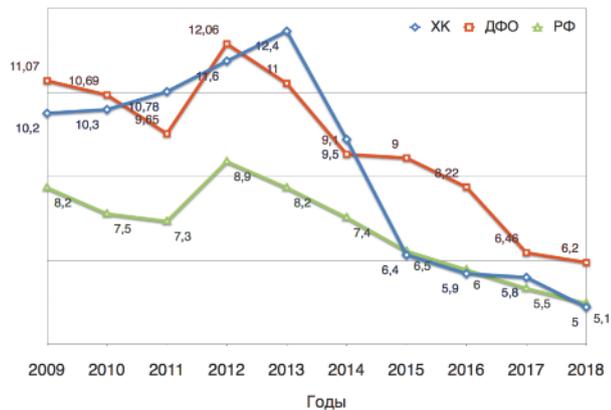


Рис. 2. Мониторинг показателя МлС в ХК, 2009–2018 гг. (%)
Fig. 2. Monitoring of the infant mortality rate in KK, 2009–2018 (%).



мени сопоставима с вероятностью смерти лиц, достигших 55 лет. При этом, как отмечает ВОЗ, на долю новорожденных приходится 40% всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет. Большинство всех случаев смерти в неонатальный период (75%) происходит на 1-й неделе жизни, а 25–45% из них – в течение первых 24 ч [3–7].

По данным ВОЗ, важным, помимо исследования показателей МлС и детской смертности, является изучение динамики перинатальной смертности (ПС). Перинатальные потери характеризуют не только здоровье населения и его репродуктивный потенциал, но и социальные и экономические условия жизни населения, качество оказания медицинской помощи, внедрения современных технологий и аудита перинатальных потерь [6–8].

Цель исследования – оценка эффективности работы службы родовспоможения Хабаровского края (ХК) на основании сопоставления динамики показателей МлС и ПС за период 2009–2018 гг.

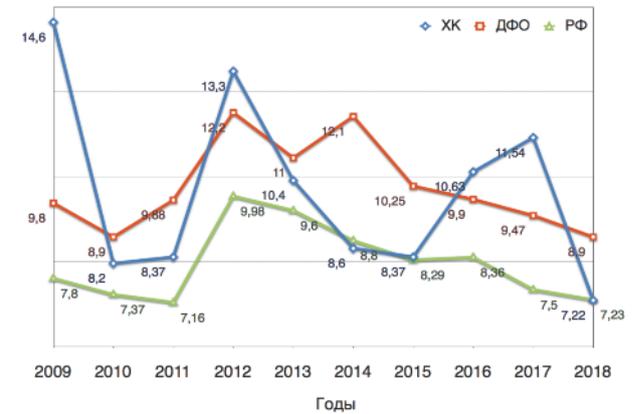
Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ данных официальной статистики Министерства здравоохранения ХК, других территорий Дальневосточного федерального округа (ДФО) с использованием базы Росстата за период 2009–2018 гг., с учетом показателей МлС, ПС, преждевременных родов (ПР) [9–13].

Статистический анализ полученных результатов производился на основе обоснованного применения показателей вариационной статистики. Для анализа данных был использован пакет прикладных программ Statsoft Statistica v. 6.0.

Статистическая обработка информации включала расчет относительных величин (Р) и их ошибок (\pm). Оценка статистической значимости различий показателей проводи-

Рис. 3. Мониторинг показателя ПС в ХК, 2009–2018 гг. (%)
Fig. 3. Monitoring of the perinatal mortality rate in KK, 2009–2018 (%).



лась с использованием критерия Вилкоксона (Т). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Для исключения статистически случайных показателей и выравнивания динамических рядов был использован прием непараметрического выравнивания постепенной кривой за 5 лет годовых показателей смертности. Тренды изучаемых явлений определяли методом скользящей средней.

Результаты

Удельный вес родов, произошедших в ХК, составляет 21–22% от общего количества родов на территории ДФО. Количество родов в ХК и в ДФО в целом за период с 2009 по 2018 г. имеют четкую тенденцию к снижению (рис. 1). Поэтому изучение динамики показателей МлС, ПС является архиважным критерием в оценке эффективности работы службы родовспоможения на территории.

Сравнительный анализ показателей МлС в ХК, ДФО и по Российской Федерации показал (рис. 2), что динамика показателя МлС в ХК имеет положительную тенденцию к снижению, особенно в период 2015–2018 гг.

За указанный отрезок времени МлС в ХК была ниже, чем в целом по ДФО, и соответствовала величине аналогичного показателя по РФ. Полученные результаты обусловлены организацией 3-уровневой системы, с концентрацией высокоэффективной медицинской помощи беременным женщинам, роженицам, родильницам и новорожденным высокой группы перинатального риска в перинатальных центрах (ПЦ).

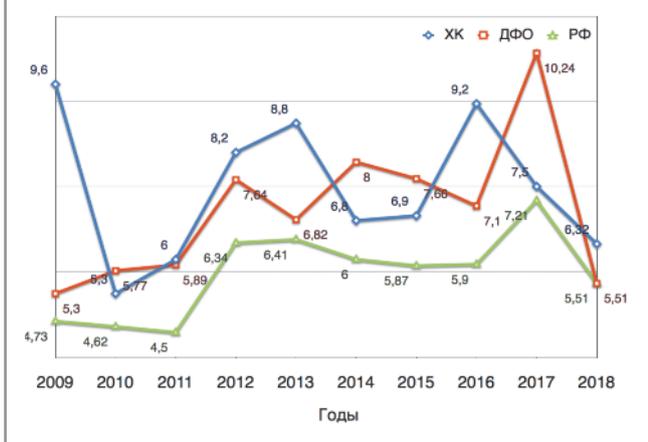
В настоящее время на территории ДФО функционирует шесть ПЦ, в Республике Саха (Якутия) 2 ПЦ входит в состав Республиканской больницы №1; в Амурской и Сахалинской областях ПЦ – в состав областных многопрофильных больниц. В ХК и Приморском крае ПЦ является самостоятельным лечебным учреждением. ПЦ в ХК функционирует в течение 19 лет.

Как следует из данных, представленных на рис. 2, показатель МлС на территории ХК за 10-летний интервал (2009 г. – $10,2 \pm 0,2\%$; 2018 г. – $5,0 \pm 0,4\%$) снизился в 2 раза ($p = 0,027$); в ДФО (2009 г. – $11,07 \pm 0,14\%$; 2018 г. – $6,2 \pm 0,12\%$) – в 1,79 раза; в РФ (2009 г. – $8,2 \pm 0,2\%$; 2018 г. – $5,1 \pm 0,3\%$) – в 1,61 раза.

Проведение аналогичного мониторинга показателя ПС (рис. 3) показало, что его положительная динамика была менее выраженной, по сравнению с данными МлС (см. рис. 2). Так, величина показателя ПС в ХК за 10-летний период (2009 г. – $14,6 \pm 0,4\%$; 2018 г. – $7,2 \pm 0,3\%$), хотя и снизилась в 2 раза ($p = 0,024$), при этом имела 3 пика повышения в 2012 г. ($13,3 \pm 0,2\%$), 2016 г. ($10,6 \pm 0,3\%$), 2017 г. ($11,5 \pm 0,3\%$), по сравнению с аналогичными данными по ДФО и РФ.

Динамика величины ПС по ДФО за изучаемый период (2009 г. – $9,8 \pm 0,1\%$; 2018 г. – $8,9 \pm 0,2\%$) снизилась в 1,1 раза, с повышением данного показателя в 2012 г. ($12,2 \pm 0,2\%$) и в 2014 г. ($12,1 \pm 0,2\%$).

Рис. 4. Мониторинг показателя мертворождаемости в ХК, 2009–2018 гг. (%).
Fig. 4. Monitoring of the stillbirth rate in KK, 2009–2018 (%).



Графическое изображение показателя ПС в РФ, начиная с 2009 ($7,8 \pm 0,4\%$) по 2018 г. ($7,2 \pm 0,2\%$), свидетельствует о его снижении в 1,1 раза, при наличии 1 пика повышения в 2012 г. ($9,98 \pm 0,1\%$).

Если повышение показателей МлС и ПС в 2012–2014 гг. можно объяснить переходом (с 2012 г.) в РФ на новые стандарты регистрации новорожденных с экстремально низкой массой тела, в соответствии с критериями ВОЗ, то повышение показателя ПС в другие годы должно иметь персонафицированное объяснение в соответствии с территориальными особенностями.

Следовательно, графическое изображение показателей МлС и ПС в РФ в целом свидетельствует о стабильной положительной динамике данных показателей, тогда как кривые МлС и ПС в ХК и ДФО подчеркивают наличие неустойчивости этих величин (см. рис. 2, 3).

Характеристика мертворождаемости как составляющей части ПС (рис. 4) свидетельствует о том, что данный показатель в ХК за 10-летний интервал снизился в 1,5 раза (2009 г. – $9,6 \pm 0,2\%$; 2018 г. – $6,32 \pm 0,1\%$). Тем не менее уровень мертворождаемости в ХК всегда был выше, чем аналогичный показатель по РФ, и в большинстве случаев превышал показатели по ДФО, величины которых не претерпели существенных изменений, хотя и имеют тенденцию к увеличению: ДФО (2009 г. – $5,3 \pm 0,1\%$; 2018 г. – $5,51 \pm 0,01\%$); РФ (2009 г. – $4,73 \pm 0,04\%$; 2018 г. – $5,51 \pm 0,2\%$). Графическое изображение показателей мертворождаемости в ХК свидетельствует о неустойчивости результатов в оказании помощи беременным женщинам и роженицам.

Результаты мониторинга показателя ранней неонатальной смертности (РНС) характеризуются тем, что за весь период наблюдения в ХК данный показатель был ниже аналогичных показателей по ДФО и РФ (рис. 5). Исключение составили данные 2012 г., обоснование повышения которых было указано выше. Тем не менее именно в ХК (за анализируемый период) произошло снижение РНС в 3,3 раза ($p < 0,001$), тогда как в ДФО и РФ снижение РНС произошло в 2,3 ($p = 0,006$) и в 1,8 раза соответственно. Кроме этого, РНС в ХК в 2018 г. была ниже аналогичного показателя по ДФО (в 2,13 раза) и по РФ (в 1,89 раза).

Дальнейшее изучение компонентов ПС (рис. 6) показало, что соотношение показателя мертворождаемости к РНС в ХК за весь период наблюдения было выше, чем в ДФО и РФ. За 10-летний период наблюдения величина данного соотношения в ХК увеличилась в среднем в 2,17 раза ($p = 0,038$), но в 2017–2018 гг. эта пропорция составляла 7,88 и 6,95 раза.

Увеличение данного соотношения было зафиксировано как по данным ДФО – в 2,36 раза, так и РФ – в 2,08 раза, что также свидетельствует о наличии статистически значимого результата ($p = 0,036$). Поскольку на показатели МлС, ПС негативное влияние оказывают ПР, то на рис. 7 нами пред-

Рис. 5. Мониторинг показателя РНС в ХК, 2009–2018 гг. (%).

Fig. 5. Monitoring of the early neonatal mortality (ENM) in KK, 2009–2018 (%).

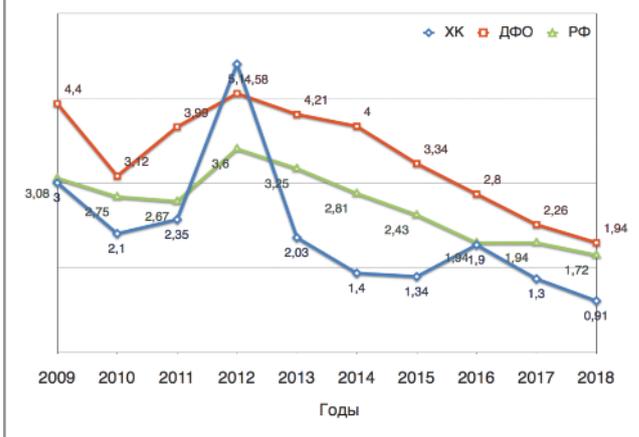


Рис. 6. Анализ динамики отношения показателя мертворождаемости к показателю РНС в ХК, 2009–2018 гг. (%).

Fig. 6. Analysis of the stillbirth rate/ENM rate ratio dynamics in KK, 2009–2018 (%).

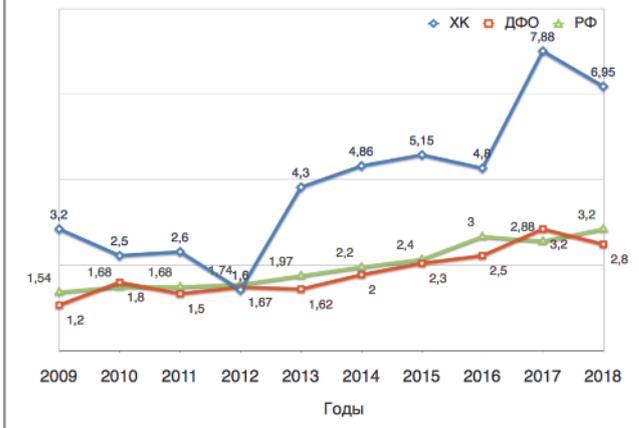


Рис. 7. Частота ПР в ХК, 2009–2018 гг. (%).

Fig. 7. Premature birth rate in KK, 2009–2018 (%).



ставлена динамика ПР за 10-летний интервал. Как следует из данных рис. 7, показатель ПР в ХК был стабильно выше величины аналогичных показателей в ДФО и РФ.

Обсуждение

Выявленные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что за 10-летний интервал показатели МлС и ПС в ХК статистически значимо снизились в 2 раза, темпы их снижения превышали аналогичные процессы в ДФО и РФ, хотя графическое изображение показателей

МЛС и ПС подчеркивает наличие нестабильности данных величин в ХК.

Снижение показателей МЛС и ПС в ХК происходит в основном за счет снижения РНС в 3,3 раза ($p < 0,001$), тогда как в ДФО и РФ снижение РНС произошло только в 2,3 ($p = 0,01$) и в 1,8 раза соответственно.

Мертворождаемость, являющаяся составной частью ПС, снизилась в ХК за изучаемый период в 1,5 раза, но при этом ее уровень превышал аналогичные данные по ДФО и РФ, снижение которых статистически значимых различий не имело. Кроме этого, достоверно значимой остается величина соотношения мертворождаемости к РНС, свидетельствующая о превышении мертворождаемости в 7,88 и 6,95 раза в 2017–2018 г. Относительно высокий показатель мертворождаемости в ХК свидетельствует о нестабильности результатов при оказании помощи беременным женщинам и роженицам.

Ряд авторов отмечают, что за последнее десятилетие в структуре ПС растет доля антенатальной гибели плодов, достигая при этом 50,3%, что отражает прежде всего дефекты пренатального обследования и оздоровления женщин репродуктивного возраста и низкий индекс здоровья девочек-подростков. Оценку и пренатальную диагностику анатомического развития и состояния будущего ребенка (врожденные аномалии и пороки развития, наследственные заболевания и внутриутробные инфекции) необходимо проводить современными методами [14, 15].

Рассмотрение случаев антенатальной смертности привело к выявлению на каждом этапе перинатального ухода дефектов, которые связаны с дородовым наблюдением за развитием плода, адекватным мониторингом с использованием кардиотокографии и доплерографии, а также назначения лекарств с недоказанной эффективностью [8, 16]. По данным ВОЗ, степень объема и качества медицинских услуг в преобладающем большинстве случаев (81%) была неадекватной/субоптимальной, тогда как назначение другого лечения могло изменить конечный результат в положительную сторону [15–18].

Кроме этого, рядом исследований установлено, что в интранатальном периоде потери составляют не более 4% от всех перинатальных смертей, но их причины также свидетельствовали о недостаточном знании медперсоналом родовспомогательных организаций технологий эффективного перинатального ухода и медицинской помощи при осложнениях в родах [18, 19].

ПР являются не только ведущей причиной ПС, но и определяют одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире – выхаживание недоношенных детей, составляющих группу высокого риска по частоте заболеваемости физической, интеллектуальной и эмоциональной неполноценностью [20, 21].

Немаловажное значение ПР имеют для территорий с низкой плотностью населения, к которым относится ХК, где плотность населения составляет 1,67 чел./км², а численность населения (1 328 302 человек) имеет ежегодную тенденцию к сокращению [13]. Поэтому снижение МЛС и ПС, характеризующих качество оказания медицинской помощи беременным женщинам, роженицам, родильницам и новорожденным, является важным фактором сбережения человеческих ресурсов.

Заключение

В заключение проведенного исследования следует отметить, что хотя показатель МЛС является основным качественным показателем, рекомендуемым ВОЗ для оценки уровня оказания медицинской помощи, его все-таки необходимо рассматривать в совокупности с показателем ПС, особенно его составляющих компонентов мертворождаемости и РНС, а именно соотношения мертворождаемости к РНС. Деформация данной пропорции в сторону многократного увеличения мертворождаемости на фоне прогрессивного снижения РНС свидетельствует о наличии неадекватной оценки организации медицинской помощи в службе родовспоможения.

Важным направлением является реорганизация на принципе регионализации перинатальной помощи, оказывающей все виды квалифицированной, высокотехнологичной и дорогостоящей медицинской стационарной помощи в области акушерства, гинекологии, а не только в неонатологии и хирургии новорожденных. При этом оснащение учреждений системы охраны материнства и детства современной диагностической и лечебной медицинской техникой и оборудованием, расходными материалами, лекарственными препаратами должно иметь приоритетный характер, начиная с амбулаторного этапа наблюдения за беременными женщинами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Цели тысячелетия в области развития, связанные со здоровьем (доклад Секретариата). ВОЗ EB 117/INF.DOC/2 12 декабря 2005 г. Копенгаген, 2005.
[Tseli tysyacheletia v oblasti razvitiia, svyazannye so zdorov'em (doklad Sekretariata). VOZ EV 117/INF.DOC/2 12 dekabria 2005 g. Kopenhagen, 2005 (in Russian).]
2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Младенческая смертность: уроки истории и перспективы снижения. Казанский мед. журн. 2011; 92 (5): 690–4.
[Baranov A.A., Al'bitskii V.Iu. Mladencheskaia smernost': uroki istorii i perspektivy snizheniia. Kazanskii med. zhurn. 2011; 92 (5): 690–4 (in Russian).]
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения). Вып. 9. М.: Союз педиатров России, 2009.
[Baranov A.A., Al'bitskii V.Iu. Mortality of the child population of Russia (trends, causes and ways to reduce). Issue 9. Moscow: Soiuз pediatrov Rossii, 2009 (in Russian).]
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Закономерности и тенденции младенческой и детской смертности в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015; 23 (1): 35–41.
[Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Al'bitskii V.Iu., Terletskaia R.N. Zakonomernosti i tendentsii mladencheskoi i detskoj smernosti v Rossiiskoi Federatsii. Problemy sotsial'noi gigieny, zdavoookhraneniia i istorii meditsiny. 2015; 23 (1): 35–41 (in Russian).]
5. Гелеева Ш.С. Младенческая смертность в Российской Федерации. Новая наука: от идеи к результату. 2016; 12 (4): 51–3.
[Geliieva Sh.S. Mladencheskaia smernost' v Rossiiskoi Federatsii. Novaia nauka: ot idei k rezul'tatu. 2016; 12 (4): 51–3 (in Russian).]
6. Every Newborn: an action plan to end preventable newborn deaths. Geneva: World Health Organization, 2014. <http://www.everynewborn.org>.
7. ВОЗ. Важен каждый ребенок. Аудит и анализ случаев мертворождения и неонатальной смерти. Женева, 2016.
[WHO. Every child is important. Audit and analysis of cases of stillbirth and neonatal death. Geneva, 2016 (in Russian).]
8. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. Lancet 2016; 387 (10018): 587–603. DOI: 10.1016/S0140–6736(15)00837–5
9. Пестрикова Т.Ю. Мониторинг основных показателей службы родовспоможения Дальневосточного Федерального округа (2007–2009 гг.). Вестн. общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2011; 1 (2): 4. <http://www.fesmu.ru/voz/>
[Pestrikova T.Iu. Monitorirovanie osnovnykh pokazatelei sluzhby rodovspomozheniia Dal'nevostochnogo Federal'nogo okruga (2007–2009 gg.). Vestn. obshchestvennogo zdorov'ia i zdavoookhraneniia Dal'nego Vostoka Rossii. 2011; 1 (2): 4. <http://www.fesmu.ru/voz/> (in Russian).]
10. Пестрикова Т.Ю. Анализ демографической ситуации в ДФО с позиций репродуктивного здоровья населения. Здравоохранение Дальнего Востока. 2012; 3 (53): 72–7. <http://www.fesmu.ru/voz/>
[Pestrikova T.Iu. Analiz demograficheskoi situatsii v DFO s pozitsii reprodktivnogo zdorov'ia naseleniia. Zdravoookhranenie Dal'nego Vostoka. 2012; 3 (53): 72–7. <http://www.fesmu.ru/voz/> (in Russian).]

11. Пестрикова Т.Ю. Мониторинг основных показателей службы родовспоможения Дальневосточного Федерального округа в 2013 году. Сб. научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции с международным участием. 2014; с. 8–34.
[Pestrikova T.Yu. Monitoring of the main indicators of the obstetric care service of the Far Eastern Federal District in 2013. Collection of scientific papers of the Far Eastern regional scientific-practical conference with international participation. 2014; p. 8–34 (in Russian).]
12. Пестрикова Т.Ю. Мониторинг основных показателей работы акушерско-гинекологической службы Дальневосточного Федерального округа в 2017 году. Сб. научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции. 2018; с. 10–52.
[Pestrikova T.Yu. Monitoring of the main performance indicators of the obstetric and gynecological service of the Far Eastern Federal District in 2017. Collection of scientific papers of the Far Eastern Regional Scientific and Practical Conference. 2018; p. 10–52 (in Russian).]
13. Пестрикова Т.Ю. Аудит основных показателей работы акушерско-гинекологической службы Дальневосточного Федерального округа в 2018 году. Сб. научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции 2019; с. 7–45.
[Pestrikova T.Yu. Audit of the main performance indicators of the obstetric and gynecological service of the Far Eastern Federal District in 2018. Collection of scientific papers of the Far Eastern Regional Scientific and Practical Conference. 2019; p. 7–45 (in Russian).]
14. Буштырев В.А., Зубков В.В., Кузнецова Н.Б., Барина В.В. Перинатальный аудит и модель «neonatalnearmiss» как современные формы управления качеством медицинской помощи в неонатологии. Акушерство и гинекология. 2017; 2: 17–22. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.17-22>
- [Bushtyrev V.A., Zubkov V.V., Kuznetsova N.B., Barinova V.V. Perinatal'nyi audit i model' "neonatalnearmiss" kak sovremennye formy upravleniia kachestvom meditsinskoi pomoshchi v neonatologii. Akusherstvo i ginekologiya. 2017; 2: 17–22. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.2.17-22> (in Russian).]
15. Allanson E, Tuncalp O, Gardosi J et al. Classifying the causes of perinatal death. Bull World Health Organ 2016; 94 (2): 79-A. DOI: 10.2471/BLT.15.168047
16. Mason E, McDougall L, Lawn JE, Gupta A et al. From evidence to action to deliver a healthy start for the next generation. Lancet 2014; 384 (9941): 455–67. DOI: 10.1016/S0140–6736(14)60750–9.
17. Eskes M, Waelput AJ, Erwich JJ et al. Term perinatal mortality audit in the Netherlands 2010–2012: a population-based cohort study. BMJ Open 2014; 4 (10): e005652. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005652
18. Maternal death surveillance and response: technical guidance information for action to prevent maternal death. Geneva: World Health Organization, 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87340/1/9789241506083_eng.pdf
19. African Strategies for Health. ACT for Birth, Uganda: ensuring safe delivery through fetal heart rate monitoring and a mobile phone-based mortality audit system. In: mHealth Compendium, volume 3. Arlington (VA): Management Sciences for Health, 2013. http://www.africanstrategies4health.org/uploads/1/3/5/3/13538666/act_for_birth_uganda.pdf
20. Anderson PJ et al. Attention problems in a representative sample of extremely preterm/extremely low birth weight children. Dev Neuropsychol 2011; 36 (1): 5773.
21. Tommiska V et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996–1997 and 1999–2000. Pediatrics 2007; 119 (1): 29–36.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Прогностическая модель расчета риска тяжелой преэклампсии у молодых соматически здоровых женщин

Н.И. Фролова, Т.Е. Белокрыницкая[✉], К.А. Колмакова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

[✉]tanbell24@mail.ru

Аннотация

Цель. Разработать модель прогнозирования тяжелой преэклампсии (ПЭ) у здоровых женщин молодого детородного возраста, не имеющих известных факторов риска ПЭ.

Материалы и методы. Обследованы две группы соматически здоровых женщин 18–35 лет со спонтанной одноплодной беременностью: 100 пациенток с тяжелой ПЭ и 100 женщин с неосложненной беременностью, завершившейся нормальными родами и рождением здорового ребенка (контрольная группа). Все женщины, включенные в исследование, не имели известных факторов риска ПЭ: артериальной гипертензии, аутоиммунных, метаболических заболеваний, болезней почек и сердечно-сосудистой системы, семейного (мать или сестра) или индивидуального анамнеза ПЭ и тромбозов; их индекс массы тела в I триместре гестации – <35 кг/м². Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции. При обработке результатов использовали методы бинарной и многофакторной математической статистики. Анализ прогностических моделей выполнен с помощью логистической регрессии. Для определения диагностической ценности построенной модели использовали ROC-анализ.

Результаты. Построены логистические модели прогнозирования тяжелой ПЭ, в которых в качестве предикторов выступили в различных сочетаниях *AGTR2-1675AA/eNOS3-786CC*, курение, бактериурия, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), острый вульвовагинит. Из множества моделей наибольшей прогностической ценностью обладает модель с предикторами: бактериурия, ОРВИ, острый вульвовагинит во II–III триместре гестации. ROC-анализ определил высокую специфичность (89,58%) и чувствительность (76,47%) данной модели, а оценка величин интегральных показателей их прогностической эффективности (AUC=0,885) по экспертной шкале свидетельствует об очень хорошем качестве модели.

Заключение. Представленная прогностическая модель позволяет оценить индивидуальный риск развития тяжелой ПЭ у соматически здоровых матерей молодого детородного возраста, не имеющих известных факторов риска ПЭ.

Ключевые слова: беременность, тяжелая преэклампсия, прогнозирование.

Для цитирования: Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е., Колмакова К.А. Прогностическая модель расчета риска тяжелой преэклампсии у молодых соматически здоровых женщин. Гинекология. 2020; 22 (5): 17–21. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200173

Original Article

A prognostic model to calculate the probability of severe preeclampsia in healthy young reproductive age woman

Nataly I. Frolova, Tatiana E. Belokrinskaya[✉], Kristina A. Kolmakova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

[✉]tanbell24@mail.ru

Abstract

Aim. To develop the prognostic model to calculate the probability of severe preeclampsia in healthy young reproductive age woman.

Materials and methods. This study included two groups of healthy women aged 18–35 years with spontaneous singleton pregnancy: 100 patients with severe preeclampsia (patient group), and 100 women with non-complicated pregnancy (control group). All women had not a risk factors of preeclampsia such as history of hypertension, autoimmune, metabolic, renal, or cardiac diseases, and family or individual history preeclampsia or thromboembolism before this pregnancy. Their body mass index in the 1-st trimester of gestation was <35 kg/sq. m. Gene polymorphisms were detected using the polymerase chain reaction-real time technique. The data were analyzed with methods of binary and multifactorial mathematical statistics. Our analysis of the predictive models was performed by using logistic regression. To determine the diagnostic value of the predictive models used the ROC-curve is followed by determining the area under it (AUC).

Results. Some prognostic models to calculate the probability of severe preeclampsia were build using an anamnestic, clinical and genotypic characteristics and multifactorial analysis. Combination of genotypes *AGTR2-1675AA/eNOS3-786CC*; tobacco smoking; bacteriuria; acute respiratory infections and/or acute vulvovaginitis during 2–3 trimester of gestation were determinate as most informative predictors of severe preeclampsia. Logistic model included three predictors: bacteriuria; acute respiratory infections and/or acute vulvovaginitis during 2–3 trimester of gestation had higher prognostic value. ROC analysis identified a high specificity (89.58%) and sensitivity (76.47%) of the model, and the integral index of the effectiveness of predictive markers (AUC=0.885), according to the expert scale of values which is indicative of a very high quality model.

Conclusion. It is recommended to use this elaborated predictive model for the purpose of individual risk assessment of severe preeclampsia in healthy young reproductive age woman.

Key words: pregnancy, severe preeclampsia, prognostication.

For citation: Frolova N.I., Belokrinskaya T.E., Kolmakova K.A. A prognostic model to calculate the probability of severe preeclampsia in healthy young reproductive age woman. Gynecology. 2020; 22 (5): 17–21. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200173

Согласно сведениям современной мировой статистики, гипертензивные расстройства осложняют 3–10% беременностей и являются одним из основных факторов материнской и перинатальной смертности [1]. По данным Минздрава России, среди причин материнской смертности в течение последних 10 лет гипертензивные осложнения при беременности занимали 2–4-е места, составив в общей структуре материнских потерь 15,7% в 2014 г., 10,2% в 2015 г., 12,1% в 2017 г., 8,2% в 2018 г. [2, 3]. Актуальность и медико-социальная значимость проблемы обусловлены еще и тем, что эта группа осложнений бере-

менности является причиной тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их детей, ухудшает качество последующей жизни женщины, повышает риск нарушений физического и нервно-психического развития у потомства и увеличивает у него вероятность соматических заболеваний в будущем [4–6].

По заключению экспертов, надлежащий междисциплинарный подход к лечению и ведению пациенток с гипертензивными расстройствами и преэклампсией (ПЭ) позволяет предотвратить большую часть неблагоприятных исходов для матери и плода [7–9]. В настоящее время хорошо из-

вестно, что ПЭ имеет многофакторную природу и является результатом суммарного воздействия различных факторов (молекулярно-генетических, средовых, эпигенетических и др.) [10, 11]. Стратификация риска при АГ и ПЭ у беременных основана прежде всего на индивидуальной оценке факторов риска, которые в настоящее время хорошо изучены и представлены в клинических рекомендациях профессиональных сообществ акушеров-гинекологов разных стран и сведениях доказательной медицины [7, 12, 13].

Основными направлениями современной медицины является предиктивный и риск-ориентированный подход, что ставит в разряд приоритетных задач персонализированное прогнозирование осложнений беременности с целью предупреждения репродуктивных потерь и ликвидации случаев предотвратимой материнской смертности, 52% из которых вызвано тремя предотвратимыми причинами – кровотечением, сепсисом и гипертензией [9].

По данным официальной статистики, основной удельный вес деторождений в России приходится на женщин молодого детородного возраста 18–35 лет. Ранее нами показано, что на первом ранговом месте в структуре причин критических акушерских состояний у пациенток молодого фертильного возраста находятся ПЭ/эклампсия (у матерей старше 35 лет – сепсис во время родов и в послеродовом периоде), при этом в 56,25% случаев тяжелая ПЭ возникла у матерей изначально низкой степени акушерского риска [14, 15].

Цель исследования – разработать модель прогнозирования тяжелой ПЭ у здоровых женщин молодого детородного возраста, не имеющих известных факторов риска.

Материалы и методы

Для построения модели прогнозирования тяжелой ПЭ проанализированы клинико-анамнестические и лабораторные данные 100 соматически здоровых пациенток с подтвержденной тяжелой ПЭ (основная группа) и 100 женщин с неосложненной беременностью (группа сравнения), сопоставимых по возрасту, социальному статусу, паритету, акушерскому и семейному анамнезу, родоразрешенных в ГБУЗ «Забайкальский краевой перинатальный центр» г. Читы (главный врач – Е.Н. Агафонова).

Основные критерии включения в исследование: возраст матери от 18 до 35 лет, спонтанная одноплодная беременность, индекс массы тела $<35 \text{ кг/м}^2$ в I триместре гестации, отсутствие вредных привычек (прием алкоголя или наркотических средств), экстрагенитальных заболеваний, семейной (мать или сестра) или индивидуальной истории ПЭ, тромбозов, отягощенного акушерского анамнеза и факторов риска ПЭ и в I триместре гестации [12], согласие женщины на участие в исследовании и разрешение этического комитета (протокол №64 от 23 июня 2014 г. Читинской государственной медицинской академии).

Диагноз «тяжелая ПЭ» ставился согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях Минздрава России и Российского общества акушеров-гинекологов «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.), и базировался на основании таких симптомов, как: тяжелая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление – $>160 \text{ мм рт. ст.}$, диастолическое артериальное давление – $>110 \text{ мм рт. ст.}$), протеинурия более 5 г/л в 24-часовой пробе мочи или $>3 \text{ г/л}$ в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 ч, а также одного или более критериев тяжелой ПЭ, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности: HELLP(ELLP)-синдром; устойчивые головные боли, рвота или другие церебральные или зрительные расстройства; олигурия $<500 \text{ мл/сут.}$; повышение уровня креатинина; отек диска зрительного нерва; повышение ферментов – аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа; тромбоцитопения и/или ее прогрессирование; боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота и др. [12].

Генотипирование для выявления интересующих нас полиморфизмов проведено на ДНК, полученной из лейкоци-

тов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с использованием комплектов реагентов «КардиоГенетика гипертония», «КардиоГенетика тромбофилия», «Генетика метаболизма фолатов» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Генетические исследования выполнены в НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института – профессор Ю.А. Витковский). Частоты генотипов обследованных пациенток проверяли на соответствие закону Харди–Вайнберга.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10 на кафедре высшей математики Забайкальского института железнодорожного транспорта (доцент кафедры кандидат физико-математических наук Л.Г. Гомбоев). Для оценки вклада отдельных предикторов в развитие отслойки плаценты использовали метод логистической регрессии [16].

На I этапе работы построена матрица коэффициентов непараметрической корреляции (по Спирмену). Исследование матрицы выявило значимые (при уровне значимости $p\text{-value} < 0,05$) связи между исследуемыми независимыми переменными и зависимым признаком в уравнении – ПЭ.

На II этапе проведены непараметрические тесты Краскела–Уоллиса межгрупповых различий по отношению к независимой переменной «тяжелая ПЭ».

На III этапе – метод поэтапного включения и исключения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель логистической регрессии. Относительный вклад отдельных признаков (предикторов) определяли на основе статистики Вальда (Wald Chi-Square, χ^2) и стандартизованного коэффициента регрессии (Standardized Estimate). В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака «тяжелая ПЭ» и прогноза на основе уравнения логистической регрессии использовали процент правильной переклассификации (Concordant), а также величину коэффициента связи D-Зоммера (Somers'D). Получено около 20 уравнений логистической регрессии, из которых производился отбор уравнений, имевших самые высокие значения (более 80%) этого показателя. Прогностическую способность модели оценивали методом ROC-анализа (Receiver operating characteristic) по величине AUC (Area Under Curve) – площади под кривой с 95% доверительными интервалами (ДИ) с учетом стандартной ошибки (SE). Интерпретация показателя AUC проводилась по экспертной шкале, согласно которой при значении, находящемся в пределах интервала 0,9–1,0, качество модели оценивалось как отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное [17].

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных варьировал от 20 до 35 лет, не имел значимых различий у пациенток обеих клинических групп и составил $31,5 \pm 3,3$ года (группа тяжелой ПЭ) и $31,1 \pm 3,9$ года (группа сравнения, $p=0,126$). Массо-ростовые параметры женщин также были сходными: показатели индекса массы тела соответственно $23,6 \pm 4,2$ и $24,1 \pm 3,2 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,093$). Представительницы основной и сравниваемой групп не имели отличий в данных акушерского анамнеза: соответственно первородящие – 50 и 44%; в прошлом имели одни неосложненные роды – 50 и 56% ($p\chi^2=0,396$), неосложненный искусственный аборт – 48 и 42% ($p\chi^2=0,688$).

Анамнестические, клинические и лабораторные сведения о каждой пациентке основной и контрольной групп введены в таблицу базы данных Excel, которая включала следующие параметры, детально описанные нами ранее [11, 15]: тяжелая ПЭ, курение, бактериурия, гестационный пиелонефрит, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), цитомегаловирус, токсоплазмоз, острый неспеци-

Таблица 1. Матрица независимых переменных, ассоциированных с тяжелой ПЭ ($p < 0,05$; Spearman's rank correlation rho)
Table 1. Matrix of independent variables associated with severe preeclampsia – PE ($p < 0,05$; Spearman's rank correlation coefficient rho)

Переменные	S*	p**	rho
AGTR2-1675AA+eNOS3-786CC	195240	0,03939	-0,207424
Курение	310050	2,2e-16	-0,9174245
Аборты в анамнезе	123020	0,01709	0,2392317
Бактериурия	99199	7,757e-05	0,3865256
ОРВИ во II–III триместре гестации	120360	0,01065	0,255655
Острый вульвовагинит во II–III триместре гестации	121640	0,01342	0,247735

*Статистически значимые коэффициенты непараметрической корреляции Спирмена;
 **уровень значимости $p < 0,05$.
 *Statistically significant Spearman's nonparametric correlation coefficients; **the significance $p < 0,05$.

Таблица 2. Межгрупповые различия независимых переменных в тесте Краскела–Уоллиса по отношению к независимой переменной «тяжелая ПЭ»
Table 2. Intergroup differences of independent variables in the Kruskal–Wallis test in relation to the independent variable “severe PE”

Группирующий фактор	χ^2 Краскела–Уоллиса*	df	p
AGTR2-1675AA+eNOS3-786CC	7,6382	2	0,02195
Курение	94,113	13	2,272e-14
Бактериурия	14,641	1	0,00013
ОРВИ во II–III триместре гестации	6,4052	1	0,01138
Острый вульвовагинит во II–III триместре гестации	6,0145	1	0,01419

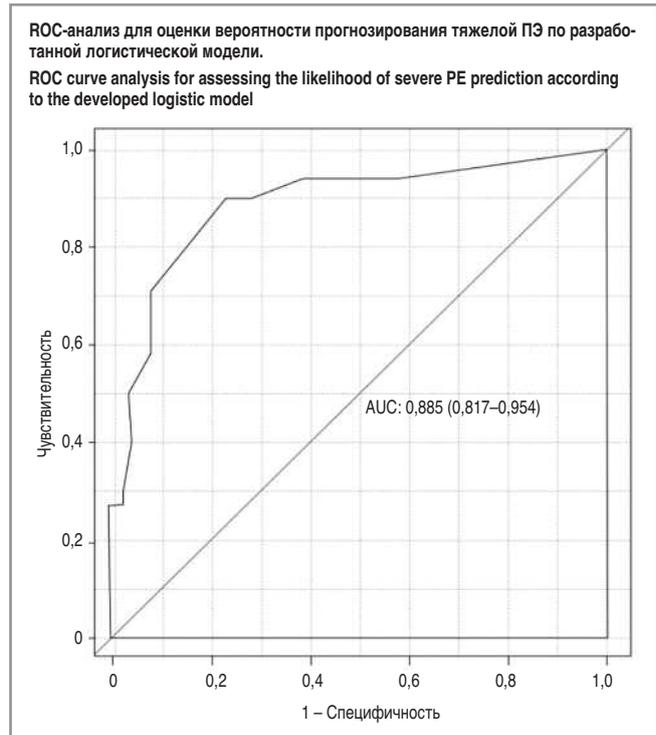
*Статистически значимые различия в тесте Краскела–Уоллиса.
 *Statistically significant differences in the Kruskal–Wallis test

фический вагинит, острый вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, трихомониаз, наличие в цервикальных пробах уреоплазмы в титре $>10^4$, хламидий – дихотомические переменные (принимают два значения), полиморфизмы генов, регулирующих сосудистый тонус (AGT-704T>C, AGT-521C>T, AGTR1-1166A>C, AGTR2-1675G>A, eNO3-786T>C, eNOS3-894G>C, ADD1-1378G>T), функцию эндотелия (CYP11B2-304C>T, GNB3-825C>T), протромботических генов (FVL-1691G>A, FII-20210G>A) – ранговые переменные, какие роды – порядковая переменная, срок гестации и аборты в анамнезе – количественные переменные.

Матрица статистически значимых коэффициентов непараметрической корреляции (по Спирмену), построенная на I этапе работы, представлена в табл. 1 и демонстрирует значимые связи ($p < 0,05$) между исследуемыми независимыми переменными комбинациями AGTR2-1675AA/eNOS3-786CC, курение, аборты в анамнезе, бактериурия, ОРВИ во II–III триместре гестации, острый вульвовагинит во II–III триместре гестации и зависимым признаком в уравнении «тяжелая ПЭ».

Таблица 3. Коэффициенты модели прогнозирования тяжелой ПЭ
Table 3. The coefficients of severe PE forecasting model ROC curve analysis for assessing the likelihood of severe preeclampsia prediction according to the developed logistic model

Переменные (предикторы)	Коэффициент β	Стандартная ошибка	Критерий Вальда, Z-value	Pr(> z), уровни значимости
Константа (Intercept)	-2,0548	0,4750	-4,326	1,52e-05
Бактериурия	3,7907	0,7855	4,826	1,40e-06
Острый вульвовагинит во II–III триместре гестации	2,8658	0,6373	4,497	6,90e-06
ОРВИ во II–III триместре гестации	4,0044	1,1687	3,426	0,000611



На II этапе исследования проведены непараметрические тесты Краскела–Уоллиса межгрупповых различий по отношению к независимой переменной «тяжелая ПЭ». Как следует из результатов, представленных в табл. 2, наиболее информативными признаками, достоверно различающими группы сравнения (при уровне значимости $p < 0,05$), являются: комбинация генотипов AGTR2-1675AA/eNOS3-786CC, курение, бактериурия, ОРВИ, кандидоз.

На основании использования метода поэтапного включения и исключения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель, мы построили логистические модели тяжелой ПЭ. В разработанных прогностических моделях в качестве предикторов ПЭ выступили в различных сочетаниях следующие признаки: комбинация генотипов AGTR2-1675AA/eNOS3-786CC, курение, бактериурия, ОРВИ, острый вульвовагинит. Однако наибольший вклад в зависимую переменную «тяжелая ПЭ» продемонстрировали независимые предикторы «бактериурия» (критерий Вальда 4,826, $p < 0,001$) и «острый вульвовагинит во II–III триместре гестации» (критерий Вальда 4,497, $p < 0,001$), «ОРВИ во II–III триместре гестации» (критерий Вальда 3,426, $p < 0,001$); табл. 3.

Математическая модель расчета риска возникновения тяжелой ПЭ у соматически здоровых пациенток молодого детородного возраста построена с использованием метода линейной пошаговой регрессии, который позволяет вычислить вероятность события в зависимости от значений независимых переменных. В качестве независимых переменных представлены: бактериурия (x), острый вульвовагинит во II–III триместре гестации (y), ОРВИ во II–III триместре гестации (a), а вероятность возникновения акушер-

ского осложнения «тяжелая ПЭ» вычисляли по уравнению регрессии:

$\ln(p/(1-p)) = -2,0548 + 3,7907 \cdot x + 2,8658 \cdot y + 4,0044 \cdot a$,
где p – вероятность развития тяжелой ПЭ; x – наличие/отсутствие бактериурии (1/0), y – острый вульвовагинит во II–III триместре гестации (1/0), a – ОРВИ во II–III триместре гестации (1/0).

Итоговое уравнение вероятности развития тяжелой ПЭ приняло вид:

$p = 1 / (1 + \exp(-z))$, где:

\exp – математическая константа: численное значение $e = 2,7$;

$z = -2,0548 + 3,7907 \cdot x + 2,8658 \cdot y + 4,0044 \cdot a$

Все коэффициенты значимы на уровне $p < 0,000611$. При значении $p > 0,5$ прогнозируют высокую вероятность тяжелой ПЭ, при значении $p < 0,5$ – низкий риск ее развития.

Очевидно, что в рамках рассматриваемой модели наибольший вклад в развитие этого осложнения вносят ОРВИ во II–III триместре гестации (4,0044), наименьший – острый вульвовагинит во II–III триместре гестации (2,8658).

Выявленная при математическом анализе высокая предиктивная значимость переменных «бактериурия», «ОРВИ во II–III триместре гестации» или «острый вульвовагинит во II–III триместре гестации» подтверждает ключевую роль системного воспалительного ответа в патогенезе ПЭ [18–20].

Для определения диагностической ценности модели применен ROC-анализ [16] и построена ROC-кривая (см. рисунок) [17].

Пороговое значение функции в точке отсечения (cut-off) составило 0,5380, в 89,58% случаев логистическая модель правильно предсказывает тяжелую ПЭ (чувствительность) и в 76,47% – правильно предсказывает отсутствие риска развития ПЭ (специфичность). Значение AUC оказалось равным 0,885, что свидетельствует об очень хорошем качестве логистического уравнения [17].

Результаты расчетов, приведенных ниже, демонстрируют различный вклад предикторов в развитие тяжелой ПЭ:

- при ОРВИ во II–III триместре беременности в отсутствие бактериурии и острого вульвовагинита вероятность ПЭ равна 0,875;
- при бактериурии и отсутствии прочих предикторов вероятность ПЭ равна 0,850;
- при остром вульвовагините, перенесенном во II–III триместре гестации, вероятность ПЭ равна 0,692;
- при сочетании предикторов ОРВИ во II–III триместре беременности, бактериурии, острого вульвовагинита вероятность ПЭ максимальна и составляет 0,9998;
- если ни один из перечисленных предикторов не зарегистрирован, то риск развития тяжелой ПЭ минимален и равен 0,11356.

Таким образом, методом логистического регрессионного анализа нами установлены значимые и доступные для применения в клинической практике предикторы зависимой переменной «тяжелая ПЭ», которые, не требуя дополнительных вложений, открывают новые возможности прогнозирования этого грозного осложнения беременности, ассоциированного с высоким риском развития критических акушерских состояний у женщин молодого фертильного возраста, перинатальных заболеваний и потерь.

Заключение

Представленная прогностическая модель позволяет выделить группу риска по развитию тяжелой ПЭ у соматически здоровых матерей молодого детородного возраста, не имеющих известных факторов риска ПЭ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Ukah UV, De Silva DA, Payne B, et al. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of

pregnancy: A systematic review. *Pregnancy Hypertens* 2018; 11: 115–23.

2. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2017 г. М., 2019.

[Main indicators of the obstetrics and gynecology service in the Russian Federation in 2017. Moscow, 2019 (in Russian).]

3. Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году. Методическое письмо МЗ РФ от 18.09.2019 г. №15-4/и/2-8714.

[Maternal mortality in the Russian Federation in 2018. Methodical letter of the Ministry of health of the Russian Federation from 18.09.2019 No 15-4/i/2-8714 (in Russian).]

4. Andersgaard AB, Acharya G, Mathiesen EB et al. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206 (2): 143. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.09.032

5. Young B, Hacker MR, Rana S. Physicians knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31 (1): 50–8.

6. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2015; 5 (2): 4–9.

[Sidorova I.S. Resolved issues and unresolved problems of preeclampsia in Russia. *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2015; 5 (2): 4–9 (in Russian).]

7. RCOG. Guideline No. 10(A). The Management of Severe Pre-eclampsia/Eclampsia. 2010. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg10a/>

8. World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia. Geneva: World Health Organization 2011.

9. The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health, 2016-2030 New York: United Nations, 2015.

10. Scholien RR, Hopman MT, Sweep FC et al. Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2013; 121 (1): 97–105.

11. Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности. Новосибирск: Наука, 2019.

[Belokrinitckaya T.E. Frolova N.I., Anokhova L.I. Molecular genetic predictors of pregnancy complications. Novosibirsk: Nauka, 2019 (in Russian).]

12. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол), утв. МЗ РФ 7 июня 2016 № 15-4/10/2-3484. М., 2016.

[Adamyan L.V., Artymuk N.V., Bashmakova N.V. et al. Hypertensive disorders during pregnancy, in the labor and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol). Ministry of Health service of Russian Federation on June 7, 2016 No. 15-4/10/2-3484. Moscow, 2016 (in Russian).]

13. ACOG Practice Bulletin No. 202. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics Gynecology* 2019; 133 (1): 211–4.

14. Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Иозефсон С.А., Колмакова К.А. Структура критических акушерских состояний и материнской смертности у пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста. *Практическая медицина*. 2019; 17 (4): 32–6. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-32-36

[Belokrinitckaya T.E., Frolova N.I., Iozefson S.A., Kolmakova K.A. Structure of critical obstetric states and maternal mortality in patients of young and late reproductive age. *Prakticheskaya medicina*. 2019; 17 (4): 32–6. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-32-36 (in Russian).]

15. Фролова Н.И. Основные предикторы и конфаундеры репродуктивных нарушений у женщин раннего фертильного возраста. Дис. ... д-ра мед. наук. Чита, 2020.

[Frolova N.I. The main predictors and confounders of reproductive disorders in women of early fertile age. *Dis. ... the Doctor of Medical Sciences*. Chita, 2020 (in Russian).]

16. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011.

[Lang T.A., Sesik M. How to describe the statistics in medicine. Moscow: Prakticheskaja medicina, 2011 (in Russian).]

17. Hernandez-Orallo J. ROC curves for regression. *Pattern Recognition* 2013; 46 (12): 3395–411.
18. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы). *Акушерство и гинекология*. 2012; 1: 23–7. [Lomova O.N., Ordzhonikidze N.V., Vanko L.V. Syndrome of the system inflammatory answer and pregnancy (review of literature). *Obstetrics and gynecology*. 2012; 1: 23–7 (in Russian).]
19. Mihi D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54 (2): 160–6.
20. Perucci LO, Corrêa MD, Dusse LM et al. Resolution of inflammation pathways in preeclampsia - a narrative review. *Immunol Res* 2017; 65 (4): 774–89. DOI: 10.1007/s12026-017-8921-3

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Фролова Наталья Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: taasyaa@mail.ru

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Колмакова Кристина Андреевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: pochta@chitgma.ru

Nataly I. Frolova – Cand. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: taasyaa@mail.ru

Tatiana E. Belokrinitskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Kristina A. Kolmakova – Assistant of Prof., Obstetrics and Gynecology Department, Chita State Medical Academy. E-mail: pochta@chitgma.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Эффективность, приемлемость и преимущества применения препарата с комбинированным действием на основе бензидамина у пациенток с оппортунистическими инфекциями влагалища

В.Н. Прилепская^{✉1}, Г.Р. Байрамова¹, Е.А. Межевитинова¹, А.Е. Донников¹, Д.Ю. Трофимов¹, Т.Ю. Иванец¹, И.В. Кукес²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», Москва, Россия

✉v_prilepskaya@oparina4.ru

Аннотация

Актуальность. Инфекции нижнего отдела половых путей – одна из наиболее частых причин обращения женщин к гинекологу. По данным разных авторов, среди всех вульвовагинитов самый высокий процент обращения пациенток к врачу обусловлен бактериальным вагинозом (20–50%), вульвовагинальным кандидозом (17–39%), трихомониазом (10%). На долю других генитальных инфекций приходится 10% обращений. В ведении больных с инфекционными процессами гениталий большое значение приобретает выбор метода терапии, позволяющий не только воздействовать на микробы-ассоцианты, выявляемые в высоких концентрациях во влагалище женщины при первичном эпизоде заболевания, но и предотвратить развитие рецидивов. Нами в научно-поликлиническом отделении проведено наблюдательное исследование по оценке клинико-лабораторной эффективности, приверженности и отдаленных результатов применения бензидамина у пациенток с вульвовагинальным кандидозом, аэробным вагинитом и бактериальным вагинозом в период с сентября 2018 по январь 2019 г.

Материалы и методы. В исследование включена 31 женщина в возрасте от 18 до 49 лет. Все обратились в научно-поликлиническое отделение с жалобами на обильные выделения из половых путей, зуд, жжение, диспареунию. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее анализ анамнестических данных, общее и специальное гинекологическое обследование, микроскопию вагинальных мазков, тест с КОН, определение pH среды влагалища и его оценку методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Всем пациенткам назначали бензидамин гидрохлорид, который использовался как монотерапия в виде вагинального раствора согласно рекомендованной схеме лечения, указанной в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тантум® Роза (орошение 2 раза в день в течение 10 дней)

Результаты. Через 12–19 дней от начала лечения у 25 (80,6%) из 31 пациентки с лабораторными признаками нарушения влагалищной микрофлоры наблюдали нормализацию лабораторных показателей микроценоза влагалища. Среди них 8 пациенток исходно имели дисбиотические нарушения, 12 – дрожжеподобные грибы, 4 – аэробный вагинит и 1 – сочетание дисбиоза с наличием грибов. При этом все пациентки отмечали и клинические признаки улучшения. У 6 (19,4%) из 31 пациентки с лабораторными признаками нарушения биоценоза влагалища через 12–19 дней от начала лечения лабораторная картина сохранялась неудовлетворительной – отмечалось нарушение влагалищного биоценоза (снижение доли *Lactobacillus* spp.). При этом клиническая картина характеризовалась отсутствием выраженных симптомов воспаления: патологических выделений, гиперемии, отека слизистой влагалища.

Заключение. Бензидамин гидрохлорид может широко применяться в гинекологической практике ввиду его комбинированного действия при воспалении влагалища, хороших клинических и микробиологических результатов. Важно отметить, что дополнительная терапия препаратами, содержащими лактобактерии, необходима только в 19,4% случаев. Клинико-лабораторная эффективность применения бензидамина гидрохлорида (препарат Тантум® Роза) составила 96,8%, так как частота рецидивов после 30–60 дней исследования не превышала 3,2%.

Ключевые слова: комбинированные препараты локального действия, бензидамин гидрохлорид, аэробный вагинит, бактериальный вагиноз.

Для цитирования: Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Межевитинова Е.А. и др. Эффективность, приемлемость и преимущества применения препарата с комбинированным действием на основе бензидамина у пациенток с оппортунистическими инфекциями влагалища. Гинекология. 2020; 22 (5): 22–26. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200397

Original Article

The efficacy and safety of using the topical medicine with combined action in patients with opportunistic vaginal infections

Vera N. Prilepskaya^{✉1}, Giuldana R. Bairamova¹, Elena A. Mezhevitinova¹, Andrei E. Donnikov¹, Dmitry Yu. Trofimov¹, Tatyana Yu. Ivanets¹, Iliia V. Kukes²

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, Moscow, Russia

✉v_prilepskaya@oparina4.ru

Abstract

Relevance. Infections of the lower genital tract are one of the most common reasons for women to visit a gynecologist. According to various authors, among all vulvovaginitis, the highest percentage of patients visiting a doctor is bacterial vaginosis (20–50%), vulvovaginal candidiasis (17–39%), trichomoniasis (10%) and other genital infections (10%). In the management of patients with infectious processes of the genitals, the choice of the method of therapy is of great importance, which allows not only to influence the microbes-associates, detected in high concentrations in the woman's vagina during the initial episode of the disease, but also to prevent the development of relapses.

Aim. To evaluate the clinical and laboratory efficacy, adherence and long-term results of benzydamine use in patients with vulvovaginal candidiasis, aerobic vaginitis and bacterial vaginosis

Materials and methods. The study included 31 women aged 18 to 49 years, who complained of abundant discharge from the genital tract, itching, burning, dyspareunia. A comprehensive clinical and laboratory examination was carried out, including the collection of anamnestic data, general and special gynecological examination, microscopy of vaginal smears, KOH test, determination of the pH of the vaginal environment, assessment of vaginal microbiocenosis by quantitative PCR in real time. All patients were prescribed benzydamine hydrochloride, which was used as monotherapy in the form of a vaginal solution according to the recommended treatment regimen specified in the instructions for medical use of the drug Tantum® Rosa 1 (irrigation 2 times a day for 10 days).

Results. In 12–19 days after beginning treatment, 25 (80.6%) of 31 patients with laboratory signs of vaginal microflora alterations showed restoration of the normal vaginal biocenosis laboratory parameters. Of them, 8 patients initially had dysbiosis, 12 patients – yeast-like fungi, 4 patients – aerobic vaginitis and 1 patient – a combination of dysbiosis and fungi. Herewith, all patients also noted clinical signs of improvement. In 12–19 days after beginning treatment, 6 (1.4%) of 31 patients with laboratory signs

of vaginal biocenosis alterations had unsatisfactory laboratory parameters; that is vaginal biocenosis alterations (a decrease in *Lactobacillus* spp. percentage). At the same time, there were no clinical signs of pronounced inflammation such as pathological discharge, hyperemia, vaginal swelling.

Conclusion. Benzydamine hydrochloride can be widely used in gynecological practice due to its combined effects on inflammation of the vagina, good clinical and microbiological results. It is important to note that additional therapy with drugs which contain lactobacilli is required only in 19.4% of cases. The clinical and laboratory effectiveness of benzydamine hydrochloride (Tantum® Rosa) was 96.8%, since the relapse rate after 30–60 days of the study did not exceed 3.2%.

Key words: combined preparations of local action, benzydamine hydrochloride, aerobic vaginitis, bacterial vaginosis.

For citation: Prilepskaya V.N., Bairamova G.R., Mezhevitina E.A. et al. The efficacy and safety of using the topical medicine with combined action in patients with opportunistic vaginal infections. *Gynecology*. 2020; 22 (5): 22–26. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200397

Введение

На протяжении последнего десятилетия интерес к проблеме инфекционных процессов нижнего отдела гениталий значительно возрос ввиду тенденции к неуклонному их росту, частому рецидивированию процесса и трудности терапии.

Инфекции нижнего отдела половых путей – одна из наиболее частых причин обращения женщин к гинекологу. По данным разных авторов, среди всех вульвовагинитов самый высокий процент обращения пациенток к врачу обусловлен бактериальным вагинозом – БВ (20–50%), вульвовагинальным кандидозом (17–39%), трихомониазом (10%). На долю других генитальных инфекций приходится 10% обращений [1–5].

Нередко патологический процесс влагалища связан с ассоциацией микроорганизмов: облигатно-анаэробными и условно-патогенными микроорганизмами, грибами рода *Candida*, которые встречаются у каждой 4-й пациентки. Сами эти заболевания не представляют серьезной угрозы для жизни и здоровья женщины, чего нельзя сказать об их осложнениях. Именно БВ, аэробный вагинит (АВ), кандидозный вульвовагинит (КВВ) чаще всего приводят к развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, эндометриту и ряду осложнений беременности. В этой связи не вызывает сомнений, что диагностика и лечение воспалительных заболеваний нижнего отдела половых путей являются одними из актуальных задач акушерства и гинекологии.

Эпидемиологические исследования последних лет показали, что большинство случаев вульвовагинитов ассоциировано с наличием смешанной бактериальной и грибковой инфекции [6]. Этиологическим фактором полимикробных процессов является не один какой-либо отдельно взятый микроб, а их ассоциация с присущими только ей биологическими свойствами. Микробные ассоциации способствуют лучшей адаптации возбудителя к внутриклеточному паразитированию, усиливают патогенность каждого возбудителя и его устойчивость к действию антибиотиков, что в конечном счете осложняет лечение. Классический постулат «один микроб – одно заболевание» в современных условиях не находит подтверждения в клинической практике.

Особой проблемой является частое рецидивирование инфекционных заболеваний. По данным ряда авторов, частота рецидивирования вульвовагинитов и БВ достигает 75% [7–10], при этом причины рецидивирования окончательно не выяснены [11]. В этой связи на первый план выходит проблема выбора метода терапии.

Согласно требованиям Международного экспертного совета Национального центра по контролю и профилактике заболеваний (США) при выборе препарата рекомендуется учитывать необходимость его воздействия на микробные ассоциации, отдавая предпочтение тем средствам, которые обеспечивают элиминацию широкого спектра возможных возбудителей и обладают одновременно бактерицидным, противогрибковым, противовоспалительным действием при минимальном системном влиянии на организм наряду с удобным применением при вагинальных инфекциях и минимальным влиянием на лактобациллярную флору [12]. Одним из препаратов, который используется в клинической практике, является бензидамин гидрохлорид (Тантум® Роза). Он относится к местным нестероидным противовоспалительным препаратом из группы индазолов. Механизм действия препарата связан со стабилизацией клеточных мембран и ингибированием синтеза простагландинов.

Бензидамин оказывает антибактериальное действие за счет быстрого проникновения через мембраны микроорганизмов с последующим повреждением клеточных структур, нарушением метаболических процессов и лизисом клетки.

В ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России проведено наблюдательное исследование.

Цель исследования – оценить клинко-лабораторную эффективность, приемлемость и отдаленные результаты применения бензидамина у пациенток с вульвовагинальным кандидозом, АВ и БВ.

Материалы и методы

Обследована 31 женщина в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст – 32,9±5,95 года). Все пациентки обратились в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» в период с сентября 2018 по январь 2019 г. с жалобами на обильные выделения из половых путей, зуд, жжение во влагалище, диспареунию.

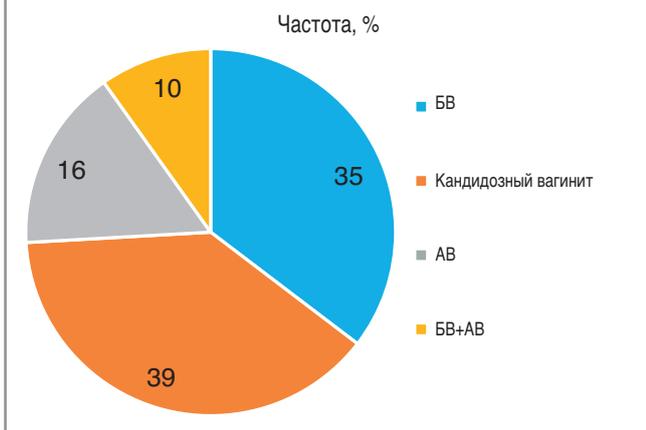
Пациенткам проведено комплексное клинко-лабораторное обследование, включающее сбор и анализ анамнестических данных, общее и специальное гинекологическое обследование, микроскопию вагинальных мазков, тест с КОН (микроскопическое исследование препарата, приготовленного путем обработки едким кали), определение pH среды влагалища с применением метода количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Биологический материал (соскоб эпителиальных клеток с задней стенки влагалища) помещали в пробирки с физиологическим раствором. Для выделения ДНК использовали наборы «Проба ГС» («ДНК-Технология», Россия). Метод основан на использовании для лизиса клеток сильного хаотропного агента с последующей сорбцией нуклеиновых кислот на твердом носителе, последующих отмывках сорбента и элюции ДНК с сорбента. Объем образцов после выделения составил 100 мкл.

Всем пациенткам проводили количественную оценку биоценоза влагалища («Фемофлор», ДНК-Технология, Россия). Учитывались общая бактериальная масса, количество *Lactobacillus* spp. и 14 основных групп микроорганизмов, представляющих условно-патогенную флору, включая факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), облигатно-анаэробные (*Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Sneathia* spp./*Leptotribia* spp./*Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp./*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp./*Corynebacterium* spp., *Pepiostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*), *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* spp. и *Candida* spp. Кроме этого женщины обследованы методом полимеразной цепной реакции на наличие абсолютных патогенов: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* и герпес-вирусов (вирус простого герпеса 1, 2-го типа, цитомегаловирус) коммерческими тест-системами («ДНК-Технология», Россия).

Аmplификацию осуществляли в режиме реального времени на приборе «ДТ-964» («ДНК-Технология», Россия). Измерение уровня флуоресценции проводили на каждом цикле амплификации по каналам FAM, HEX и ROX. Обработка результатов осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения к прибору. Критерии формирования лабораторного заключения по результатам исследования методом «Фемофлор» и критерии оценки состояния биоценоза влагалища разработаны Е.С. Ворошилки-

Рис. 1. Частота встречаемости оппортунистических инфекций у женщин, включенных в исследование.
Fig. 1. The incidence of opportunistic infections in women included in the study.



ной и соавт. [13, 14]. Нормальным (нормоценоз) считали наличие лактобактерий в доле не менее 80% от всей бактериальной массы. Снижение лактобактерий ниже 80% расценивалось как нарушение структуры микробиоты влагалища (дисбиоз). Отдельно количественно оценивали наличие дрожжевых грибов. Неблагоприятным считали присутствие дрожжевых грибов в количестве более 10⁴ ГЭ/образец. Поскольку в структуре микробиоценоза лактобактерии не являются антагонистами грибов, наличие дисбиоза и грибов в большом количестве оценивали независимо.

Критерии включения в исследование: возраст женщин от 18 до 45 лет, наличие соответствующих жалоб, признаков воспаления влагалища и вульвы, позволивших поставить диагноз «вульвовагинит», отсутствие значимой соматической патологии (сахарный диабет, ожирение, аутоиммунные системные заболевания, инфекции мочевыводящих путей) и подписанное пациенткой письменное согласие на участие в исследовании.

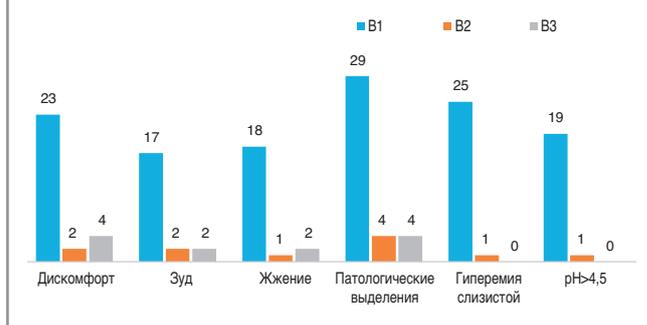
Критерии исключения: возраст до 18 лет и старше 49 лет; наличие инфекций, передаваемых половым путем, повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость препарата бензидамин гидрохлорид и других местных антисептических препаратов; тяжелая экстрагенитальная патология (сахарный диабет, ожирение, системные аутоиммунные заболевания, инфекции мочевыводящих путей); применение антимикотических препаратов, антибиотиков в течение 1 мес до включения в исследование; отказ от участия в исследовании.

Согласно протоколу исследования осмотр и наблюдение пациенток проводились трехкратно:

- Первый визит (В1) предусматривал сбор анамнеза, жалоб пациента, гинекологический осмотр, забор материала с последующим проведением лабораторных методов исследования. Биоматериал для микроскопического, микробиологического анализа собирался на приеме у врача (соскоб слизистой оболочки боковой стенки влагалища), полученный от пациенток, находящихся на приеме с диагнозом острого инфекционно-воспалительного заболевания или нарушения микробиоценоза влагалища.
- Второй визит (В2) проводился через 12–19 дней от начала лечения. Оценивались эффективность терапии (клиническая и лабораторная), приверженность терапии, переносимость, наличие или отсутствие нежелательных явлений.
- Третий визит (В3) включал клиническое обследование пациентки и повторное взятие биоматериала из влагалища на 30–60-й день от начала лечения с целью оценки результатов терапии препаратом Тантум® Роза (бензидамин гидрохлорид): наличие или отсутствие рецидивов.

Всем пациенткам назначали бензидамин гидрохлорид, который использовался как монотерапия в виде вагиналь-

Рис. 2. Динамика клинических симптомов у женщин, включенных в исследование.
Fig. 2. Dynamics of clinical symptoms in women included in the study.



ного раствора согласно рекомендованной схеме лечения, указанной в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Тантум® Роза (орошение 2 раза в день в течение 10 дней). Процедуры орошения проводились женщинами самостоятельно в домашних условиях интравагинально. Препарат создает высокую концентрацию в слизистых влагалища, обладает низкой аллергенностью, цитотоксичностью и широким спектром действия: воздействует на анаэробный компонент микрофлоры влагалища, обладает антибактериальным, противовоспалительным, противогрибковым действием и обезболивающим эффектом. Это позволяет быстро купировать клинические симптомы заболевания, такие как жжение, боль, раздражение, которые зачастую сопровождают острые воспалительные процессы нижнего отдела гениталий.

Для обработки полученных данных использовали методы описательной статистики. Проверка выборок на нормальность распределения осуществлялась при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Сравнения производились с применением t-критерия Стьюдента и критерия Уилкоксона для зависимых выборок. Для анализа различия частот признаков в независимых группах использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты

На основании клинко-лабораторного обследования диагноз БВ установлен у 11 (35,4%) женщин, КВВ – у 12 (38,7%) пациенток, АВ – у 5 (16,1%) и микст-инфекция (БВ и АВ) – у 3 (9,8%) пациенток соответственно (рис. 1).

Результаты исследования показали, что на 1-м визите жалобы на обильные выделения из половых путей предъявляли 29 (94%) пациенток, зуд – 17 (54,8%), жжение – 18 (58%), дискомфорт – 23 (74,2%). Всем включенным в исследование пациенткам назначали препарат Тантум® Роза по стандартной схеме.

Динамика жалоб и симптомов вульвовагинитов и БВ до начала лечения, через 12–19 дней после начала терапии и через 30–60 дней после проведенного лечения препаратом представлена на рис. 2.

На 1-м визите у 19 (61,3%) женщин pH среды влагалища составила более 4,5; на 2-м визите – у 1 (3%), а через 30–60 дней после лечения на 2 и 3-м визите – ни у одной пациентки. При этом изменения на 3-м визите статистически значимы относительно результатов, полученных на 1-м визите ($p < 0,05$, критерий Уилкоксона для связанных выборок). Сводные данные по динамике симптомов у пациенток на всех 3 визитах представлены на рис. 2.

Положительный аминный тест (появление характерного запаха при добавлении 10% КОН к образцу выделений из влагалища) на 1-м визите выявлен у 14 (45,2%) пациенток, на 2 и 3-м визите после проведенной терапии был отрицательным у всех женщин.

По данным комплексной оценки микробиоценоза влагалища у всех пациенток при 1-м обращении наблюдались лабораторные признаки нарушения влагалищного биоценоза: у 11 (45,8%) пациенток выявлен дисбиоз влагалищного биотопа, у 10 (42%) – дрожжевые грибы в большом ко-

личестве и у 2 (8,3%) – в низкой количественной нагрузке (кандиданосительство), у 5 пациенток выявлены факультативно-анаэробные микроорганизмы (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp, *Enterobacterium* spp.) и у 3 (16%) – сочетание дисбиоза влагалища и дрожжеподобных грибов. У большинства пациенток (77%) при клиническом осмотре отмечались патологические выделения из половых путей, сопровождающиеся отеком, гиперемией слизистой влагалища.

Через 12–19 дней от начала лечения у 25 (80,6%) из 31 пациентки с лабораторными признаками нарушения влагалищной микрофлоры наблюдали нормализацию лабораторных показателей микроценоза влагалища. Среди них 8 пациенток исходно имели дисбиотические нарушения, 12 – дрожжеподобные грибы, 4 – АВ и 1 – сочетание дисбиоза с наличием грибов. При этом все пациентки отмечали и клинические признаки улучшения.

У 6 (19,4%) из 31 пациентки с лабораторными признаками нарушения биоценоза влагалища через 12–19 дней от начала лечения лабораторная картина сохранялась неудовлетворительной – отмечалось нарушение влагалищного биоценоза (снижение доли *Lactobacillus* spp.). При этом клиническая картина характеризовалась отсутствием выраженных симптомов воспаления: патологических выделений, гиперемии, отека слизистой влагалища.

Весьма важно отметить крайне низкую частоту рецидивов заболевания у пациенток, включенных в исследование. Рецидив заболевания наблюдался только у 1 (3,2%) пациентки через 30–60 дней после окончания лечения препаратом Тантум® Роза. При этом наиболее вероятная причина рецидива заболевания, возможно, связана со сменой полового партнера. Побочные реакции не выявлены ни у одной пациентки на протяжении всего периода исследования.

Заключение

По данным проведенного детального клинико-лабораторного комплексного исследования выявлена высокая эффективность бензидамина гидрохлорида (оригинальный препарат Тантум® Роза) при лечении инфекционно-воспалительных заболеваниях вульвы и влагалища, в частности при КВВ, АВ и БВ, а также при микст-инфекции (БВ + аэробный вульвовагинит).

Клинико-лабораторная эффективность применения бензидамина гидрохлорида (препарат Тантум® Роза) составила 96,8%. Важно отметить, что дополнительная терапия препаратами, содержащими лактобактерии, необходима только в 19,4% случаев, а частота рецидивов после 30–60 дней исследования не превышала 3,2%.

При этом наибольшая клиническая эффективность характерна для пациенток с кандидозным вагинитом, что подтверждено лабораторными методами

исследования. У пациенток с БВ отмечены высокая клиническая эффективность, улучшение самочувствия и снижения выраженности клинических проявлений даже в том случае, если при лабораторном исследовании признаки дисбиотических нарушений сохранялись. Возможно, для таких пациенток с БВ целесообразно применение более длительной схемы лечения, с последующим использованием пробиотических средств.

Сочетание в бензидамине гидрохлорида обезболивающего, противовоспалительного и антисептического действий обеспечивает дополнительные преимущества для врача и пациента по сравнению с традиционными антисептическими средствами. При этом его микробиологическая эффективность выявлена в отношении наиболее распространенных видов бактериальных агентов и грибов.

Несмотря на то, что использование вагинального раствора для спринцевания проводится в домашних условиях, все пациентки успешно самостоятельно с этим справлялись и высоко оценили как удобство проведения процедуры именно дома и самой пациенткой, так и удовлетворенность результатами лечения. Это сформировало высокую приверженность женщин лечению, так как все участницы завершили полный курс лечения, что составляло 100%. Отказов от лечения не было ни в одном случае.

Таким образом, учитывая широкий спектр действия бензидамина гидрохлорида, его высокую клинико-микробиологическую эффективность, отсутствие побочных реакций, а также возможность проведения процедуры как в условиях лечебно-профилактического учреждения, так и самостоятельно пациентками в домашних условиях, препарат может быть рекомендован для широкого использования в клинической практике в соответствии с показаниями. Большим его преимуществом является отсутствие рецидивов заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Litmeramypa/References

1. *Vaginitis: Diagnosis and Treatment* HEATHER L. PALADINE, MD, MEd, and URMI A. DESAI, MD, MS. *Am Fam Physician*. 2018; 97 (5): 321–9.
2. *Abdul-Aziz M, Mahdy MAK, Abdul-Ghani R et al. Bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomonal vaginitis among reproductive-aged women seeking primary health-care in Sana'a city, Yemen. BMC Infect Dis 2019; 19 (1): 879.*
3. *Jahic M, Mulavdic M, Nurkic J et al. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis. Med Arch 2013; 67 (6): 428–30.*

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ВАГИНАЛЬНОМ ВОСПАЛЕНИИ



Облегчение зуда, боли и жжения уже через 20 минут¹

Выраженный противовоспалительный эффект²

Антимикробное действие на бактерии и грибы^{3,5}

Восстановление нормальной микрофлоры влагалища⁴

Узнайте больше и смотрите видеоруководство по использованию на сайте www.tantum-rosa.net

Торговое наименование препарата: Тантум® Роза.
Международное непатентованное название: Бензидамин.
Показания к применению: специфические и неспецифические вульвовагиниты, бактериальный вагиноз, профилактика осложнений в постоперационном и послеродовом периодах.
Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата.

¹Czajka, R. et al. Assessment of the efficacy of benzydamine (Tantum Rosa) in the form of vaginal lavage in the treatment of perineal complaints in the early puerperium. *Pol J Gyn Invest* 2001; 4(2):99–105.

²Quane P.A., Graham G.G., Ziegler J.B. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology*, 1998; 6(2):95–107.

³Fanaki N.H. et al. Antimicrobial Activity of Benzydamine, a Non-Steroid Anti-Inflammatory Agent. *Journal of Chemotherapy*, Vol. 4, №6 (347–352), 1992.

⁴Magliano E. et al. The role of benzydamine in the topical treatment of the so called non specific vaginitis. *Int J Tiss React*, 1987; XI(2): 151–156. Адаптировано: за счет подавления патогенной микрофлоры, которая супрессирует рост лактобактерий [В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова. Гинекология, 2007; №4].

⁵Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Тантум® Роза, Рег. номер: П N014275/01, П N014275/02.

Дополнительная информация:
ООО «Анджелини Фарма Рус», 123001, г. Москва, Трехпрудный пер., д. 9, стр. 2.
Тел.: +7 495 933 3950. Факс: +7 495 933 3951. www.angelini.ru;
www.tantum-rosa.net

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕ ДЛЯ ПЕРЕДАЧИ ПОТРЕБИТЕЛЯМ.

На правах рекламы

ANGELINI
IN THE FUTURE SINCE 1919

4. Fan A, Yue Y, Geng N et al. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287 (2): 329–35.
5. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Гомберг М.А. и др. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М., 2019. [Prilepskaya V.N., Kira E.F., Gomberg M.A. et al. Federal clinical guidelines. Diagnostics and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. Moscow, 2019 (in Russian).]
6. Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 151–8. [Dikke G.B. Polimikrobnnye assotsiatsii v etiologii vospalitel'nykh zabolovanii polovykh organov u zhenshchin. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 6: 151–8 (in Russian).]
7. Verboon-Macielek MA, Gerards LJ, Stoutenbeek P, van Loon AM. Congenital infection: diagnostic serology of the mother not always definitive. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145 (4): 153–6.
8. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial Vaginosis – A Brief Synopsis of the Literature. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 245.
9. Bradshaw CS, Sobel JD. Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation. *J Infect Dis* 2016; 214 (Suppl. 1): S14–20.
10. Kalia N, Singh J, Kaur M. Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. *Front Immunol* 2019; 10: 2034. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02034
11. Менухова Ю.Н. Бактериальный вагиноз: этиопатогенез, клинико-лабораторные особенности. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2013; 4: 79–87. [Menukhova Yu.N. Bakterial'nyi vaginoz: etiopatogenez, kliniko-laboratornye osobennosti. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2013; 4: 79–87 (in Russian).]
12. Centers for Disease Control and Prevention. *STD Treatment Guidelines*. 2015.
13. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. и др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? *Акушерство и гинекология*. 2011; 1: 57–65. [Voroshilina E.S., Tumbinskaia L.V., Donnikov A.E. et al. Biotsenoz vlagalishcha s tochki zreniia kolichestvennoi PTCR: chto est' norma? *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 1: 57–65 (in Russian).]
14. Ворошилина Е.С., Кротова А.А., Хаютин Л.В. Количественная оценка биоценоза влагалища у беременных женщин методом ПЦР в реальном времени. М., 2008. [Voroshilina E.S., Krotova A.A., Khayutin L.V. Quantification of vaginal biocenosis in pregnant women by real-time PCR. Moscow, 2008 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, зав. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деятель науки РФ. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Байрамова Гюльдана Рауфовна – д-р мед. наук, зав. по клинической работе научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

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

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Трофимов Дмитрий Юрьевич – проф. РАН, д-р биол. наук, дир. Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Иванец Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Кукес Илья Владимирович – канд. мед. наук, рук. научно-клинического отд. АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов»

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Giuldana R. Bairamova – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Elena A. Mezhevitinova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Andrei E. Donnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Dmitry Yu. Trofimov – D. Sci. (Biol.), Prof. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Tatyana Yu. Ivanets – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Ilya V. Kukes – Cand. Sci. (Med.), International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Особенности овариального резерва женщин репродуктивного возраста, страдающих аутоиммунными заболеваниями

Е.Н. Андреева^{✉1,2}, О.Р. Григорян¹, Ю.С. Абсарова¹, И.С. Яровая¹, Р.К. Михеев^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России, Москва, Россия

✉endogin@mail.ru

Аннотация

Репродуктивный потенциал женщины зависит от показателей овариального резерва, таких как антимюллеров гормон (АМГ) и количество антральных фолликулов (КАФ). Аутоиммунные заболевания оказывают значимое влияние на фертильность и способствуют развитию преждевременной недостаточности яичников.

Цель. Оценить показатели овариального резерва у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа, носительниц антител к щитовидной железе в состоянии эутиреоза и сравнить их с аналогичными параметрами у здоровых женщин.

Материалы и методы. В I блоке исследования провели изучение уровня АМГ, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, КАФ среди 224 женщин с сахарным диабетом и 230 здоровых женщин группы контроля. Во II блоке исследован уровень вышеуказанных гормональных показателей у 35 носительниц антитиреоидных антител в состоянии эутиреоза и 35 здоровых женщин.

Результаты. У больных сахарным диабетом 1-го типа уровень АМГ, КАФ оказался статистически значимо меньше при сравнении с группой контроля. Среди носительниц антитиреоидных антител и здоровых женщин различия в показателях АМГ и КАФ не обнаружили.

Заключение. На показатели овариального резерва в большей мере влияют аутоиммунные процессы, сопровождающие сахарный диабет, чем аутоиммунная агрессия к тканям щитовидной железы.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, антитела к щитовидной железе, преждевременная недостаточность яичников, антимюллеров гормон, антральные фолликулы, овариальный резерв, аутоиммунные заболевания, аутоиммунный тиреоидит.

Для цитирования: Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Абсарова Ю.С. и др. Особенности овариального резерва женщин репродуктивного возраста, страдающих аутоиммунными заболеваниями. Гинекология. 2020; 22 (5): 27–30. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200416

Original Article

Features of the ovarian reserve of women of reproductive age suffering from autoimmune diseases

Elena N. Andreeva^{✉1,2}, Olga R. Grigoryan¹, Yulia S. Absatarova¹, Irina S. Yarovaya¹, Robert K. Mikheev^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉endogin@mail.ru

Abstract

The reproductive potential of a woman depends on indicators of the ovarian reserve, such as the anti-Muller hormone (AMH) and the number of antral follicles (NAF). Autoimmune diseases have a significant effect on fertility and contribute to the development of premature ovarian failure.

Aim. To evaluate the parameters of the ovarian reserve in patients with type 1 diabetes mellitus, carriers of antibodies to the thyroid gland in a state of euthyroidism and compare them with similar parameters in healthy women.

Materials and methods. In the first block of the study, the level of AMH, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, NAF was studied among 224 women with diabetes and 230 healthy women in the control group. In block II, the level of the above hormonal indices was studied in 35 carriers of antithyroid antibodies in the state of euthyroidism and 35 healthy women.

Results. In patients with type 1 diabetes, the level of AMH, NAF was statistically significantly lower when compared with the control group. Among carriers of antithyroid antibodies and healthy women, no difference in AMH and NAF was found.

Conclusion. The autoimmune processes accompanying diabetes are more influenced by the ovarian reserve indices than autoimmune aggression to the tissues of the thyroid gland.

Key words: type 1 diabetes mellitus; thyroid antibodies, premature ovarian failure, anti-mullerian hormone, antral follicles, ovarian reserve, autoimmune diseases, autoimmune thyroiditis.

For citation: Andreeva E.N., Grigoryan O.R., Absatarova Iu.S. et al. Features of the ovarian reserve of women of reproductive age suffering from autoimmune diseases. Gynecology. 2020; 22 (5): 27–30. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200416

Репродуктивное старение женщины является результатом постепенного снижения количества и качества яйцеклеток, которые обычно объединяют в понятие овариального резерва. Одними из достоверных маркеров последнего являются антимюллеров гормон (АМГ) и количество антральных фолликулов (КАФ), имеющие между собой сильную корреляцию. АМГ широко используется в повседневной практике с целью диагностики преждевременной недостаточности яичников и определения оптимальной тактики в отношении коррекции нарушенной репродуктивной функции [1].

На сегодняшний день многие исследователи отмечают наличие взаимосвязи между аутоиммунными заболеваниями и

показателями овариального резерва. Аутоиммунные патологии имеют выраженный гендерно-специфический аспект, так как известно, что женские гормоны выполняют иммуномодулирующую роль. При указанных заболеваниях яичник выступает мишенью аутоиммунной атаки, которая может привести к дисфункции, что в дальнейшем манифестирует преждевременной недостаточностью яичников [2].

Сахарный диабет 1-го типа (СД 1) – одна из аутоиммунных патологий, вызванная гибелью β -клеток поджелудочной железы. СД 1 может внести серьезные коррективы в репродуктивные планы женщины. Согласно публикациям зарубежных авторов, у больных отмечено преждевременное или быстрое уменьшение пула фолликулов яичника, что

Таблица 1. Результаты обследования участниц I блока Table 1. The results of examination of the block I members			
Характеристика	Группа СД 1 (n=224)	Группа контроля (n=230)	Референсные значения
Возраст, лет	26,7±5,3	25,8±4,2	–
Возраст менархе, лет*	13,4±0,8	11,8±0,45	–
Возраст манифестации СД 1, лет	10,7±4,8	–	–
Средняя длительность СД 1, годы	16,2±3,6	–	–
Среднее количество родов, n*	0,4±0,1	0,8±0,25	–
ИМТ, кг/м ²	22,7±3,3	23,6±3,9	<25
АМГ, нг/мл*	2,9±1,3	4,7±1,5	1,0–12,6
ФСГ, мМЕд/мл	5,4±2,6	5,8±2,3	1,37–9,9
ЛГ, мМЕд/мл	8,7±3,4	9,2±3,8	1,68–15
Эстрадиол, пмоль/л	627±201	605±213	68,0–1269
Тестостерон, нмоль/л	0,65±0,15	0,68±0,13	0,52–1,72
HbA _{1c} , %*	8,2±2,5	4,9±0,52	<6
Объем яичников, см ³	8,4±2,2	8,2±1,4	≤10
КАФ, n*	16,4±7,2	20,4±5,2	Минимум 3–10

*p<0,05 при сравнении параметра в 2 группах.

приводит к ранней менопаузе по сравнению с женщинами без диабета [3]. В одной из публикаций на экспериментальных моделях продемонстрировано, что материнский диабет вызывает митохондриальную дисфункцию и мейотические нарушения в мышечных ооцитах, а также сниженное усвоение глюкозы клетками яйцеклеточного холмика [4].

Общеизвестно, что гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита может ухудшить репродуктивную функцию женщины. Это проявляется нарушениями менструального цикла и овуляции, снижением вероятности зачатия. Дисфункция щитовидной железы влияет на рост и созревание фолликула через рецепторы ее гормонов на поверхности этих клеток и опосредованно – через усиление секреции пролактина и нарушение функции гонадотропин-рилизинг-гормона [5, 6]. В отличие от манифестного гипотиреоза, субклинические формы тиреоидной дисфункции или носительство антитиреоидных антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) часто остаются клинически бессимптомными, хотя есть публикации о влиянии этих состояний на женскую половую систему [7].

Цель исследования – изучить параметры овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с аутоиммунными заболеваниями (СД 1, носительство анти-тиреоидных антител).

Материалы и методы

В наше проспективное наблюдательное исследование включены женщины европеоидной расы репродуктивного возраста (18–38 лет). Выделены 2 блока исследования.

I блок. Сравнительный анализ результатов пациенток с СД 1, верифицированным не менее 2 лет (основная группа, n=224), и группы контроля (здоровые женщины без нарушений углеводного обмена, n=230).

II блок. Сравнительный анализ результатов носительниц одного и/или обоих типов анти-тиреоидных антител (АТ-ТПО, АТ-ТГ, n=35) в состоянии эутиреоза и группы контроля (здоровые женщины без анти-тиреоидных антител, n=35).

Критерии исключения: операции на органах малого таза в анамнезе, химиотерапия или лучевая терапия в анамнезе, опухоли яичников, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, беременность, прием гормональных препаратов (кроме инсулина в основной группе), курение сигарет на момент включения или в анамнезе, злоупотребление алкоголем, наркомания и токсикомания, отклонения уровня тиреотропного гормона от референсных значений (гипо- либо гипертиреоз), ожирение.

Таблица 2. Результаты обследования участниц II блока Table 2. The results of examination of the block II members			
Характеристика	Основная группа, анти-тиреоидные антитела «+» (n=35)	Группа контроля, анти-тиреоидные антитела «-» (n=35)	Референсные значения
Возраст, лет	31,4±5,2	28,1±4,8	–
ИМТ, кг/м ²	22,6±2,1	21,8±1,9	<5
Среднее количество родов	2,2±0,8	1,6±0,4	–
АМГ, нг/мл	4,1±1,1	4,6±1,3	1,0–12,6
ФСГ, мМЕд/мл	4,2±2,1	5,3±1,8	1,37–9,9
ЛГ, мМЕд/мл	9,8±2,6	13,2±4,7	1,68–15
Эстрадиол, пмоль/л*	486±271	371±180	68,0–1269
Тестостерон, нмоль/л*	0,86±0,31	1,4±0,5	0,52–1,72
Объем яичников, см ³	6,4±1,7	5,9±2,2	≤10
КАФ, n	14,3±3,6	13±2,5	Минимум 3–10

*p<0,05 при сравнении параметра в 2 группах.

Работа выполнена на базе центра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва). Набор участниц проводился с 2017 по 2018 г. (12 мес). Каждой женщине даны разъяснения и ответы на вопросы по поводу проводимого исследования. Получили подписанное информированное согласие у каждой участницы.

Всем участницам провели обследование по разработанному плану: сбор гинекологического анамнеза (возраст менархе, количество родов), возраст манифестации СД 1 (для участниц основной группы I блока), физикальное (расчет индекса массы тела – ИМТ), гормональное и ультразвуковое обследование.

Для изучения *гормональных* показателей проводился забор венозной крови натощак на 2–3-й день менструального цикла: определение уровней АМГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, тестостерона, гликированного гемоглобина – HbA_{1c} (только для участниц I блока), АТ-ТПО, АТ-ТГ (только для участниц II блока) методом усиленной люминесценции, высокоэффективной жидкостной хроматографии (для HbA_{1c}).

Для определения объема яичников и КАФ в фолликулярную фазу сразу после окончания менструации проводили трансвагинальное *ультразвуковое исследование* с помощью аппарата Hewlett Packard Image Point (США) с использованием вагинального датчика с частотой 3,5 МГц. В качестве нормального уровня овариального объема принят уровень 10 см³, а нормальное КАФ считалось от 3 до 10 штук в одном срезе.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoftInc, США). Нормальность распределения признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При описании нормально распределенных переменных указывали среднее и стандартное отклонение (M±s). Сравнение количественных показателей в разных группах осуществляли при помощи критерия Манна–Уитни (для 2 групп). Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений. Различия считались статистически значимыми при p<0,05. По коэффициенту Спирмена оценивали силу связи между переменными (r). При значениях коэффициента r<0,3 связь считалась слабой и незначительной; при значениях r=0,3–0,7 – средней или умеренной; при значениях r>0,7 – значительной и сильной.

Результаты

Результаты обследования участниц представлены в табл. 1, 2.

Согласно данным из табл. 1 женщины обеих групп I блока оказались сопоставимы по возрасту, ИМТ, уровню

половых гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, тестостерон) и объему яичников, что позволило оценить влияние СД 1 на главные показатели овариального резерва – АМГ и КАФ, где и зарегистрирована статистически значимая разница: у больных СД 1 эти параметры оказались меньше.

Статистически значимая разница, в том числе, обнаружена в возрасте наступления первой менструации и количестве родов в 2 группах: у больных СД 1 менархе наступало позже, и рожали они реже по сравнению со здоровыми женщинами.

Нами обнаружена сильная обратная корреляционная связь между уровнем HbA_{1c} и АМГ ($r=-0,92, p<0,05$), а также между уровнем HbA_{1c} и КАФ ($r=-0,76, p<0,05$). Корреляционный анализ не выявил связи между уровнем ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона, объемом яичников и HbA_{1c} .

Как видно из табл. 2, участницы II блока сопоставимы по возрасту, ИМТ, количеству родов, уровню ФСГ и ЛГ, объему яичников. Статистически значимых отличий в уровне АМГ и КАФ мы не обнаружили, однако зарегистрирована разница в показателях тестостерона и эстрадиола: в основной группе выше оказался уровень эстрадиола, а в группе контроля – уровень тестостерона.

Обсуждение

Аутоиммунные заболевания имеют множество клинических проявлений в зависимости от того, какой орган поражен. Они являются результатом взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, при этом точные механизмы до сих пор не выяснены окончательно [2].

СД 1 – одно из наиболее серьезных аутоиммунных заболеваний, которое имеет множество отдаленных последствий для всего организма. Больные СД 1 чаще страдают бесплодием по сравнению с женщинами без диабета, что можно объяснить плохим гликемическим контролем [8]. Механизмы негативного влияния гипергликемии на сосуды, нервы и сетчатку довольно хорошо изучены, однако механизм повреждения яичников при СД 1 до сих пор неясен. Патогенетические механизмы снижения овариального резерва после манифестации диабета изучены на экспериментальных моделях в одной из недавних работ. Оксидативный стресс вызывает активацию нуклеинового фактора κB , который является транскрипционным фактором, регулирующим экспрессию генов немедленного ответа и генов, участвующих в стрессовых и воспалительных реакциях. Повышение уровня нуклеинового фактора κB сопровождается стромальным фиброзом в яичниках, атрезией фолликулов и кровоизлиянием в орган [9].

Одной из работ о влиянии плохого контроля гликемии на овариальный резерв стало исследование P. Kadiroglu и соавт., где установлена корреляция между уровнями АМГ и HbA_{1c} у женщин с СД 1. В исследование включены 42 пациентки с СД 1 и 65 здоровых женщин. Среднее КАФ и уровень АМГ были значительно ниже у пациенток с СД 1, чем в группе контроля ($p=0,001$) [10].

В нашей работе мы установили, что уровень АМГ в группе пациенток с СД 1 статистически значимо ниже, чем в группе контроля, что согласуется с авторами других работ [10, 11]. При этом обращает на себя внимание возраст наступления первой менструации: в основной группе он оказался выше, что обусловлено, возможно, недостаточной компенсацией диабета, а меньшее количество родов в группе СД 1, скорее, можно связать с более тщательной подготовкой и планированием беременности у этой категории больных. Сильная обратная корреляция между HbA_{1c} и АМГ, а также HbA_{1c} и КАФ позволяет сделать вывод о непосредственном влиянии гипергликемии на атрезию фолликулов и повреждение ткани яичников.

С. Kim и соавт. обнаружили, что наличие СД 1 связано с более низкими концентрациями АМГ, особенно у женщин до 35 лет, хотя после 35 лет концентрация АМГ была одинаковой у женщин с диабетом и без него [11]. И этот факт тоже представляет интерес, так как в нашей работе средний возраст составил 26 лет в основной группе и 25 лет в конт-

рольной, что может подтверждать гипотезу о более раннем повреждающем действии гипергликемии на яичники в момент постановки диагноза СД 1. После достижения адекватного гликемического контроля и подбора инсулинотерапии этот эффект может нивелироваться.

Как известно, в основе аутоиммунных заболеваний лежит аутоиммунная агрессия к определенному органу, однако у женщин яичники могут непосредственно вовлекаться в этот процесс, и тогда появляются антиовариальные антитела, хотя частота их выявления невысока среди женщин с СД 1 (менее 5%) [12]. Во II блоке исследования нам тоже не удалось выявить взаимосвязь между наличием антигипофизных антител и показателями овариального резерва (АМГ и КАФ). Разница в показателях эстрадиола и тестостерона в группах представляется клинически незначимой, так как нарушений менструального цикла или клинических проявлений гиперандрогении не отметили ни у одной пациентки. Она может быть обусловлена широким интервалом нормальных показателей и сохранением их в референсных пределах у всех участниц.

Результаты работ касательно связи овариального резерва и иммунного статуса щитовидной железы довольно противоречивы. С. Chen и соавт. в своем исследовании с участием 1044 женщин, перенесших ЭКО, сформировал группы в зависимости от уровня АМГ: низкий, нормальный и высокий, при этом ни в одной группе не установлено связи между статусом антител к щитовидной железе и фолликулярным запасом [13]. Однако после исключения 111 женщин с известными причинами низкого резерва яичников (ятрогенные и генетические аномалии) обнаружили, что пациентки с низким резервом имели значительно более высокий процент положительных АТ-ТПО (22,7%) по сравнению с женщинами с нормальным (14%) или высоким овариальным резервом (10,3%; $p=0,012$).

В другом крупном исследовании ретроспективной когорты из 4894 женщин Бельгии не выявили связи гипотиреоза или наличия АТ-ТПО с низкими уровнями АМГ [14]. Стоит отметить, что исследование было ретроспективным, и авторы определяли только один вид антител – АТ-ТПО. Интересные данные получены в работе A. Andrisani и соавт. Ретроспективный анализ когорты из 123 женщин в состоянии эутиреоза и их 513 эмбрионов, полученных с помощью ЭКО, показал, что наличие антител к щитовидной железе связано с уменьшением количества эмбрионов хорошего качества по сравнению с пациентками без антигипофизных антител [15].

В исследовании P. Monteleone и соавт. впервые продемонстрировано присутствие антител к щитовидной железе в фолликулярной жидкости яичника. Можно предположить, что АТ-ТПО, действуя через свои рецепторы, разрушают и повреждают созревающий фолликул, однако все это требует подтверждения в других крупных исследованиях [16].

Наша работа имеет некоторые ограничения. С учетом неинтервенционного характера исследования не проводился формальный расчет выборки. Участницы отобраны согласно очень жестким критериям, что ограничивает экстраполяцию полученных результатов на популяцию в целом, так как обычно пациентки имеют достаточно отягощенный гинекологический анамнез. При этом нам удалось максимально вычленив интересующий нас патологический фактор, уменьшая вероятность влияния вмешивающихся факторов.

Заключение

Данные нашего исследования позволили заключить, что пациентки репродуктивного возраста с СД 1 имеют сниженные показатели овариального резерва (АМГ, КАФ) по сравнению с женщинами без диабета, что обуславливает необходимость рационального подхода к ведению больных и планированию беременности с учетом временного фактора, при необходимости с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Носительство антигипофизных антител не влияет на показатели овариаль-

ного резерва у здоровых женщин. Таким образом, аутоиммунный статус женщины (СД 1, носительство антитиреоидных антител) может оказывать различное влияние на ее овариальный резерв.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» (грант РНФ № 17-75-30035).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Литература/References

1. Dewailly D, Andersen CY, Balen A et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (3): 370–85. DOI: 10.1093/humupd/dmt062
2. Desai MK, Brinton RD. Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 265. DOI: 10.3389/fendo.2019.00265
3. Sjöberg L, Pitkaniemi J, Harjutsalo V et al. Menopause in women with type 1 diabetes. *Menopause* 2011; 18: 158–63. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181ef3af0
4. Li L, Jing Y, Dong MZ et al. Type 1 diabetes affects zona pellucida and genome methylation in oocytes and granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol* 2020; 500: 110627. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110627
5. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31 (5): 702–55. DOI: 10.1210/er.2009-0041
6. Kuroda K, Uchida T, Nagai S. Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti-Müllerian hormone in infertile

women of reproductive age. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32 (2): 243–7. DOI: 10.1007/s10815-014-0397-7

7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril* 2015; 104 (3): 545–53. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.028
8. Kim C, Miller RS, Braffett BH et al. Ovarian markers and irregular menses among women with type 1 diabetes in the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88 (3): 453–9. DOI: 10.1111/cen.13546
9. Nayki U, Onk D, Balci G et al. The Effects of Diabetes Mellitus on Ovarian Injury and Reserve: An Experimental Study. *Gynecol Obstet Invest* 2016; 81 (5): 424–9. DOI: 10.1159/000442287
10. Kadiroğulları P, Demir E, Bahat PY et al. Evaluation of relationship between HbA1c levels and ovarian reserve in patients with type 1 diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2020; 36 (5): 426–30. DOI: 10.1080/09513590.2019.1708893
11. Kim C, Karvonen-Gutierrez C, Kong S et al. Antimüllerian hormone among women with and without type 1 diabetes: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study and the Michigan Bone Health and Metabolism Study. *Fertil Steril* 2016; 106 (6): 1446–52. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.009
12. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39 (1): 35–43. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1993.tb01748.x
13. Chen CW, Huang YL, Tzeng CR et al. Idiopathic Low Ovarian Reserve Is Associated with More Frequent Positive Thyroid Peroxidase Antibodies. *Thyroid* 2017; 27 (9): 1194–200. DOI: 10.1089/thy.2017.0139
14. Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A et al. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. *Hum Reprod* 2015; 30 (7): 1690–6. DOI: 10.1093/humrep/dev089
15. Andrisani A, Sabbadin C, Marin L et al. The influence of thyroid autoimmunity on embryo quality in women undergoing assisted reproductive technology. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34 (9): 752–5. DOI: 10.1080/09513590.2018.1442427
16. Monteleone P, Parrini D, Faviana P et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66 (2): 108–14. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Андреева Елена Николаевна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: endogin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8425-0020

Григорян Ольга Рафаэлевна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: iceberg1995@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4979-7420

Абсатарова Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: korsil2008@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0696-5367

Яровая Ирина Сергеевна – канд. мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: yarovaya.is@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3222-5936

Михеев Роберт Константинович – студент лечебного фак-та, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: mikheev-robert@list.ru; ORCID: 0000-0001-5826-3186

Elena N. Andreeva – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: endogin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8425-0020

Olga R. Grigoryan – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: iceberg1995@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4979-7420

Yulia S. Absatarova – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: korsil2008@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0696-5367

Irina S. Yarovaya – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: yarovaya.is@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3222-5936

Robert K. Mikheev – Student, Endocrinology Research Centre, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: mikheev-robert@list.ru; ORCID: 0000-0001-5826-3186

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Перспективные направления медицинских технологий коррекции нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп

Н.В. Семенова[✉], И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

[✉]natkor_84@mail.ru

Аннотация

Цель. Разработать перспективные направления патогенетической коррекции нарушений сна в климактерическом периоде у женщин двух этнических групп.

Материалы и методы. Объектами исследования явились женщины климактерического периода русской и бурятской этнических групп (n=466), которые были разделены на контрольную группу (без нарушений сна) и основные подгруппы (с инсомнией и коморбидностью инсомнии с синдромом обструктивного апноэ сна). Всем женщинам провели клинико-anamnestическое обследование, генотипирование полиморфизма 3111T/C гена *Clock*, определение циркадного профиля секреции мелатонина, параметров липидного обмена и системы «перекисное окисление липидов–антиоксидантная защита».

Результаты. У европеоидов с нарушениями сна выявлена большая распространенность 3111T/T-генотипа и 3111T-аллеля гена *Clock* по сравнению с контролем ($p<0,05$). В перименопаузе у европеоидов выявили смещение пика секреции мелатонина на утренние часы, у монголоидов как в пери-, так и в постменопаузе отмечено общее снижение уровней мелатонина. Для пациенток обеих рас при коморбидности инсомнии и синдрома обструктивного апноэ сна характерно развитие дислипидопрогенеза, что в постменопаузе более выражено у европеоидов. Окислительный стресс при нарушениях сна более выражен у монголоидов. Предложены направления медицинских технологий коррекции нарушений сна: для европеоидов – носителей 3111T-аллеля гена *Clock* – применение препаратов мелатонина в вечернее время суток и светотерапия в ранние утренние часы; для монголоидов – препараты мелатонина для общего повышения его уровня; персонализированное назначение антиоксидантной терапии для всех пациенток; при наличии синдрома обструктивного апноэ сна – специфическая терапия для устранения нарушений дыхания во время сна.

Заключение. Наличие инсомнии, хронобиологические ритмы секреции мелатонина, течение процессов липопероксидации при нарушениях сна обладают этноспецифичностью.

Ключевые слова: нарушения сна, климактерий, этнос, мелатонин, окислительный стресс.

Для цитирования: Семенова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Перспективные направления медицинских технологий коррекции нарушений сна в климактерическом периоде у женщин различных этнических групп. Гинекология. 2020; 22 (5): 31–36. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200365

Original Article

Promising directions of medical technologies for the correction of sleep disorders in menopausal women of various ethnic groups

Natalia V. Semenova[✉], Irina M. Madaeva, Lyubov I. Kolesnikova

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

[✉]natkor_84@mail.ru

Abstract

Aim. To develop promising directions for the pathogenetic correction of sleep disorders in menopausal women of two ethnic groups.

Materials and methods. The objects of the study were menopausal women of Russian and Buryat ethnic groups (n=466), who were divided into a control group (without sleep disturbances) and main subgroups (with insomnia and comorbidity of insomnia with obstructive sleep apnea syndrome). All women underwent clinical and anamnestic examination, genotyping for 3111T/C *Clock* gene polymorphism, determination of the circadian profile of melatonin secretion, parameters of lipid metabolism and the system "lipid peroxidation – antioxidant protection".

Results. In Caucasians with sleep disorders, a higher prevalence of the 3111T/T genotype and the *Clock* gene 3111T allele was revealed as compared to the control ($p<0,05$). Perimenopausal Caucasians showed a shift in the peak of melatonin secretion to the morning hours; in Mongoloids, both peri- and postmenopausal women, a decrease in melatonin total levels was revealed. Dyslipoproteinemia is characteristic of both races patients who have comorbidity of insomnia and obstructive sleep apnea syndrome, and it is more pronounced in postmenopausal Caucasians. Oxidative stress in sleep disorders is more pronounced in Mongoloids. The medical technologies directions for correction of sleep disorders are proposed: the use of melatonin drugs in the evening and light therapy in the early morning hours in Caucasians who are carriers of the 3111T *Clock* gene allele; melatonin drugs to increase its total level in Mongoloids; personalized prescription of antioxidant therapy in all patients; specific therapy to eliminate breathing disorders during sleep in those who have obstructive sleep apnea syndrome.

Conclusions. Presence of insomnia, chronobiological rhythms of melatonin secretion, lipid peroxidation processes in sleep disorders are ethnospecific.

Key words: sleep disorders, menopausal, ethnicity, melatonin, oxidative stress.

For citation: Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Promising directions of medical technologies for the correction of sleep disorders in menopausal women of various ethnic groups. Gynecology. 2020; 22 (5): 31–36. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200365

Введение

Проблеме сомнологической патологии у женщин в климактерии посвящено множество исследований, что связано с их широкой распространенностью в данном возрастном периоде и тяжестью осложнений, к которым они приводят. Наиболее частыми нарушениями сна у женщин в климактерии являются инсомния и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), в то же время показана зависимость распространенности нарушений сна, его структуры и характеристик от принадлежности к какому-либо этносу [1].

Неотъемлемой составляющей инсомнических расстройств являются изменения хронобиологических рит-

мов секреции мелатонина, что может стать фактором развития окислительного стресса, учитывая антиоксидантную функцию гормона [2]. Проведенных к настоящему времени исследований по вопросу ассоциации инсомнии и течения процессов липопероксидации очень мало [3, 4]. Основная часть исследований посвящена ассоциации окислительного стресса и СОАС, результаты которых не являются однозначными [5].

Наравне с этим многими исследователями предприняты попытки поиска генетических факторов, влияющих на циркадные ритмы [6]. Среди наиболее изученных генетических маркеров в настоящее время – полиморфизм 3111T/C

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп, данные представлены в виде M (SD) Table 1. Main characteristics of the studied groups, data are presented as M (SD)						
Показатель	Перименопаузальный период			Постменопаузальный период		
	контрольная группа	инсомния	инсомния + СОАС	контрольная группа	инсомния	инсомния + СОАС
Русская этническая группа						
Средний возраст, лет	49,08 (2,84)	50,41 (3,43)	50,61 (3,14)	57,16 (1,12)	58,02 (2,07)	58,82 (2,21)
ИМТ, кг/м ²	27,18 (4,58)	29,11 (5,42)	31,72 (5,59)	27,96 (3,57)	26,87 (3,28)	33,81 (6,41)
Бурятская этническая группа						
Средний возраст, лет	49,39 (2,50)	48,88 (2,80)	49,47 (3,04)	56,0 (5,12)	55,94 (3,55)	56,65 (4,31)
ИМТ, кг/м ²	27,62 (2,09)	25,73 (1,49)	30,53 (3,56)	27,44 (3,07)	27,93 (3,83)	32,76 (4,24)

гена *Clock* (rs1801260) в разных популяциях мира. Одними исследованиями установлена взаимосвязь данного полиморфизма с хронотипом человека [7] и инсомнией [8], что не находит подтверждения в результатах других научных работ [9, 10], предполагая влияние на это этнического фактора. Таким образом, поиск взаимосвязей между полиморфизмом *3111T/C* гена *Clock* и наличием инсомнии, а также исследование хронобиологических аспектов нарушений сна и функционального состояния системы «липопероксидация – антиоксиданты» при сомнологической патологии представляются актуальными для понимания механизмов патогенеза нарушений сна в климактерическом периоде и разработки научно обоснованных перспективных направлений их персонализированной патогенетической коррекции для улучшения качества жизни данной когорты пациенток, что и стало целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В исследовании, проведенном в период с 2016 по 2018 г. на базе ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (г. Иркутск), приняли участие 466 женщин двух рас: европеоиды, этническая группа – русские (n=243), и монголоиды, этническая группа – буряты (n=223), в возрасте от 45 до 60 лет. Исследование провели в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.) с обязательным подписанием каждой женщиной информированного согласия. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (протокол №8 от 15.12.2016). Этнические группы сформированы с учетом самоидентификации по элементам фенотипа и генеалогического анамнеза.

Клинико-anamnestическое обследование включало определение индекса массы тела (ИМТ), уровня артериального давления, температуры тела, осмотр молочных желез, гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, онкоцитологию. В результате женщины разделены на 2 группы: перименопаузальный и постменопаузальный периоды, согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов и Российской ассоциации по менопаузе [11]. На следующем этапе провели анкетирование по опросникам: тест для оценки субъективной тяжести инсомнии [12]; шкала сонливости Эпворта [13]; мюнхенский тест для определения хронотипа [14], а также использовали критерии: засыпание более 20 мин от момента выключения света и/или частые ночные пробуждения в количестве не менее 2–3 эпизодов за ночь длительностью 3 мес и более, повторяющиеся не менее 3 ночей и более в неделю [15]. Женщинам с подозрением на СОАС проведен полисомнографический мониторинг для верификации диагноза с использованием системы GRASS-TELEFACTOR TWIN PSG (Comet, США) по стандартной методике. На основании результатов анкетирования и полисомнографического исследования женщины разделены на контрольные подгруппы (без сомнологической патологии) и основные подгруппы (с инсомнией и коморбидностью инсомнии с СОАС).

Вследствие выявленных у 63 женщин признаков, относящихся к критериям исключения (заместительная гормональная терапия, обострение хронических заболеваний, сахарный диабет, сомнологическая патология в анамнезе,

применение гипнотиков в течение последних 2 нед, «хирургическая менопауза», «вечерний» хронотип, работа по сменам), они были исключены, и дальнейшее исследование, включающее лабораторные методы, провели у 403 женщин (европеоиды, n=214; монголоиды, n=189).

Забор крови для исследования липидного профиля, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) осуществляли из локтевой вены в раннее утреннее время натощак. Параметры липидного обмена – общий холестерол (ОХС), холестерол в липопротеидах низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП), холестерол в липопротеидах высокой плотности (ХС ЛПВП), триацилглицеролы (ТГ) – определяли согласно рекомендациям В.С. Камышникова (2009 г.) на анализаторе BTS-330 (Испания) с использованием коммерческих наборов Bio Systems (Испания). Параметры системы «липопероксидация – антиоксиданты» – субстраты с сопряженными двойными связями (Дв.Св.), диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены – сопряженные триены (КД–СТ), активные продукты тиобарбитуровой кислоты (ТБК–АП), общая антиокислительная активность крови (АОА), восстановленный и окисленный глутатион (GSH, GSSG), активность супероксиддисмутазы (СОД), α -токоферол, ретинол – определяли согласно стандартным методикам на спектрофотометре Shimadzu RF-1650 (Япония) и спектрофлуориметре Shimadzu RF-1501 (Япония) с последующим расчетом коэффициента окислительного стресса (КОС) [16]. Концентрацию мелатонина определяли в слюне, собранной в зимнее время года 4 раза в сутки (6:00–7:00, 12:00–13:00, 18:00–19:00, 23:00–00:00) с использованием коммерческих наборов Buhlmann (Швейцария) на анализаторе «Микропланшетный ридер EL 808» (США).

Для молекулярно-генетического исследования использовали геномную ДНК, выделенную из венозной крови сорбентным методом при помощи набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ФБНУ «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Генотипирование полиморфного варианта *3111T/C* гена *Clock* (rs1801260) проводили коммерческим набором производства компании «ТестГен» (Россия) в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-прайм (ООО «ДНК-технология», Россия). *3111C*-аллель детектировали по каналу Hex (Vic), *3111T*-аллель – по каналу Fam.

Биологические образцы для определения мелатонина, параметров системы «ПОЛ–АОЗ», а также выделенная ДНК немедленно замораживались и хранились при температуре -20°C . Параметры липидного обмена определялись сразу после забора биологического материала.

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10 (США). Оценка различий количественных показателей между изучаемыми группами проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни с критическим уровнем значимости 0,05. В случае множественных парных сравнений применялась поправка Бонферрони с критическим уровнем значимости 0,017. W-критерий Вилкоксона использовали для оценки различий количественных показателей внутри изучаемых групп с критическим уровнем значимости 0,05. Качественные признаки сравнивали по критерию χ^2 . Для представления количественных данных использовали среднее,

Таблица 2. Циркадные ритмы мелатонина в группах, данные представлены в виде Me (Q1; Q3)
Table 2. Circadian rhythms of melatonin in groups, data are presented as Me (Q1; Q3)

Показатель (мелатонин), пг/мл	Перименопаузальный период		Постменопаузальный период		Критерии значимости различий
	контрольная группа	нарушения сна	контрольная группа	нарушения сна	
	(1)	(2)	(3)	(4)	
<i>Русская этническая группа</i>					
6:00–7:00	6,86 (1,48; 8,07)	9,96 (6,90; 14,70)	8,10 (1,82; 10,93)	7,54 (3,31; 12,57)	$p_{1-2}=0,01$
12:00–13:00	2,50 (1,49; 5,74)	2,10 (0,67; 3,14)	2,14 (0,99; 2,57)	2,21 (0,96; 3,91)	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,02$
18:00–19:00	4,92 (1,08; 5,43)	1,50 (0,40; 2,70)	1,19 (0,42; 1,94)	1,56 (0,77; 2,76)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}<0,001$
23:00–00:00	9,52 (6,40; 14,34)	7,40 (3,88; 9,41)	6,06 (3,73; 7,89)	6,62 (2,40; 8,77)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,01$
<i>Бурятская этническая группа</i>					
6:00–7:00	3,20 (2,50; 15,45)	3,50 (1,55; 6,24)	7,30 (2,60; 8,30)	3,70 (1,90; 8,30)	–
12:00–13:00	2,03 (1,32; 3,18)	0,90 (0,40; 1,60)	2,10 (1,50; 3,40)	0,80 (0,10; 1,40)	$p_{3-4}=0,01$
18:00–19:00	2,50 (1,65; 4,45)	1,30 (0,85; 2,81)	2,72 (1,81; 3,95)	1,65 (1,02; 2,94)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{3-4}=0,04$
23:00–00:00	8,47 (5,25; 14,45)	5,15 (2,40; 7,85)	8,10 (3,60; 15,30)	4,60 (1,40; 7,20)	$p_{1-2}=0,02$ $p_{3-4}=0,02$
Примечание: p – статистически значимые различия между группами, критерий Манна–Уитни. Note: p – statistically significant differences between groups, Mann – Whitney test.					

М (стандартное отклонение – SD), или медиану (Me): первый квартиль – Q1; третий квартиль – Q3; для качественных признаков – частоту событий (процент наблюдений). Величина отношения шансов с указанием 95% доверительного интервала использована для оценки ассоциации аллелей и генотипов с патологическим фенотипом.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам на этапе клинико-анамнестического обследования женщины разделены на группы, средний возраст и ИМТ которых представлены в табл. 1.

Проведенный в исследуемых группах частотный анализ аллелей и генотипов полиморфного маркера *3111T/C* гена *Clock* показал наибольшую частоту у представительниц русского этноса с нарушениями сна по сравнению с контролем гомозиготного *3111T/T*-генотипа (55,5% против 42,6% соответственно, $p=0,02$) и *3111T*-аллеля (0,74 против 0,61 соответственно, $p=0,01$). Величина отношения шансов развития инсомнии у пациенток русского этноса – носительниц *3111T*-аллеля составила 1,78 (95% доверительный интервал 1,16–2,75). У представительниц бурятского этноса не выявили статистически значимых различий по частоте аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма в зависимости от наличия сомнологической патологии.

Результаты исследования хронобиологических ритмов секреции мелатонина в исследуемых группах представлены в табл. 2. У пациенток русской этнической группы в перименопаузе максимальное значение мелатонина среди изучаемых временных точек отмечено в раннее утреннее время ($p=0,01$). Сравнительная оценка параметров основной и контрольной групп показала более низкие уровни гормона в дневные, вечерние и ночные часы и более высокий – в ранние утренние часы. В постменопаузальном периоде не выявили статистически значимой разницы по уровням мелатонина между основной и контрольной группами с наибольшим уровнем гормона в ранние утренние часы, а также ночью. По результатам сравнительного анализа в перименопаузальных группах бурятского этноса выявили снижение мелатонина в вечернее и ночное время при нарушениях сна. В постменопаузальном периоде содержание гормона ниже в дневные, вечерние и ночные часы.

В табл. 3 представлены результаты исследования липидного обмена и системы «ПОЛ–АОЗ» в исследуемых группах. Учитывая то, что гипоксия при СОАС может вызывать изменения свободнорадикального гомеостаза, пациентки с наличием данной патологии выделены в отдельные группы. Согласно полученным результатам дислипидемия выявлена при коморбидности инсомнии и СОАС. Для пациенток обеих этнических групп в перименопаузе харак-

терно повышение уровней ОХС и ХС ЛПНП, в постменопаузе – ОХС и ХС ЛПНП при снижении уровня антиатерогенных фракций ХС. Наравне с этим у пациенток русского этноса в постменопаузе отметили повышенное содержание ТГ и ХС ЛПОНП по сравнению с контролем.

В функционировании системы «липопероксидация – антиоксиданты» выявлены особенности в зависимости от фазы климактерия и этнической принадлежности. В перименопаузе у пациенток русского этноса с инсомнией выявили повышение уровня первичных (ДК) и промежуточных (КД–СТ) продуктов ПОЛ, а при коморбидности сомнологических патологий – только повышение уровня промежуточных продуктов липопероксидации. В постменопаузальном периоде инсомния сопровождается повышением субстратного обеспечения процессов ПОЛ, первичных и конечных ТБК–АП липопероксидации; при инсомнии и СОАС отмечены повышение уровня конечных продуктов ПОЛ и снижение общей АОА сыворотки крови. Инсомния у пациенток бурятского этноса в перименопаузальном периоде сопровождается повышением уровней субстратов, первичных и промежуточных продуктов ПОЛ со снижением уровней α -токоферола и активности СОД; при коморбидности инсомнии и СОАС выявили повышение субстратного обеспечения процессов липопероксидации и уровней первичных продуктов ПОЛ при снижении активности СОД. В постменопаузальном периоде для пациенток с нарушениями сна характерно повышение уровней конечных продуктов ПОЛ и GSH, а при коморбидности инсомнии и СОАС – также снижение уровня общей АОА сыворотки крови относительно значений контрольных групп.

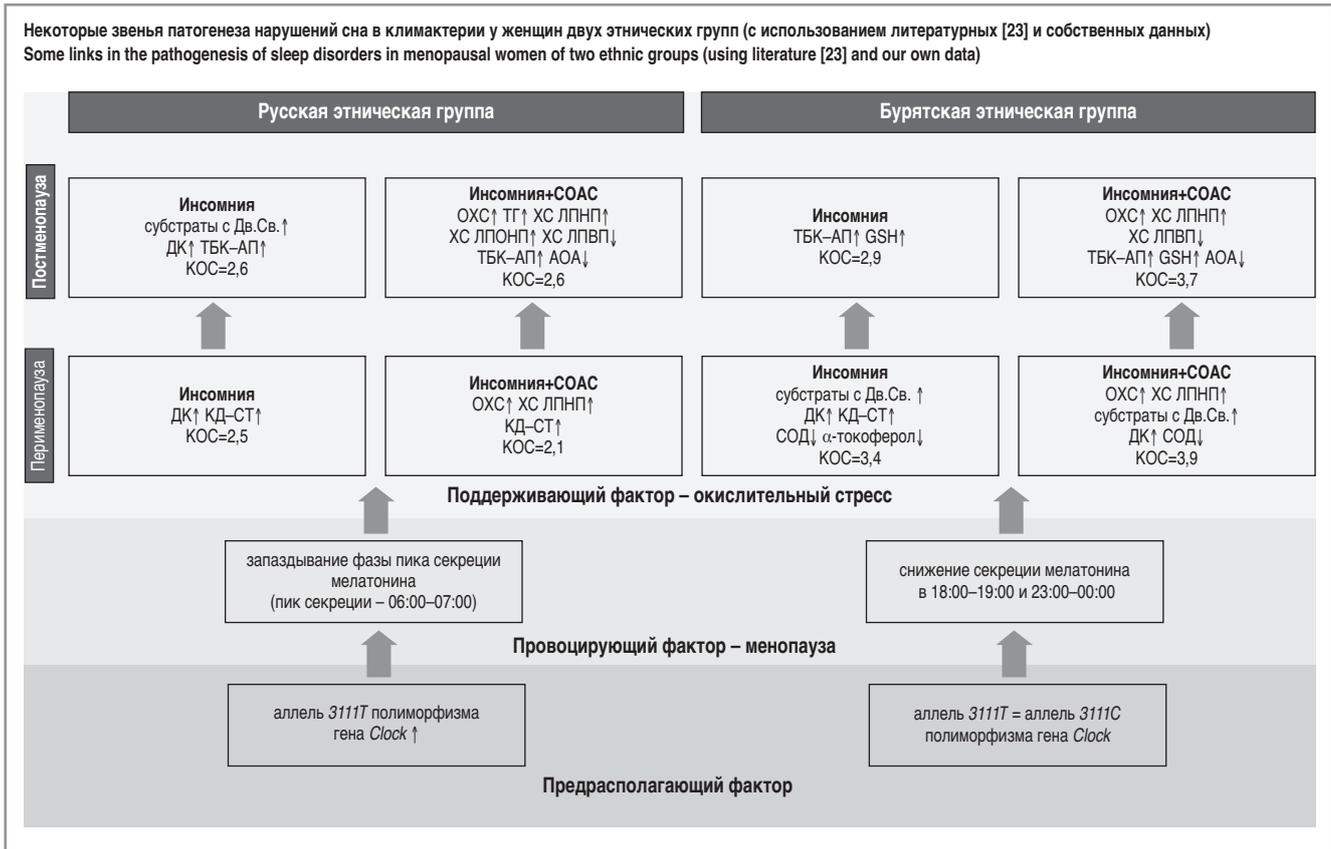
Климактерический период является неотъемлемой частью жизни женщины, однако в большинстве случаев формируется климактерический синдром, значительно снижая качество жизни, одним из его проявлений являются нарушения сна [17]. Фундаментальные исследования, направленные на изучение различных аспектов цикла «сон–бодрствование», позволили определить основные его регуляторы, в том числе гормон мелатонин, выработка которого снижается не только с возрастом, но и при инсомнических расстройствах [2]. Исследования по сравнительной оценке хронобиологических ритмов мелатонина среди разных этнических групп единичны, и результаты сравнения между представителями европеоидной и азиатской рас без наличия нарушений цикла «сон–бодрствование» демонстрируют более низкие значения гормона в последней группе [18]. Полученные в данном исследовании результаты демонстрируют смещение пика секреции мелатонина при нарушениях сна у женщин европеоидной расы на утренние часы, в то время как у представительниц монголоидной расы с инсомническими расстройствами наблюдается картина общего снижения уровня гормона. Выявлен-

Таблица 3. Параметры липидного обмена и системы «ПОЛ–АОЗ» в группах, данные представлены в виде Me (Q1; Q3) Table 3. Parameters of lipid metabolism and the "LPO-AOD" system in groups, data are presented as Me (Q1; Q3)							
Показатель	Перименопаузальный период			Постменопаузальный период			Критерии значимости различий
	контрольная группа (1)	инсомния (2)	инсомния + СОАС (3)	контрольная группа (4)	инсомния (5)	инсомния + СОАС (6)	
<i>Русская этническая группа</i>							
ОХС, ммоль/л	4,24 (3,80; 5,18)	4,05 (3,82; 5,09)	5,44 (4,46; 6,01)	5,08 (4,53; 6,04)	4,94 (4,21; 5,73)	6,19 (5,21; 7,38)	$p_{1-3}=0,01; p_{2-3}=0,008$ $p_{4-6}=0,01; p_{5-6}=0,002$
ТГ, ммоль/л	0,80 (0,49; 1,19)	0,88 (0,45; 1,18)	0,95 (0,79; 1,08)	1,03 (0,69; 1,30)	0,97 (0,63; 1,37)	1,59 (1,51; 1,78)	$p_{4-6}=0,01$ $p_{5-6}=0,008$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,33 (0,99; 1,50)	1,23 (1,00; 1,48)	1,23 (0,93; 1,33)	1,10 (0,98; 1,37)	1,16 (1,04; 1,37)	0,88 (0,80; 1,02)	$p_{4-6}=0,01$ $p_{5-6}=0,01$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,40 (2,07; 3,19)	2,62 (2,25; 3,51)	4,02 (2,81; 4,30)	3,58 (2,84; 4,35)	3,35 (2,55; 3,69)	4,55 (4,26; 5,42)	$p_{1-3}<0,001; p_{2-3}=0,002$ $p_{4-6}=0,01; p_{5-6}=0,009$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,33 (0,22; 0,54)	0,40 (0,20; 0,54)	0,43 (0,36; 0,49)	0,47 (0,31; 0,59)	0,44 (0,29; 0,62)	0,68 (0,54; 0,78)	$p_{4-6}=0,01$ $p_{5-6}=0,01$
Субстраты с Дв.Св., у.е.	1,82 (1,54; 2,22)	1,85 (1,26; 2,30)	1,63 (1,33; 2,14)	2,06 (1,72; 2,66)	2,68 (2,00; 3,48)	2,52 (1,88; 2,86)	$p_{4-5}=0,003$
ДК, мкмоль/л	1,14 (0,92; 1,40)	1,26 (0,70; 1,62)	0,88 (0,46; 1,44)	1,11 (0,66; 1,88)	1,80 (1,06; 2,18)	1,34 (0,66; 1,74)	$p_{1-2}=0,009$ $p_{2-3}<0,001; p_{4-5}<0,001$
КД–СТ, у.е.	0,26 (0,16; 0,30)	0,47 (0,34; 0,92)	0,48 (0,36; 0,65)	0,46 (0,34; 0,60)	0,52 (0,32; 0,70)	0,40 (0,24; 0,54)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001; p_{5-6}=0,01$
ТБК–АП, мкмоль/л	1,00 (0,67; 1,48)	1,25 (1,03; 1,67)	1,11 (0,84; 1,33)	0,87 (0,67; 1,12)	0,95 (0,87; 1,28)	0,92 (0,77; 1,61)	$p_{4-5}=0,009$ $p_{4-6}=0,01$
Общая АОА, у.е.	12,42 (10,42; 21,56)	14,70 (9,22; 18,97)	14,63 (13,48; 15,18)	12,26 (9,94; 17,65)	14,89 (9,82; 21,50)	11,07 (7,07; 13,76)	$p_{4-6}=0,01$ $p_{5-6}=0,001$
СОД, у.е.	1,68 (1,62; 1,76)	1,73 (1,69; 1,75)	1,72 (1,64; 1,79)	1,62 (1,59; 1,74)	1,70 (1,65; 1,84)	1,71 (1,60; 1,82)	–
GSH, ммоль/л	2,61 (2,36; 3,16)	2,59 (2,21; 2,81)	2,69 (2,50; 2,89)	2,37 (2,22; 2,56)	2,40 (2,17; 2,96)	2,54 (2,09; 2,72)	–
GSSG, ммоль/л	2,11 (1,64; 2,62)	1,81 (1,56; 2,14)	1,77 (1,33; 2,36)	1,84 (1,64; 2,02)	1,86 (1,53; 2,21)	1,74 (1,60; 2,14)	–
α-Токоферол, мкмоль/л	9,01 (6,46; 9,95)	7,51 (5,70; 9,43)	8,26 (5,88; 10,64)	5,94 (5,32; 7,33)	5,82 (5,07; 7,70)	6,81 (5,51; 7,04)	–
Ретинол, мкмоль/л	0,67 (0,61; 0,86)	0,81 (0,53; 0,93)	0,60 (0,52; 0,79)	0,63 (0,49; 0,77)	0,59 (0,47; 0,84)	0,73 (0,55; 0,79)	–
<i>Бурятская этническая группа</i>							
ОХС, ммоль/л	4,28 (3,85; 5,32)	4,93 (4,58; 5,13)	5,35 (4,58; 6,12)	5,29 (4,83; 5,77)	5,07 (4,26; 5,32)	5,83 (5,41; 7,22)	$p_{1-2}=0,002; p_{1-3}<0,001$ $p_{4-6}=0,01; p_{5-6}=0,007$
ТГ, ммоль/л	1,06 (0,96; 1,36)	0,96 (0,84; 1,13)	1,17 (1,01; 1,45)	1,17 (1,02; 1,36)	1,07 (0,88; 1,41)	1,13 (1,01; 1,42)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,08 (1,02; 1,22)	1,12 (1,00; 1,35)	1,25 (1,14; 1,27)	1,30 (1,13; 1,40)	1,16 (1,08; 1,37)	1,01 (0,99; 1,15)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,01; p_{4-6}=0,002$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,76 (2,09; 3,48)	3,34 (2,75; 3,58)	3,42 (2,92; 3,67)	3,51 (3,15; 3,83)	3,33 (2,67; 3,57)	4,38 (4,08; 5,22)	$p_{1-2}=0,006$ $p_{4-6}=0,001; p_{5-6}<0,001$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,48 (0,44; 0,62)	0,44 (0,38; 0,51)	0,53 (0,46; 0,66)	0,54 (0,46; 0,62)	0,49 (0,40; 0,64)	0,47 (0,39; 0,61)	–
Субстраты с Дв.Св., у.е.	1,74 (1,30; 2,06)	1,88 (1,62; 2,58)	1,88 (1,66; 2,50)	1,86 (1,68; 2,46)	2,08 (1,86; 2,74)	2,18 (1,82; 2,86)	$p_{1-2}=0,006$ $p_{1-3}=0,001$
ДК, мкмоль/л	0,92 (0,70; 1,04)	0,88 (0,62; 1,66)	1,18 (0,78; 1,96)	1,08 (0,94; 1,72)	1,56 (0,98; 1,90)	1,38 (1,08; 1,80)	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,005; p_{2-3}=0,001$
КД–СТ, у.е.	0,30 (0,14; 0,48)	0,34 (0,20; 0,38)	0,28 (0,20; 0,42)	0,48 (0,32; 0,54)	0,28 (0,20; 0,42)	0,37 (0,26; 0,46)	$p_{1-2}=0,01$
ТБК–АП, мкмоль/л	0,51 (0,35; 0,77)	0,50 (0,31; 0,82)	0,51 (0,39; 0,93)	0,51 (0,39; 1,03)	1,06 (0,45; 1,57)	0,77 (0,48; 1,19)	$p_{4-5}=0,002$ $p_{4-6}<0,001$
Общая АОА, у.е.	15,92 (10,59; 18,97)	11,27 (10,00; 15,59)	15,66 (11,75; 19,26)	13,98 (12,20; 17,88)	16,10 (12,11; 17,57)	12,14 (7,35; 16,93)	$p_{4-6}=0,01$ $p_{5-6}=0,01$
СОД, у.е.	1,87 (1,77; 1,92)	1,71 (1,61; 1,76)	1,70 (1,66; 1,77)	1,79 (1,75; 1,93)	1,64 (1,58; 1,90)	1,68 (1,55; 1,84)	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,01$
GSH, ммоль/л	1,97 (1,68; 2,21)	1,86 (1,73; 2,16)	2,14 (1,62; 2,43)	1,98 (1,72; 2,39)	2,45 (2,24; 2,77)	2,39 (2,21; 2,72)	$p_{4-5}=0,003$ $p_{4-6}=0,009$
GSSG, ммоль/л	2,01 (1,74; 2,23)	1,89 (1,66; 2,06)	1,89 (1,72; 2,23)	1,95 (1,85; 2,10)	1,89 (1,77; 2,05)	1,91 (1,67; 2,13)	–
α-Токоферол, мкмоль/л	5,98 (5,51; 7,95)	5,56 (3,88; 6,69)	5,45 (4,35; 6,21)	6,23 (4,73; 7,32)	5,85 (4,57; 6,67)	5,57 (4,83; 6,36)	$p_{1-2}=0,01$
Ретинол, мкмоль/л	0,42 (0,38; 0,58)	0,45 (0,40; 0,50)	0,53 (0,43; 0,70)	0,49 (0,35; 0,54)	0,47 (0,37; 0,60)	0,45 (0,33; 0,59)	–

Примечание: p – статистически значимые различия при сравнении 3 групп (в перименопаузе; в постменопаузе), критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.
Note: p – statistically significant differences when comparing 3 groups (perimenopausal; postmenopausal), Mann-Whitney test corrected with Bonferroni.

ная этноспецифичность хронобиологических ритмов мелатонина может быть обусловлена генетическими факторами. Имеющиеся литературные данные позволили нам предположить в качестве генетического маркера нарушений сна полиморфизм 3111T/C гена Clock в связи с имеющимися межэтническими различиями по частоте генотипов и аллелей и разнонаправленными данными об его ассоциации с циклом «сон–бодрствование» [7, 8, 10]. Полу-

ченные результаты подтвердили этноспецифичность ассоциации данного полиморфизма и инсомнических нарушений с определением аллеля 3111T гена Clock как рисковогия для формирования инсомнии у представительниц европеоидной расы. Следует отметить, что минорный аллель в данном случае может рассматриваться как выполняющий защитную функцию в отношении нарушений цикла «сон–бодрствование». В настоящее время его защитная роль



продемонстрирована в формировании депрессии [9] и метаболического синдрома [19], коморбидность которых с инсомническими расстройствами отмечается в исследованиях последних лет [20, 21].

Функционирование системы «ПОЛ–АОЗ» также обладает этноспецифичностью, что продемонстрировано результатами многочисленных исследований как в выборке здоровых людей, так и при различных патологиях, среди которых эссенциальная артериальная гипертензия, сахарный диабет 1-го типа, осложненная беременность, бесплодие, позволяя исследователям рекомендовать персонализированный подход к назначению антиоксидантной терапии при проведении коррекционных мероприятий [22]. По результатам данного исследования можно говорить о более интенсивных процессах липопероксидации при нарушениях сна у пациенток бурятской этнической группы, о чем свидетельствует аккумуляция как субстратов, так и продуктов ПОЛ со снижением активности одного из основных ферментов системы «АОЗ–СОД». Наравне с этим, учитывая антиоксидантные свойства мелатонина, превосходящие таковые у витамина E и глутатиона [2], можно предположить, что более выраженный окислительный стресс у пациенток данной этнической группы обусловлен общим снижением уровня мелатонина, в то время как у представительниц русского этноса отмечено смещение ритмов гормона.

Базовой моделью патогенеза инсомнии в настоящее время принято рассматривать модель «Трех П», предложенную в 1987 г. А. Spielman. Согласно данной модели факторы, участвующие в формировании инсомнических расстройств, делятся на предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие [23]. Полученные в данном исследовании результаты позволили составить на основе модели «Трех П» концептуальную схему изменения метаболических показателей у женщин 2 этнических групп с сомнологической патологией в разных фазах климактерии (см. рисунок). Предрасполагающим фактором в формировании инсомнии у женщин европеоидной расы является носительство «дикого» аллеля полиморфного маркера 3111T/C гена Clock. Наступление климактерического периода, пред-

ставляющего собой стресс для женского организма вследствие возрастных гормонально-метаболических изменений, рассматривается как провоцирующий фактор. Поддерживающим фактором выступает окислительный стресс, участвующий в патогенезе многих патологических состояний [22], что приводит к усилению тяжести климактерического синдрома. Результаты, полученные в данном фундаментальном исследовании, являются основой новых перспективных направлений персонализированной коррекции нарушений сна и метаболических изменений, их сопровождающих. Для женщин европеоидной расы – носительниц 3111T аллеля гена Clock в целях сдвига и нормализации циркадных ритмов секреции мелатонина рекомендовано в вечернее время суток применение препаратов мелатонина с одновременным назначением светотерапии в раннее утреннее время. Пациентки монголоидной расы нуждаются в препаратах мелатонина для общего повышения его уровня в организме. Наравне с этим для коррекции окислительного стресса требуется персонализированное назначение антиоксидантной терапии, а пациенткам с коморбидностью инсомнических расстройств и СОАС вне зависимости от этнической принадлежности обязательна специфическая терапия, целью которой является устранение нарушений дыхания во время сна.

Заключение

В настоящее время при проведении лечебных мероприятий по поводу нарушений сна не учитывается такой фактор, как этническая принадлежность, хотя зависимость сомнологической патологии от данного фактора уже не вызывает сомнений. Представленные результаты этноспецифичности хронобиологических ритмов секреции мелатонина, течения процессов липопероксидации при нарушениях сна у женщин в климактерическом периоде могут служить обоснованием для персонализированного выбора лечебной тактики. Предложенные направления медицинских технологий коррекции нарушений сна, а также метаболических изменений, их сопровождающих, представляются перспективными, и для оценки их эффективности необходимо проведение дополнительных исследований.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Иркутск.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Xu Q, Lang CP. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2014; 21 (12): 1301–18. DOI: 10.1097/GME.0000000000000240
- Xie Z, Chen F, Li WA et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res* 2017; 39 (6): 559–65. DOI: 10.1080/01616412.2017.1315864
- Gulec M, Ozkol H, Selvi Y et al. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 37 (2): 247–51. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.02.011
- Liang B, Li Y-H, Kong H. Serum paraoxonase, arylesterase activities and oxidative status in patients with insomnia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (1): 2517–22.
- Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—revisited—the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev* 2015; 20: 27–45. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.07.003
- Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z et al. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Gene* 2017; 26 (R2): R128–38. DOI: 10.1093/hmg/ddx240
- Choub A, Mancuso M, Coppede F et al. Clock T3111C and Per2 C111G SNPs do not influence circadian rhythmicity in healthy Italian population. *Neurol Sci* 2011; 32: 89–93. DOI: 10.1007/s10072-010-0415-1
- Benedetti F, Dallaspezia S, Fulgosi MC. Actimetric evidence that Clock 3111T/C SNP influence sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 631–5.
- Voinescu B, Thome J, Orasan R. The rs1801260 CLOCK polymorphism, links to depression, insomnia and diurnal preference—preliminary findings from a Romanian sample. *HVM Bioflux* 2009; 1 (2): 67–73.
- Antupa N, Mandelli L, Nearchou FA et al. The 3111T/C polymorphism interacts with stressful life events to influence patterns of sleep in females. *Chronobiol Int* 2012; 29 (7): 891–7. DOI: 10.3109/07420528.2012.699380
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренина С.В. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации. М.: НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, 2016.
- [Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V. et al. Menopause and climacteric state in women. Clinical guidelines. Moscow: Kulakov NMITs AGP, 2016 (In Russian).]
- Johns MW. New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540–5.
- Savard J, Simard S, Morin C. Insomnia. In: *Formulation and treatment in clinical health psychology*. Ed. A. Nikcevic, A. Kuczmierczyk, M. Bruch. London: Routledge. 2006; p. 61–86.
- Zavada A, Gordijn MC, Beersma DG et al. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Ostberg's Morningness-Eveningness Score. *Chronobiol Int* 2005; 22 (2): 267–78.
- Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2016; 2: 41–51.
- [Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M. et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2016; 2: 41–51 (In Russian).]
- Kolesnikova LI, Semyonova NV, Grebenkina LA et al. Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bull Exp Biol Med* 2014; 157 (6): 715–7. DOI: 10.1007/s10517-014-2649-z
- Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М., 2019.
- [Gynecology. National leadership. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova et al. Moscow, 2019 (In Russian).]
- Higuchi S, Motohashi Y, Ishibashi K, Maeda T. Influence of eye colors of Caucasians and Asians on suppression of melatonin secretion by light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292 (6): R2352–6. DOI: 10.1152/ajpregu.00355.2006
- Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 (4): 658–62. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803778
- Caruso D, Masci I, Cipollone G, Palagini L. Insomnia and depressive symptoms during the menopausal transition: theoretical and therapeutic implications of a self-reinforcing feedback loop. *Maturitas* 2019; 123: 78–81. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.02.007
- Wang Y, Jiang T, Wang X et al. Association between Insomnia and Metabolic Syndrome in a Chinese Han Population: A Cross-sectional Study. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 10893. DOI: 10.1038/s41598-017-11431-6
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюл. сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 16–29.
- [Kolesnikova LI, Darenkaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiologist's view. *Bulleten' sibirskoj mediciny*. 2017; 16 (4): 16–29 (In Russian).] DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
- Spielman A, Caruso L, Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1987; 10: 541–53.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Семёнова Наталья Викторовна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: natkor_84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6512-1335

Мадаева Ирина Михайловна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. сомнологии и нейрофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: nightchild@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3423-7260

Колесникова Любовь Ильинична – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru; ORCID: 0000-0003-3354-2992

Natalia V. Semenova – D. Sci. (Biol.), Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems. E-mail: natkor_84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6512-1335

Irina M. Madaeva – D. Sci. (Med.), Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. E-mail: nightchild@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3423-7260

Iyubov I. Kolesnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems. E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru; ORCID: 0000-0003-3354-2992

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Кровотечение из половых путей на фоне менопаузальной гормональной терапии. Всегда ли это рак эндометрия? Как выбрать правильную тактику обследования и ведения пациентов?

А.Э. Протасова^{✉1-3}, И.А. Солнцева², Е.Н. Вандеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

✉protasova1966@yandex.ru

Аннотация

В статье представлен обзор возможных причин кровотечения из половых путей в постменопаузе. Описан правильный подход к пациенткам с аномальными маточными кровотечениями на фоне менопаузальной гормональной терапии. Произведен современный анализ данных о диагностике и лечении постменопаузального вагинального кровотечения на фоне менопаузальной гормональной терапии. Показаны современные возможности диагностики и лечения патологии эндометрия.

Ключевые слова: менопауза, менопаузальная гормональная терапия, кровотечение из половых путей, рак эндометрия, гистероскопия, биопсия эндометрия, сонография.

Для цитирования: Протасова А.Э., Солнцева И.А., Вандеева Е.Н. Кровотечение из половых путей на фоне менопаузальной гормональной терапии. Всегда ли это рак эндометрия? Как выбрать правильную тактику обследования и ведения пациентов? Гинекология. 2020; 22 (5): 37–43. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200419

Review

Vaginal bleeding during menopause hormone therapy. Is it always endometrial cancer? How to choose the appropriate tactics for examination and management of patients?

Anna E. Protasova^{✉1-3}, Irina A. Solntseva², Ekaterina N. Vandeeva¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

✉protasova1966@yandex.ru

Abstract

The article provides an overview of the possible causes of bleeding from the genital tract in peri- and postmenopausal women. The correct approach to patients with abnormal uterine bleeding during menopausal hormone therapy is described. A modern analysis of data on the diagnosis and treatment of postmenopausal vaginal bleeding against the background of menopausal hormone therapy was carried out. The modern possibilities of endometrial diagnostics and treatment are shown.

Key words: menopause, menopausal hormone therapy, genital tract bleeding, endometrial cancer, hysteroscopy, endometrial biopsy, sonography.

For citation: Protasova A.E., Solntseva I.A., Vandeeva E.N. Vaginal bleeding during menopause hormone therapy. Is it always endometrial cancer? How to choose the appropriate tactics for examination and management of patients? Gynecology. 2020; 22 (5): 37–43. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200419

Результаты исследований групп женщин геронтологического возраста показывают, что в XXI в. продолжительность жизни женщин достигла 117 лет и есть основания полагать, что она будет расти к 120 годам [1].

В России число женщин в пери- и постменопаузе составляет более 21 млн. Это диктует необходимость действий, направленных на сохранение их здоровья и качества жизни.

Менопауза – это физиологическое состояние, при котором на фоне возрастных изменений доминируют инволютивные процессы в репродуктивной системе. Менопауза характеризуется прекращением менструаций и клинически диагностируется после 12 мес полной аменореи. Средний возраст наступления менопаузы в западных странах составляет 51,4 года [2].

Хирургическая менопауза возникает после удаления яичников до возраста естественной менопаузы, медикаментозная менопауза – у женщин, принимающих лекарственные

препараты, подавляющие функцию яичников, употребляющих алкоголь [3], курящих [4], в том числе пассивно [5]; воздействие пестицидов [6] и выполнение работ в ночную смену [7] также может ускорить наступление менопаузы.

Постменопауза характеризуется повышением уровня фолликулостимулирующего гормона и снижением уровня эстрогенов и прогестерона, что приводит к прогрессирующей атрофии репродуктивных органов [8].

Физиологический процесс старения также происходит на уровне эндометрия. Без циклических гормональных воздействий менструального цикла эндометрий во время менопаузы становится атрофическим.

Частота климактерических симптомов у женщин в постменопаузе составляет от 40 до 60%. Приливы и другие вазомоторные симптомы являются начальными признаками климактерического синдрома, а к более поздним предсказуемым осложнениям относятся остеопороз, атрофия вла-

галища и повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [9].

Своевременно назначенная менопаузальная гормональная терапия (МГТ) с учетом возраста, продолжительности менопаузы, данных личного и семейного анамнеза позволяет уменьшить частоту и интенсивность менопаузальных симптомов, улучшить качество жизни, снизить смертность женщин на 30–51%. МГТ оказывает также профилактическое влияние на такие болезни пожилых людей, как остеопороз и переломы костей, сердечно-сосудистые заболевания, старческая деменция, сахарный диабет 2-го типа и другие метаболические нарушения [10].

Доказано, что на фоне МГТ более высок риск аномальных маточных кровотечений без увеличения риска развития рака эндометрия (РЭ) [11, 12].

МГТ может модифицировать эндометрий, толщина которого под воздействием гормонов увеличивается, и возникает постменопаузальное кровотечение (ПМК) [13].

С другой стороны, кровотечение из половых путей неясного генеза является одним из основных противопоказаний для назначения МГТ.

Поэтому важен правильный подход к пациенткам с аномальным маточным кровотечением в постменопаузе на фоне МГТ с целью своевременной и полноценной диагностики причины кровотечения и безопасного сохранения «золотого стандарта» терапии климактерического синдрома – комбинированной МГТ.

Согласно Международной классификации болезней (МКБ) 10 и 11-го пересмотра ПМК являются заболеванием и кодируются N95.0 по МКБ-10 и GA30.1 по МКБ-11.

Постменопаузальное маточное кровотечение – это кровотечение из половых путей, начинающееся через 1 год или более после менопаузы. Для ПМК характерны следующие признаки: оно может происходить из любой части репродуктивного тракта, включая матку, шейку матки, влагалище, вульву, и иметь различную степень интенсивности. Основными этиопатогенетическими причинами развития ПМК являются: инфекция, атрофия, опухоли (доброкачественные или злокачественные), полипы, прием МГТ.

Для определения причин ПМК необходимо использовать современные методы диагностики состояния эндометрия и общепринятый алгоритм тактики ведения больных.

Для врача-клинициста остается открытым ряд практических вопросов как по объему обследования, так и аргументации выбора последующей тактики лечения:

- Есть ли разница в обследовании пациенток с ПМК на фоне МГТ или без МГТ?
- Есть ли ультразвуковые или магнитно-резонансные критерии состояния эндометрия на фоне МГТ или они не отличаются от популяционной группы?

В обзоре мы представим последние российские и европейские рекомендации ведения пациенток с ПМК на фоне МГТ.

В период менопаузы РЭ – симптомное заболевание, основным проявлением которого является кровотечение из половых путей. До 85% случаев РЭ диагностируется на I–II стадиях заболевания и имеет высокие показатели выживаемости. Для своевременного обращения пациенток для диагностики РЭ необходимо информирование женщин о риске и симптомах заболевания. К сожалению, нет данных о скрининговых программах РЭ для популяции, а ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза не снижает показатели смертности и не признано методом эффективного скрининга РЭ. Доказано, что скрининг бессимптомного процесса приводит к ненужным биопсиям эндометрия и ложноположительным результатам. При проведении инвазивного обследования полости матки с морфологической верификацией состояния эндометрия возможны предсказуемые осложнения, такие как боль, кровотечение, присоединение инфекции и перфорация матки.

Согласно мнению экспертов Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO), не рекомендуется регулярное обследование бессимптомных женщин даже с такими значимыми факторами риска развития РЭ, как ожи-

рение, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет, бесплодие и поздняя менопауза [14].

Многие десятилетия фракционированный cureтаж цервикального канала и полости матки являлся основной и единственной диагностической процедурой у такой группы пациенток; однако более новые методы исследования доказали свою надежность и должны использоваться в клинической практике акушеров-гинекологов и онкологов.

До сих пор нет единого мнения об идеальном алгоритме диагностического поиска у пациенток с ПМК. Цель литературного обзора – представить современный анализ данных о диагностике и лечении постменопаузального вагинального кровотечения у женщин.

ПМК – распространенная гинекологическая жалоба [15, 16]. Распространенность ПМК в период менопаузы уменьшается со временем: сразу после менопаузы ПМК встречается у 400/1 и у 42/1 тыс. женщин/год через 3 года после менопаузы [15], а вероятность РЭ, наоборот, увеличивается с количеством лет менопаузы. Экстрагенитальные причины ПМК могут быть связаны с патологией мочеиспускательного канала, мочевого пузыря и прямой кишки [17].

Основными вопросами, ответы на которые необходимо знать для выяснения причин кровотечения, являются следующие:

1. Когда началось кровотечение и каково количество его эпизодов?
2. Есть ли провоцирующие факторы, такие как половой акт?
3. Страдает ли пациентка сопутствующими симптомами (лихорадка, боль и дизурические явления или нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника)?
4. Применяет ли она гормональную терапию, антикоагулянты, тамоксифен и др.?

Наиболее частыми причинами ПМК являются атрофия слизистой нижних половых путей и полипы эндометрия; однако у 1–14%, а по ряду исследований – у 24% пациенток с ПМК может быть выявлен РЭ или морфологическая форма предрака – атипичная гиперплазия эндометрия [18].

Значимые факторы риска развития РЭ: отсутствие родов в анамнезе, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, монотерапия эстрогенами, применение селективных модуляторов рецепторов эстрогена [19, 20] и синдром Линча [21].

Повышенный риск развития РЭ у пациенток с ПМК требует немедленной гинекологической оценки [15, 22, 23].

Поиск причины ПМК должен начинаться со сбора полного анамнеза, в том числе наследственного. Необходимо первоначально подтвердить факт менопаузы, расспросить о симптомах со стороны мочевыделительной системы, уточнить наличие примеси крови или слизи в стуле или болезненного акта дефекации, требующих исключения заболевания желудочно-кишечного тракта, оценить наличие основных факторов риска развития РЭ.

Как бы банально это ни звучало, для начала диагностического поиска причин ПМК необходимо провести стандартное гинекологическое обследование и исключить заболевания шейки матки, влагалища, вульвы, уретры и заднего прохода, в том числе опухолевого характера, разрывы кожи или наличие инородных тел. Необходимы цитологическое исследование мазка из шейки матки и биопсия любого видимого макроскопического очага наружных половых органов, бимануальное обследование с оценкой размера матки, ее подвижности; важно определить наличие признаков патологических изменений придатков и болезненность при смещении шейки матки. По показаниям выполняется исследование вагинального мазка при подозрении на инфекцию, передаваемую половым путем. Общий объективный осмотр проводится для выявления признаков системного заболевания.

Трансвагинальное (ТВ) УЗИ разумно применять в качестве инициального метода обследования пациенток с постменопаузальным маточным кровотечением.

Единого общепринятого мнения относительно порогового значения нормальной толщины эндометрия у женщин в постменопаузе до сих пор не существует. Консенсус

Рис. 1. Пациентка Э., 61 г. ПМК. Толщина эндометрия – 7,1 мм. РЭ (собственные данные).

Fig. 1. Patient E., 61, postmenopausal bleeding (PMB). Endometrial thickness is 7.1 mm. Endometrial cancer – EC (own data).



Рис. 2. Пациентка А., 64 года, постменопауза 20 лет. ПМК. Толщина эндометрия – 19 мм. РЭ (собственные данные).

Fig. 2. Patient A., 64 years old, postmenopausal for 20 years. PMB. Endometrial thickness is 19 mm. EC (own data).

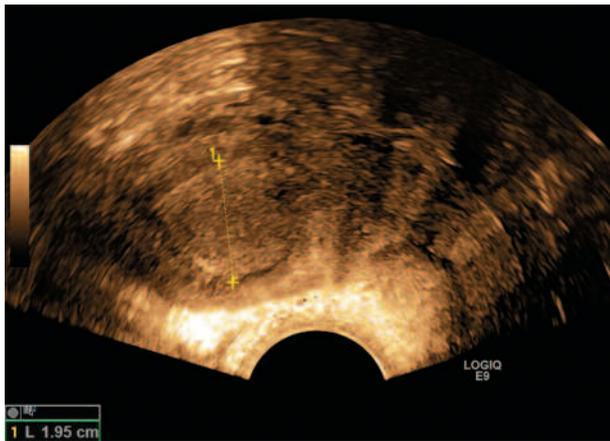


Рис. 3. Пациентка М., 60 лет, постменопауза 10 лет. Эпизод кровавистых выделений из половых путей. При ТВ УЗИ эндометрий визуализируется нечетливо, при соногистерографии – полип эндометрия (собственные данные).

Fig. 3. Patient M., 60 years old, postmenopausal for 10 years. Episode of vaginal spotting. On transvaginal ultrasound, the endometrium is visualized indistinctly, on sonohysterography – an endometrial polyp (own data).



Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Европейского общества лучевой терапии и онкологии (ESTRO) и Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO) постановил, что у женщин в постменопаузе толщина эндометрия до 11 мм при отсутствии кровянистых выделений из половых путей считается допустимой и не требует дополнительного обследования. Риск развития РЭ при толщине эндометрия более 11 мм составляет 7%, а при толщине менее 11 мм – 0,002% [14, 24–26].

У пациенток с ПМК толщина эндометрия ≤ 4 мм имеет отрицательное прогностическое значение в отношении РЭ более 99% и обеспечивает чувствительность 94,8 (95% доверительный интервал – ДИ 86,1–98,2) и специфичность 46,7 (95% ДИ 38,3–55,2). Использование порогового значения толщины эндометрия 5 мм снижает чувствительность выявления РЭ до 90,3 (95% ДИ 80,0–95,5) и повышает специфичность до 54,0 (95% ДИ 46,7–61,2) [27, 28].

Исследование А. Timmermans и соавт. показало максимальную чувствительность (98%) в выявлении РЭ при использовании порогового значения толщины эндометрия 3 мм [29].

Многие исследования подтверждают данные А. Timmermans и соавт. В частности, исследование А. Wong и соавт. с участием женщин с ПМК показало, что пороговое значение толщины эндометрия 3 мм имеет чувствительность 97% и специфичность 45,3%; значение 4 мм имеет чувствительность 94,1% и специфичность 66,8%, а значение 5 мм имеет чувствительность 93,5% и специфичность 74% для выявления РЭ (рис. 1, 2) [30].

В некоторых случаях у пациенток в постменопаузе с кровотечением не удается визуализировать эндометрий. Такие сопутствующие патологии матки, как лейомиома, аденомиоз или операция на матке в анамнезе, затрудняют получение четкого изображения эндометрия [31]. Однако в таких ситуациях всегда должен проводиться альтернативный метод диагностики, в частности соногистерография.

Соногистерография проводится путем введения физиологического раствора в полость матки, что позволяет лучше оценить состояние полости и выявить внутриполостные образования. Чувствительность соногистерографии для выявления патологии эндометрия у пациенток с ПМК составляет 86,5% (95% ДИ 63,6–100%), специфичность – 91,1% (95% ДИ 63,2–100%); рис. 3 [32].

Данные систематических обзоров по оценке диагностической точности соногистерографии у пациенток с маточным кровотечением определяют ее чувствительность (95%) и специфичность (88%).

Частой причиной ПМК являются полипы эндометрия. Полипы относятся к доброкачественным новообразованиям, однако встречаемость злокачественных опухолей в полипах колеблется от 1,5 до 12,9% [33]. У пациенток с ПМК риск гиперплазии эндометрия и рака в полипах в 4,4 раза выше, чем у бессимптомных женщин. Таким образом, распространенность РЭ в полипах является высокой в группе пациенток с ПМК и составляет 4,93%, поэтому в этой группе рекомендуется удаление всех полипов, а выжидательная тактика не является оптимальной [34, 35].

Использование трехмерного (3D) УЗИ для оценки состояния пациентки с ПМК не демонстрирует большей специфичности метода. Результаты исследования G. Opolskiene и соавт. показали, что толщина, объем эндометрия и показатели кровотока значительно больше у пациенток со злокачественными новообразованиями эндометрия по сравнению с пациентками с доброкачественными новообразованиями. Однако диагностическая эффективность для дифференциальной диагностики доброкачественного и злокачественного новообразования эндометрия при 3D-УЗИ по толщине эндометрия не превосходила таковую при 2D-УЗИ, а 3D-энергетическая доплерография мало что меняла по измерениям толщины или объема эндометрия [36].

В настоящее время следует учитывать ограничения УЗИ, при котором не всегда возможно получить надежные признаки измерения слизистой оболочки эндометрия [37]. Наличие патологии матки, такой как миома, аденомиоз или

операция на матке в анамнезе, может усложнить получение надежного измерения эндометрия [27]. Невозможность адекватной оценки эндометрия при УЗИ всегда должна сопровождаться альтернативным методом оценки [38].

При обследовании пациенток с ПМК раздельное диагностическое выскабливание традиционно являлось методом выбора. Тем не менее еще в 1975 г. исследователи доказали, что при использовании данной слепой диагностической методики более 50% полости эндометрия оставалось необследованным [39]. Впоследствии стали доступны изделия для забора образцов эндометрия в амбулаторных условиях. Метаанализ, в котором оцениваются имеющиеся на рынке изделия для отбора проб эндометрия, показал, что частота выявления РЭ у женщины в постменопаузе составляет 97,1% при использовании изделия Vabra и 99,6% – при использовании изделия Pipelle [40]. Вскоре после этого M. Rodriguez и соавт. доказали, что они в среднем позволяют получать образцы только с 4% полости [41]. Если патология занимает менее 50% полости матки (очаговая патология), при использовании слепой биопсии диагноз часто пропускается.

Аспирационная биопсия эндометрия с использованием шприца-аспиратора Ipras MVA Plus™ и канюли Ipras EasyGrip® является высокоинформативным, безболезненным, не требующим расширения цервикального канала методом морфологической диагностики эндометрия. Созданием в полости матки отрицательного давления (до 0,8–1 атм) достигается полное опорожнение полости матки в достаточном объеме для цитологического, иммуноцитохимического, гистологического и иммуногистохимического исследования.

Использование метода жидкостной цитологии для исследования эндометрия позволяет в 1,5 раза повысить чувствительность стандартного цитологического метода и выполнить иммуноцитохимическое исследование с определением супрессорного гена PTEN, рецепторов стероидных гормонов (эстрогена и прогестерона), антигена Ki-67 – маркера пролиферации, CD-138, p53 – опухолевого гена-супрессора и других маркеров. Чувствительность такой методики достигает 95%, а корреляция с результатом гистологического исследования – 99%.

Согласно рекомендациям Международной федерации акушеров-гинекологов (2018 г.), морфологический анализ состояния эндометрия показан только при сочетании факторов риска наличия предраковых или злокачественных изменений: это возраст старше 45 лет, ожирение, генетический синдром Линча, повышающий риск развития РЭ до 60% среди женщин 48–50 лет, случаи повторных кровотечений или неадекватных цитологических или гистологических проб [42].

Слепая биопсия является диагностической «только» при выявлении заболевания. При отсутствии цитологических признаков патологии эндометрия важно проводить дальнейшее ультразвуковое мониторирование и по показаниям выполнять гистероскопию [27].

F. Loffer утверждает, что «настало время применения гистероскопии в качестве стандарта для исключения злокачественных опухолей эндометрия» [43]. Принято считать, что гистероскопия лучше слепой биопсии эндометрия [44], диагностического юретажа [45] и УЗИ [46] для обнаружения структурной внутриматочной патологии. Гистероскопия также хорошо переносится пациентками. Исследование, в котором изучались предпочтения пациенток с ПМК, показало, что 95% предпочитают гистероскопию, а не ультразвук, особенно в связи с дополнительным преимуществом немедленного лечения доброкачественных новообразований [47].

Диагностическая гистероскопия с биопсией эндометрия под непосредственным контролем визуализации рекомендуется при любом из следующих состояний:

- эндометрий недостаточно визуализируется при УЗИ;
- устойчивое (повторяющееся) влагалищное кровотечение;
- подозрение на структурную или очаговую патологию;

- недостаточный или неинформативный образец, полученный с помощью слепой диагностики.

Гистероскопия должна рассматриваться в качестве дополнительного метода диагностики для пациенток с ПМК.

Офисная гистероскопия выполняется в амбулаторных условиях, без вагинального зеркала или расширения цервикального канала, с «тактикой неприкосновенности», является безболезненной, безопасной манипуляцией и альтернативой традиционному гистероскопическому подходу [48].

Не существует единого мнения относительно идеального подхода к диагностике пациентки с ПМК.

Во многих руководствах рекомендуется использовать ТВ УЗИ в качестве первого этапа диагностического исследования.

T. Clark и соавт. в качестве экономически эффективной стратегии предложили стратегию использования ТВ УЗИ с пределом отсечения 4 мм с последующим забором эндометрия [49].

Риск РЭ у женщин в постменопаузе с вагинальным кровотечением на фоне МГТ (прорывное кровотечение) значительно меньше по сравнению с популяционной группой [50]. Тем не менее женщины, получающие прогестин курсами, и пациентки с прорывным кровотечением, получающие непрерывную терапию прогестином, должны находиться под наблюдением. Другими причинами вагинального кровотечения у женщин, получающих МГТ, являются плохая приверженность лечению, заболевания печени, лекарственные взаимодействия, доброкачественные гинекологические заболевания, такие как полипы эндометрия или шейки матки, цервицит, и патологии, не имеющие отношения к гинекологии (патологии мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта).

A. Ghoubara и соавт. оценили 421 случай у женщин с полипами эндометрия в группе 2625 пациенток с ПМК. Распространенность гиперплазии и рака составила 8% с повышенным в 5,5 раза риском у пациенток с толщиной эндометрия более 10 мм и повышенным в 3,5 раза риском у пациенток с индексом массы тела более 32,5 кг/м². Доказано, что риск развития РЭ в полипах высокий только при возникновении кровотечений в постменопаузе, поэтому рекомендуется удаление всех полипов у пациенток в постменопаузе с ПМК [33, 34]. В недавнем систематическом обзоре, включавшем 51 исследование с участием более 35 тыс. пациенток, показано, что более высокий риск развития злокачественных новообразований в полипе установлен лишь при наличии кровотечений у женщин в постменопаузе (5,14 в сравнении с 1,89%, $p < 0,0001$). Авторы пришли к выводу, что выжидательная тактика оправдана у бессимптомных пациенток, а в случае ПМК и признаков полипа эндометрия рекомендована гистероскопическая полипэктомия; однако окончательное решение должно приниматься индивидуально на основании общего профиля риска и желания пациентки [51].

Присутствие жидкости в полости матки (серозометра), случайно обнаруженное у бессимптомных женщин в постменопаузе, обычно представляет собой патологическое состояние эндометрия, только если толщина эндометрия более 4 мм [52, 53]. Н. Торси и соавт. сообщили о 141 пациентке в постменопаузе с бессимптомным течением, у которых на УЗИ обнаружена жидкость в полости матки, и пришли к выводу, что случайное обнаружение серозометры является доброкачественным состоянием при условии, что слизистая оболочка эндометрия составляет менее 4 мм [54].

В ряде случаев забор эндометрия проводится в количестве, недостаточном для проведения цитологического или гистологического исследования. В ретроспективном исследовании 103 женщин в возрасте 50 лет и старше с забором недостаточного количества эндометрия установили, что при невыполнении дополнительного вмешательства в 45% случаях, повторно проведенной биопсии в течение 3 мес 9% больных, выполненном в 56% случаев УЗИ, раздельном диагностическом выскабливании и гистероскопии 11% женщин только в одном случае диагностирована аденокарцинома эндометрия [55].

A. Gonzalez Rios и соавт. сообщили о 118 (13,2%) пациентках с недостаточным количеством ткани для исследования из группы 890 женщин с ПМК. Из них у 74 (62,7%) пациенток взяты дополнительные образцы ткани: у 45 (61%) наблюдались атрофические изменения, 22 (30%) – доброкачественные полипы эндометрия, 6 (8%) – пролиферативный эндометрий, 1 (1,3%) – РЭ. Авторы представленных выше исследований пришли к выводу, что недостаток ткани эндометрия для морфологического исследования у пациенток с ПМК крайне редко приводит к пропуску злокачественного опухолевого процесса [56].

Постменопаузальное влагалищное кровотечение – жалоба, которая часто встречается в клинической практике. По-прежнему остается спорным вопрос о том, в какой последовательности лучше всего обследовать пациенток с ПМК. В будущем исследования должны быть направлены на получение большей точности при минимальном вмешательстве. При слепой биопсии можно упустить патологию эндометрия, особенно если она имеет очаговый характер, поэтому эту методику не следует использовать. Гистероскопия с биопсией под непосредственным контролем визуализации является более точной, чем слепые процедуры, для обнаружения внутриутробной патологии, поэтому ей следует отдавать предпочтение. ПМК является распространенной гинекологической жалобой, которую никогда не следует игнорировать. Приблизительно у 1% пациенток, находящихся на комбинированной МГТ, развивается доброкачественная гиперплазия эндометрия. В таких случаях следует увеличить дозу или переключить пациенток на 3 мес терапии только прогестином, чтобы стимулировать регресс гиперпластического эндометрия. Если биопсия или УЗИ свидетельствует о неадекватной реакции на прогестагенный компонент МГТ, суточная доза дидрогестерона должна быть повышена до 20 мг. К основным противопоказаниям для применения дидрогестерона относятся индивидуальная непереносимость препарата и компонентов, входящих в состав препарата, и синдромы Дабина–Джонсона и Ротора.

При назначении непрерывной комбинированной МГТ в постменопаузе в течение 6 мес возможны появления мажущих выделений, о чем необходимо предупреждать пациентку и которые не должны рассматриваться как патология. Однако иногда при применении данной терапии могут возникнуть прорывные кровотечения. Показано, что вероятность прорывных кровотечений на ультранизкодозированной терапии значительно меньше, чем при применении стандартных и низких доз [57].

Так, при возникновении прорывных кровотечений возможно рассмотреть переход на Фемостон мини (0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона). При анализе двух регистрационных исследований показан высокий профиль безопасности со стороны эндометрия при применении препарата Фемостон мини у пациенток в постменопаузе [58].

Использование МГТ в форме монотерапии эстрогенами у женщин с сохраненной маткой не рекомендовано или она должна быть немедленно отменена в случаях ошибочного назначения.

Заключение

В заключение хочется отметить, что только неуточненные причины кровотечений из половых путей и РЭ являются противопоказанием для назначения и/или продолжения МГТ. Поэтому диагностический поиск и наиболее правильная тактика ведения пациенток с ПМК даст возможность сохранить МГТ с целью лечения климактерического синдрома, повышения качества и продолжительности жизни пациенток. В настоящее время основные принципы обследования и дальнейшая тактика ведения пациенток с ПМК должны применяться независимо от факта использования МГТ. В современной клинической практике нет ультразвуковых и магнитно-резонансных критериев состояния эндометрия на фоне МГТ, они не должны отличаться от популяционной группы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литературные ссылки

1. Gerontology research group mission: Slow and ultimately reverse age related decline Founded 1990–2015 Twenty Five Year Anniversary. <http://www.grg.org/SC/SCindex.html>
2. Sydora BC, Yuksel N, Veltri NL et al. Patient characteristics, menopause symptoms, and care provided at an interdisciplinary menopause clinic: retrospective chart review. *Menopause* 2018; 25: 102–5.
3. Torgerson DJ, Thomas RE, Campbell MK, Reid DM. Alcohol consumption and age of maternal menopause are associated with menopause onset. *Maturitas* 1997; 26: 21–5.
4. Yang HJ, Suh PS, Kim SJ, Lee SY. Effects of smoking on menopausal age: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2007 to 2012. *J Prev Med Public Health* 2015; 48: 216–24.
5. Ertunc D, Tok EC, Aytan H, Gozukara YM. Passive smoking is associated with lower age at menopause. *Climacteric* 2015; 18: 47–52.
6. Akkina JE, Reif JS, Keefe TJ, Bachand AM. Age at natural menopause and exposure to organochlorine pesticides in Hispanic women. *J Toxicol Environ Health Part A* 2004; 67: 1407–22.
7. Stock D, Knight JA, Raboud J et al. Rotating night shift work and menopausal age. *Hum Reprod* 2019; 34: 539–48.
8. Gupta A, Desai A, Bhatt S. Imaging of the endometrium: physiologic changes and diseases: women's imaging. *Radiographics* 2017; 37: 2206–7.
9. Grady D. Clinical practice. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006; 355: 2338–47.
10. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации. М., 2014. [Menopausal hormone therapy and maintaining the health of Mature women. Clinical recommendations. Moscow, 2014 (in Russian).]
11. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 1394–403.
12. Barbossa N, Musonda P, Duncan TJ et al. Postmenopausal vaginal bleeding in women using hormone replacement therapy. *Menopause Int* 2012; 18 (1): 5–9.
13. Winter TC 3rd. Endometrial thickness in symptomatic postmenopausal patients receiving hormone replacement therapy or tamoxifen. *Radiographics* 2018; 38: 658–9.
14. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer. Diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26 (1): 2–30.
15. Astrup K, Olivarius N de F. Frequency of spontaneously occurring postmenopausal bleeding in the general population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 203–7.
16. Raouf SA, Gupta P, Papaioannou S, Pradhan P. Endometrial thickness for invasive investigations in women with postmenopausal bleeding. *Climacteric* 2011; 14: 117–20.
17. Wolman I. Berek and Novak's Gynecology. 15th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
18. Bradshaw KD, Tait D. Postmenopausal bleeding. In: Marshburn PB, Hurst BS (Eds.) *Disorders of Menstruation*. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2011; p. 166–83.
19. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618–29.
20. Amant F, Moerman P, Neven P et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491–505.
21. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB et al. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *JCO* 2011; 29: 2247–52.
22. Burbos N, Musonda P, Giarenis I et al. Age-related differential diagnosis of vaginal bleeding in postmenopausal women: a series of 3047 symptomatic postmenopausal women. *Menopause Int* 2010; 16: 5–8.
23. Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. *Menopause Int* 2010; 16: 9–11.
24. SOGC Practice Guideline Asymptomatic Endometrial Thickening. *JOGC* 2010; 249: 990–9.

25. Guidelines For Professional Ultrasound Practice Society and College of Radiographers and British Medical Ultrasound Society 2015.
26. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 1025–36.
27. ACOG Committee Opinion No. 734: The role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2018; 131: e124–9.
28. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 558–65.
29. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 160–7.
30. Wong AS, Lao TT, Cheung CW et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. *BJOG* 2016; 123: 439–46.
31. Ragupathy K, Cawley N, Ridout A et al. Non-assessable endometrium in women with post-menopausal bleeding: to investigate or ignore. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 375–8.
32. Kamel HS, Darwish AM, Mohamed SA. Comparison of transvaginal ultrasonography and vaginal sonohysterography in the detection of endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 60–4.
33. Ghoubara A, Sundar S, Ewies AA. Predictors of malignancy in endometrial polyps: study of 421 women with postmenopausal bleeding. *Climacteric* 2018; 21: 82–7.
34. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1197–205.
35. Uglietti A, Buggio L, Farella M et al. The risk of malignancy in uterine polyps: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 237: 48–56.
36. Opoliskiene G, Sladkevicius P, Jokubkiene L, Valentin L. Three-dimensional ultrasound imaging for discrimination between benign and malignant endometrium in women with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness of at least 4.5 mm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 94–102.
37. Ragupathy K, Cawley N, Ridout A et al. Non-assessable endometrium in women with post-menopausal bleeding: to investigate or ignore. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 375–8.
38. Practice Bulletin No. 149: endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 1006–26.
39. Stock RJ, Kanbour A. Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 537–41.
40. Dijkhuizen FP, Mol BW, Broilman HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89: 1765–72.
41. Rodriguez MH, Platt LD, Medearis AL et al. The use of transvaginal sonography for evaluation of postmenopausal ovarian size and morphology. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 810–4.
42. Munro MM, Critchley HO, Fraser IS et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143: 393–408.
43. Loffer FD. The time has come to quit relying on a blind endometrial biopsy or dilation and curettage to rule out malignant endometrial changes. *J Minim Invasive Gynecol* 2019; 26: 1207–8.
44. Angioni S, Loddo A, Milano F et al. Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 87–91.
45. Gebauer G, Hafner A, Siebzehrubl E, Lang N. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 59–63.
46. Bingol B, Gunenc Z, Gedikbasi A et al. Comparison of diagnostic accuracy of saline infusion sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31: 54–8.
47. Timmermans A, Opmeer BC, Veersema S, Mol BW. Patients' preferences in the evaluation of postmenopausal bleeding. *BJOG* 2007; 114: 1146–9.
48. Sardo ADS, Calagna G, Di Carlo C. Tips and tricks in office hysteroscopy. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2015; 4: 3–7.
49. Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A et al. Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. *BJOG* 2006; 113: 502–10.
50. Burbos N, Musonda P, Duncan TJ et al. Postmenopausal vaginal bleeding in women using hormone replacement therapy. *Menopause Int* 2012; 18: 5–9.
51. Uglietti A, Buggio L, Farella M et al. The risk of malignancy in uterine polyps: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 237: 48–56.
52. Curcic A, Djurdjevic S, Mihaldzic-Tubic S et al. Ultrasound detection of endometrial fluid in postmenopausal women. *Med Pregl* 2009; 62: 337–41.
53. Seckin B, Ozgu-Erdinc AS, Dogan M et al. The utility of endometrial thickness measurement in asymptomatic postmenopausal women with endometrial fluid. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36: 230–3.
54. Topcu HO, Tasdemir U, Islimye M et al. The clinical significance of endometrial fluid collection in asymptomatic postmenopausal women. *Climacteric* 2015; 18: 733–6.
55. Chopra V, Sangha R, Gadde R, Alkhoory W. Endometrial biopsies with insufficient tissue: descriptive analysis and cancer outcomes in women aged 50 and above [26G]. *Obstet Gynecol* 2018; 131: 82S.
56. Gonzalez Rios AR, Chu Lam MT, Shollenberger C et al. Tissue insufficient for diagnosis on endometrial biopsy: what's the next step? *Obstet Gynecol* 2016; 127: 73S.
57. Dave FG et al. Unscheduled bleeding with hormone replacement therapy. *Obstet Gynaecol* 2019; 21 (2): 95–101.
58. Tsiligiannis S, Wick-Urban BC, van der Stam J, Stevenson JC. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Maturitas* 2020; 9 (139): 20–6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.002

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Протасова Анна Эдуардовна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: protasova1966@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7930-8048

Солнцева Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-2692-2156

Вандеева Екатерина Николаевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0001-9878-3338

Anna E. Protasova – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University, Mechnikov North-Western State Medical University, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: protasova1966@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7930-8048

Irina A. Solntseva – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0002-2692-2156

Ekaterina N. Vandeeva – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0001-9878-3338

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему

М.Р. Оразов¹, М.Б. Хамошина¹, М.З. Абитова^{✉1}, Л.М. Михалева², С.В. Волкова¹, Д.Г. Арютин^{1,3}, В.Б. Шустова⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Государственная клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана», Москва, Россия;

⁴ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic» («МедИнСервис»), Москва, Россия

✉ abitovamarianna@yandex.ru

Аннотация

В настоящем обзоре обобщены современные представления о патогенезе одной из самых распространенных форм наружного генитального эндометриоза – эндометриодных кист яичников (ЭКЯ). Ввиду их частой встречаемости у молодых женщин репродуктивного возраста и крайне негативного влияния на морфологическое состояние яичников данное заболевание вносит весомый вклад в структуру эндометриозассоциированного бесплодия. Основным детерминантой негативного влияния ЭКЯ на репродуктивную функцию является снижение овариального резерва, которое может происходить как из-за непосредственного гонадотоксического действия самой эндометриодной кисты, так и за счет непреднамеренного удаления здоровой овариальной ткани во время хирургического вмешательства или использования агрессивных методов электрохирургии. Отсюда дискуссионным является вопрос о методах достижения гемостаза во время операции с точки зрения итрогенного влияния на здоровую овариальную ткань. Стратегия ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом яичников, складывается из двух составляющих: оперативное лечение и/или применение вспомогательных репродуктивных технологий. Лапароскопическая цистэктомия показана при размере кист более 3 см. Повторные оперативные вмешательства по поводу эндометриоза не улучшают исходы фертильности. Методы вспомогательных репродуктивных технологий следует рассматривать в качестве первоочередной тактики у пациенток старшего репродуктивного возраста с низкими показателями овариального резерва или длительностью бесплодия более 2 лет, а также при рецидивах ЭКЯ. Ведение таких пациенток обязательно должно быть персонализированным и учитывать возраст, состояние овариального резерва, длительность бесплодия, стадию и количество оперативных вмешательств по поводу данного заболевания.

Ключевые слова: беременность, бесплодие, овариальный резерв, хирургическое лечение, эндометриоз, эндометриодные кисты яичников.

Для цитирования: Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Абитова М.З. и др. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему. Гинекология. 2020; 22 (5): 44–49. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200405

Review

Ovarian endometriosis associated infertility: a modern view to the problem

Mekan R. Orazov¹, Marina B. Khamoshina¹, Marianna Z. Abitova^{✉1}, Lyudmila M. Mikhaleva², Snezhana V. Volkova¹, Dmitry G. Aryutin^{1,3}, Victoria B. Shustova⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;

³Bauman State Clinical Hospital №29, Moscow, Russia;

⁴MedInService – Center for Reproduction and Genetics “Nova Clinic” (“MedInService”), Moscow, Russia

✉ abitovamarianna@yandex.ru

Abstract

This review summarizes current understanding of the pathogenesis of one of the most common forms of external genital endometriosis – ovarian endometrioma's. Due to their frequent occurrence in young women of reproductive age and extremely negative impact on the morphophysiological state of the ovaries, this disease makes a significant contribution to the structure of endometriosis-associated infertility. The main determinant of the negative effect of ovarian endometrioma's on reproductive function is a decrease in ovarian reserve, which can occur either due to the direct gonadotoxic effect of the endometriod cyst itself, or due to the unintentional removal of healthy ovarian tissue during surgery or the use of aggressive methods of electro-surgery. Hence, the question of methods for achieving hemostasis during surgery in terms of iatrogenic effects on healthy ovarian tissue is debatable. The management strategy for patients with infertility associated with ovarian endometriosis consists of two components: surgical treatment and/or the use of assisted reproductive technologies. Laparoscopic cystectomy is indicated for cysts larger than 3 cm. Repeated surgical interventions in case of endometriosis do not improve fertility outcomes. Assisted reproductive technologies methods should be considered as a priority tactic in patients of older reproductive age with low ovarian reserve indicators or infertility duration of more than 2 years, as well as in cases of recurrent ovarian endometrioma's. Management of such patients must be personalized and take into account the age, state of the ovarian reserve, duration of infertility, stage and number of surgical interventions for this disease.

Key words: pregnancy, infertility, ovarian reserve, surgical treatment, endometriosis, endometrioid ovarian cysts.

For citation: Orazov M.R., Khamoshina M.B., Abitova M.Z. et al. Ovarian endometriosis associated infertility: a modern view to the problem. Gynecology. 2020; 22 (5): 44–49. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200405

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки [1]. Принято считать, что оно встречается у каждой десятой женщины репродуктивного возраста [2]. По последним оценкам, эндометриозом страдают около 176 млн женщин во всем мире [1]. При этом заболевание очень быстро «молодеет», нередко диагноз выставляют молодым женщинам, еще не реализовавшим свою репродуктивную функцию, и даже подросткам [3, 4].

В силу особенностей патогенеза эндометриоз является частой причиной женского бесплодия [5–7]. Порядка 30–50% женщин, страдающих эндометриозом, не способны к зачатию, а у 25–50% женщин с бесплодием при обследовании верифицируют эндометриоз [8]. В реалиях негативных демографических тенденций, наблюдающихся в течение последних десятилетий, это вносит существенный вклад в угрозу депопуляции.

В этой связи «проблему внутри проблемы» представляет эндометриоз яичников (ЭЯ), прежде всего ввиду его ча-

стой встречаемости (17–44%), в том числе у молодых женщин, а также отсутствия на данный момент четкой стратегии оптимизации и сохранения фертильности этих пациенток [1, 3, 9]. ЭЯ преимущественно лечат хирургическим путем. Это приводит к закономерному риску снижения овариального резерва и в дальнейшем создает угрозу реализации репродуктивной функции для пациенток молодого возраста.

В настоящее время вопрос о тактике ведения пациенток с ЭЯ, особенно при рецидиве заболевания и наличии операций в анамнезе, является предметом острой научной дискуссии [8, 10]. Поэтому особый интерес представляет возможность прогноза риска развития бесплодия при ЭЯ. Одним из его маркеров может служить активность экспрессии определенных пролиферативных и профертильных генов в гетеротопическом эндометрии, что может обуславливать как течение ЭЯ, так и способность женщины к деторождению ввиду возможного непосредственного влияния на плотность кортикальной ткани, фолликуло- и овогенез.

Патогенез эндометриозных кист яичников

Вопрос о патогенезе ЭЯ достаточно дискуссионен. Согласно теории J. Donnez и соавт. (1996 г.), мезотелий, покрывающий яичник, может инвагинироваться, образуя мезотелиальные включения, а целомическая метаплазия этих инвагинационных эпителиальных включений, вероятно, ответственна за формирование эндометриоза с изменениями в типичных железах эндометрия и стромы [11]. Кроме того, фолликулярная жидкость (ФЖ) яичника может потенциально стимулировать рост клеток эндометрия, что может вызвать трансформацию функциональных кист [12].

P. Hughesdon (1957 г.) сформулировал теорию о том, что формирование типичной эндометриомы начинается с имплантации эндометриальных клеток на поверхности яичника и поверхности брюшины стенок малого таза, что сопровождается адгезивным процессом [13]. В результате происходит инвагинация поверхности яичника после накопления менструальной крови из эндометриозных имплантов [14]. Имплантация и рост эндометриозных клеток могут быть обусловлены иммунными и дисгормональными нарушениями. Известно, что у женщин, страдающих эндометриозом, в перитонеальной жидкости повышена концентрация провоспалительных медиаторов и цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин – ИЛ-1 β и ИЛ-6, макрофаги и NK-клетки), что отражает активность воспалительного процесса [15].

Эндометриальные стромальные клетки, имплантированные на поверхность яичника, секретируют матриксные металлопротеиназы, способные лизировать внеклеточный матрикс, разрушая здоровую ткань яичника и позволяя эктопическим клеткам инфильтрировать и разрушать ее. Активация матриксных металлопротеиназ опосредуется теназином, который модифицирует клеточную адгезию [3, 16].

В эндометриозной ткани существенно изменяется гормональная регуляция пролиферативных процессов. Сверхэкспрессия ESR β , ароматазы и циклооксигеназы-2 поддерживают синтез эстрадиола и простагландина E₂, который, в свою очередь, активизирует экспрессию всех стероидогенных генов, что приводит к локальному синтезу эстрадиола *de novo* и формированию порочного круга [17]. Нарушается метаболизм ферментов, которые регулируют превращение стероидных гормонов. В очагах эндометриоза имеет место гиперактивность 17 β -гидростероиддегидрогеназы 1-го типа, которая осуществляет конверсию эстрогена (E1) в более активный эстрадиол (E2), и низкий уровень экспрессии 17-гидростероиддегидрогеназы 1-го типа, катализирующей обратный процесс [18].

Эндометриоз характеризуется формированием резистентности к прогестерону, что может быть связано с изменением экспрессии прогестероновых рецепторов вследствие метилирования и последующего «молчания» генов [19], или же гиперэкспрессией в эктопических очагах

эстрогенового рецептора β , связывание которых с промоторной зоной прогестероновых рецепторов снижает экспрессию последних. Действие же самого прогестерона заключается в подавлении синтеза простагландина E₂, вовлеченного в воспалительные реакции при эндометриозе (стимулирует выработку факторов роста и усиливает локальный синтез эстрогенов). Результатом такого действия являются активация апоптоза, подавление клеточной пролиферации и неоваскуляризации, угнетение образования матриксных металлопротеиназ, ответственных за имплантацию и рост эктопированного эндометрия [20].

Таким образом, избыточный локальный синтез эстрогенов и резистентность к прогестерону создают предпосылки к развитию заболевания и формированию автономности эндометриозных гетеротопий.

Представляет интерес тот факт, что у пациенток подросткового возраста потенциальной причиной развития наружного генитального эндометриоза, в том числе ЭЯ, может стать маточное кровотечение, встречающееся у 5% новорожденных девочек [3, 4]. В норме эндометрий девочек резистентен к прогестерону вплоть до окончания пубертата. Однако осложнения беременности и родов, сопровождающиеся гипоперфузией плаценты и гипоксией плода, способствуют децидуализации эндометрия плода и повышают чувствительность к прогестерону [21]. Кровотечение у таких новорожденных возникает в ответ на резкое снижение прогестерона в крови. В результате возможна дислокация эндометриальных клеток-предшественников в полость малого таза. Там они могут оставаться в состоянии покоя в течение многих лет и активироваться в период телархе в присутствии высокоангиогенных факторов [22]. Эта теория отчасти объясняет, почему эндометриоз и эндометриомы могут возникать у девочек еще до менархе и почему подростки могут страдать от прогрессирующего эндометриоза.

Влияние эндометриозных кист на морфологию и физиологию яичников

В современной литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о пагубном влиянии эндометриозных кист на морфологическое и функциональное состояние яичников вне зависимости от возраста пациенток. В систематическом обзоре (2014 г.) показано, что наличие эндометриомы вызывает повреждение яичников независимо от ее размера вследствие механического растяжения [23].

Согласно современным представлениям, эндометриозные кисты представляют собой источник токсичных веществ. Высокие уровни цитотоксичных веществ, протеолитических ферментов, провоспалительных молекул, активных форм кислорода (АФК) и железа в содержимом кист вызывают критические изменения в окружающих тканях, включая эпигенетические изменения и модификацию экспрессии генов [24]. Это может прямо или косвенно влиять на процессы ремоделирования матрикса, адгезию клеток, экспрессию рецепторов, ферментов и метаболизм гормонов [24, 25].

В окружающем эндометриозу здоровом корковом слое яичника имеет место повышение уровня маркеров оксидативного стресса, что вместе с трансформирующим фактором роста β и ингибитором активации плазминогена 1-го типа вызывает фиброгенный ответ, который характеризуется увеличением синтеза коллагена и фибронектина [26], а также ремоделированием коллагенового матрикса [27]. В исследовании GWAS (Genome-Wide Association Studies – полногеномный поиск ассоциаций) 2010 г. обнаружены локусы ассоциированных с эндометриозом генов, отвечающих за клеточную адгезию, миграцию, рост и дифференцировку клеток (VEZT, FN1) и развитие эпителиально-мезенхимального перехода (WNT4) [28]. Особенности их экспрессии в эндометриозных кистах яичников (ЭКЯ) могут быть связаны с фиброзирующей деформацией кортикальной ткани яичника, что требует дальнейших исследований. Подтверждением этой гипотезы служит тот

факт, что в ткани, окружающей ЭКЯ, чаще наблюдаются морфологические изменения, чем в ткани, окружающей другие доброкачественные кисты, такие как значительная потеря кортикальной стромы с образованием фиброза и значительно более низкая фолликулярная плотность [29]. В исследованиях, посвященных функциональным и морфологическим особенностям коры яичников, окружающей доброкачественные кисты, было показано, что кора яичников не имеет морфологических отличий от здорового органа при наличии тератом или доброкачественных цистаденом, тогда как в присутствии эндометриоза имеют место микроскопические стромальные имплантаты и снижается число фолликулов и их активности, а также уменьшается плотность микрососудистой сети [30, 31]. Исследования последних лет показали, что ингибирование ангиогенеза и потеря капилляров в ткани яичников непосредственно обусловлены высоким уровнем АФК и опосредованно – повреждением клеток, что, в свою очередь, вызывает избыточную экспрессию факторов, влияющих на сосудистую систему, таких как тромбоспондин-1 и отрицательный ангиогенный регулятор [23]. J. Qiu и соавт. (2012 г.), показали, что для ЭКЯ характерны снижение плотности микрососудов и повышение уровня тромбоспондина-1, что отражает интерстициальное повреждение микрососудов яичников и снижение перфузии тканей [29].

Эндометриозные кисты яичников и бесплодие

К ключевым звеньям патогенеза бесплодия при наружном генитальном эндометриозе, в том числе при ЭЯ, относятся нарушение анатомии малого таза вследствие спаечного процесса, снижение рецептивности эндометрия, овуляторные нарушения, эмбриональный, трубный и перитонеальный факторы, а также снижение овариального резерва [6, 7]. Важную роль играют иммунологические расстройства, аномальная перитонеальная среда, которая может ухудшать подвижность маточных труб и подавлять подвижность сперматозоидов из-за повышенной активности макрофагов и цитокинов [32].

Особый интерес в генезе бесплодия при ЭЯ представляет снижение овариального резерва, что может быть обусловлено спектром вышеперечисленных патофизиологических процессов, вызываемых эндометриозной кистой в овариальной ткани, и подтверждается снижением сывороточного уровня антимюллерова гормона (АМГ), количества антральных фолликулов, снижением реакции на контролируемую стимуляцию яичников и необходимостью более высоких доз гонадотропинов, используемых в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [33].

D. Niewegłowska и соавт. (2015 г.) доказали, что уровень АМГ значительно ниже у женщин с ЭЯ, чем у здоровых женщин, даже до оперативного лечения, а также при двусторонних эндометриозах по сравнению с односторонней их локализацией [34].

Сниженный овариальный резерв может быть результатом хирургического вмешательства вследствие чрезмерного удаления ткани яичника, а также использования агрессивных видов электрохирургии и повторных хирургических вмешательств по поводу рецидивирующих форм. Ряд исследований показал снижение АМГ до 30% после иссечения односторонней эндометриомы и до 44% после иссечения двусторонней эндометриомы [35, 36].

Другой потенциальный механизм бесплодия при ЭЯ может заключаться в нарушении качества яйцеклеток и эмбрионов [37, 38]. Однако, согласно современным представлениям, ВРТ обеспечивает максимальные шансы преодоления бесплодия у пациенток с эндометриозом [5, 39].

В последние годы был опубликован ряд исследований, показавших, как эндометриоз может влиять на качество ФЖ, при этом подчеркнута значимость стадии заболевания [40, 41]. Отмечены более высокие показатели уровня железа в ФЖ фолликулов, развивающихся рядом с эндометриозной кистой, по сравнению с фолликулами интактных яичников [40, 42], а также повышение в крови женщин с

легким и тяжелым эндометриозом уровня 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина, являющегося индикатором окислительного повреждения ДНК [43].

Высказываются предположения, что дисбаланс между АФК и антиоксидантными системами в самой ФЖ способствует нарушению мейоза и хромосомной нестабильности, что создает предпосылки к остановке ооцита в профазе-1 мейоза и нарушению созревания ооцитов [40, 42, 44].

В качестве причины снижения качества ооцитов рассматривается также и повреждающая воспалительная среда. При исследовании ФЖ у пациенток с ЭЯ, прошедших программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), выявлены достоверно более высокие концентрации в ней ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18. Показано, что присутствие внутрифолликулярных ИЛ-1 и ИЛ-6 может негативно влиять на состояние фолликулярного аппарата [45], а высокие уровни ИЛ-8, ИЛ-12 отрицательно коррелируют с количеством полученных зрелых ооцитов и качеством эмбрионов [46].

Кроме того, провоспалительные цитокины могут изменять фолликулогенез у пациенток с эндометриозом за счет экспрессии связанного с G-белком рецептора эстрогена, который участвует в негеномном сигнальном пути эстрогенов. Более низкая фолликулярная экспрессия G-белком рецептора эстрогена может объяснить меньшее количество фолликулов у пациенток с эндометриозом [47].

Нарушение фолликулогенеза также может явиться результатом изменения стероидогенеза: у женщин, страдающих эндометриозом, обнаруживается более низкий уровень E2 и более высокий уровень прогестерона в ФЖ по сравнению со здоровыми женщинами. В исследованиях было показано, что отрицательное влияние ЭЯ на стероидогенез в гранулезных клетках может быть обусловлено снижением экспрессии ароматазы P450, являющейся ключевым ферментом синтеза эстрогенов, и уменьшением выработки 17β-эстрадиола (E2) [41]. E2, в свою очередь, имеет решающее значение для развития фолликулов и образования компетентного ооцита, способного достичь стадии МII и подвергнуться оплодотворению [48].

Методы преодоления бесплодия при ЭЯ

Вопросы выбора наиболее эффективного метода лечения, целесообразности их комбинирования при ведении пациенток с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом, роль программ ВРТ, их особенностей и способов повышения их результативности до сих пор являются предметом обширных дискуссий [6].

В настоящее время существует несколько подходов к ведению пациенток с бесплодием, ассоциированным с ЭЯ: ВРТ, хирургическое либо медикаментозное лечение с последующей выжидательной тактикой, а также хирургическое лечение с последующим использованием ВРТ. Однако четкие указания по стратегии ведения таких пациенток в литературе отсутствуют. Остается спорным вопрос, является ли повреждение яичников во время хирургического удаления ЭКЯ более серьезным, чем повреждение коркового слоя яичников в результате токсического влияния существующей кисты.

Тактика лечения должна быть индивидуализирована и требует учитывать возраст женщины, состояние овариального резерва, длительность бесплодия, стадию заболевания, предшествующие и планируемые хирургические вмешательства, а также доказанность и успешность использования различных технологий сохранения фертильности [49]. У пациенток старшего репродуктивного возраста с низкими показателями овариального резерва, длительностью бесплодия более 2 лет ВРТ однозначно следует рассматривать в качестве первоочередной тактики [1, 5, 50].

В случае наличия двусторонних эндометриозных кист яичников, односторонней локализации эндометриозной кисты яичника с анамнезом хирургического лечения контрлатерального яичника по поводу эндометриоза, наличия в анамнезе многочисленных хирургических вмешательств, необходима оценка овариального резерва [49, 50].

При сниженном овариальном резерве, а также нормальном овариальном резерве в возрасте старше 37 лет следует решить вопрос о необходимости криоконсервации ооцитов, эмбрионов или ткани яичников [49]. В действующих клинических рекомендациях по женскому бесплодию (2019 г.) критическим возрастом определен возраст 35 лет [50]. Криоконсервация ооцитов может быть также реалистичным вариантом для молодых женщин, не имеющих партнера. Преимуществами данного метода являются высокие показатели успеха и отсутствие оперативного вмешательства. Среди недостатков следует отметить необходимость сохранения большого количества ооцитов (15–20 у женщин в возрасте <38 лет и 25–30 у женщин в возрасте >38 лет), для чего может потребоваться несколько циклов стимуляции [51]. Кроме того, при наличии эндометриоза яичников извлечение ооцитов ассоциировано с повышенным риском инфицирования органов малого таза или формирования абсцесса яичника [52].

В случае отсутствия возможности криоконсервации ооцитов и эмбрионов следует прибегнуть к криоконсервации ткани яичников. Данный метод также подходит пациенткам, которые не могут/не хотят проходить стимуляцию яичников, или же которым требуется оофорэктомия [49].

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация» (2016 г.), хирургическое лечение лапароскопическим доступом является приоритетным методом для диагностики и лечения впервые выявленных ЭЯ, повышающим шансы наступления беременности [1].

Существует несколько подходов к хирургическому лечению пациенток с ЭЯ – цистэктомия, абляция (СО₂-лазерная, плазменная энергетическая, монополярная и биполярная электрохирургия), комбинированная методика (цистэктомия + абляция). Частота наступления беременности после лапароскопического лечения эндометриоза колеблется от 30 до 60% в течение 1–3 лет после операции [49]. Лапароскопическая цистэктомия у пациенток с бесплодием и ЭЯ (при диагнозе, установленном на основании патоморфологического заключения) рекомендована при размере кист более 3 см [1]. Однако для пациенток, которые вряд ли могут спонтанно забеременеть, абляция может представлять собой альтернативу экцизии, которая позволяет лучше сохранить овариальный резерв [49, 53].

При проведении хирургического вмешательства следует особое внимание уделять минимизации ятрогенного влияния на овариальный резерв [53]. Спорным остается вопрос о том, какой тип энергии наиболее оправдан с точки зрения сохранения овариального резерва при хирургическом удалении ЭЯ. В последние годы широкое использование получила аргоноплазменная коагуляция. Считается, что она менее травматична и более целесообразна [54, 55]. В сравнительном анализе А.С. Гаспаров и соавт. (2013 г.) показали, что нарушение овуляции после аргоноплазменной коагуляции наблюдается в 4 раза реже, чем после биполярной электрокоагуляции [51].

Электрохирургия с целью гемостаза должна использоваться крайне осторожно. Некоторые авторы считают, что наложение швов на ткань яичника лучше, чем коагуляция, когда возникает необходимость гемостаза. Исследование Z. Asgari и соавт. (2016 г.) показало, что использование швов и гемостатических препаратов с целью гемостаза в ложе эндометриомы вместо биполярной электрохирургии дает меньшее снижение уровня АМГ в послеоперационном периоде [56]. Использование противоспаечных барьеров, включая оксид регенерированной целлюлозы (Interceed, Gynecare), политетрафторэтилен (Gore-Tex), модифицированную гиалуроновую кислоту, карбоксиметилцеллюлозу (Septrafilm, Sanofi) и фибриновый клей, снижает риск развития послеоперационных спаек [57].

Вопрос о необходимости удаления эндометриом до проведения цикла ЭКО остается до сих пор дискуссионным. Потенциальные преимущества цистэктомии перед ЭКО включают уменьшение болевого синдрома, облегчение извлечения ооцитов и предотвращение попадания со-

держимого эндометриомы на ооциты [58]. Однако данные преимущества должны быть взвешены с учетом риска повреждения яичников, а также последствий задержки проведения цикла ЭКО [38]. Результаты недавнего метаанализа хирургического лечения эндометриом до проведения цикла ЭКО, оценивавшего 33 исследования, в том числе 3 рандомизированных клинических испытания, показали быструю отмену цикла и меньшее среднее число ооцитов, полученных в группе, где отсутствовало хирургическое лечение до циклов ЭКО. Однако это не привело к снижению частоты клинической беременности или рождаемости [59].

Повторные оперативные вмешательства по поводу эндометриоза не улучшают исходы фертильности, часто приводят к повреждению овариального резерва и неоправданно затягивают проведение программ ВРТ. Поэтому пациенткам, которые не могут забеременеть после одного хирургического вмешательства, следует рекомендовать проводить ЭКО, а не повторные операции [49]. Хирургическое вмешательство при рецидивирующих эндометриозах вызывает большее снижение АМГ и количества антральных фолликулов, чем первоначальное вмешательство [60]. Решение о проведении операции пациенткам с эндометриозом, желающим в дальнейшем реализовать свою репродуктивную функцию, должно быть тщательно рассмотрено в контексте потенциального снижения овариального резерва. Вместе с тем следует признать, что потенциал снижения носит индивидуальный характер и определяется влиянием множества факторов, предсказать степень которого в рутинной практике маловероятно. Поэтому весьма актуальны исследования, посвященные разработке технологий объективного математического прогнозирования риска формирования бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, в том числе с ЭЯ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А. и др. Эндометриоз: федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2016. [Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A. et al. Endometriosis: federal'nnye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Moscow, 2016 (in Russian).]
2. Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J Endometriosis* 2010; 2 (1): 3–6.
3. Gałczyński K, Józwick M, Lewkowicz D et al. Ovarian endometrioma – a possible finding in adolescent girls and young women: a mini-review. *J Ovar Res* 2019; 12 (1): 104.
4. Benagiano G, Guo SW, Puttemans P et al. Progress in the diagnosis and management of adolescent endometriosis: an opinion. *Reprod Bio Med Online* 2018; 36: 102–14.
5. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2012; 39 (4): 535–49.
6. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом. *Гинекология*. 2019; 21 (1): 38–43. [Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B. et al. Treatment efficacy of infertility due to recurrent external genital endometriosis. *Gynecology*. 2019; 21 (1): 38–43 (in Russian).]
7. Radzinskiy VE, Orazov MR, Ivanov II et al. Implantation failures in women with infertility associated endometriosis. *Gynecological Endocrinology* 2019; 35 (1): 27–30.
8. Evans MB, Decherney AH. Fertility and endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2017; 60: 497–502.
9. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96 (6): 633–43.

10. When more is not better: 10 don'ts in endometriosis management. An ETIC position statement. *Hum Reprod Open* 2019; 3: hoz009.
11. Donnez J, Nisolle M, Gillet N et al. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996; 11 (3): 641–46.
12. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P et al. 'Blood On The Tracks' from corpora lutea to endometriomas. *BJOG* 2009; 116 (3): 366–71.
13. Hughesdon P. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Em* 1957; 64: 481–7.
14. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61: 1034–8.
15. Gogacz M, Gałczyński K, Wojtaś M et al. Fas-related apoptosis of peritoneal fluid macrophages in endometriosis patients: understanding the disease. *J Immunol Res* 2017; 2017: 3175394.
16. Ria R, Loverro A, Vacca A et al. Angiogenesis extent and expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 agree with progression of ovarian endometriomas. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (3): 199–206.
17. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C et al. Endometriosis. *Endocr Rev* 2019; 40 (4): 1048–79.
18. Ritzner TL. Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 307 (1–2): 8–18.
19. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Зотова О.А. Особенности метаболизма и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах эндометрия и эндометриозе. Мать и дитя в Кузбассе. 2012; 1: 8–12. [Artyumuk N.V., Guljaeva L.F., Zotova O.A. Metabolism peculiarities and estrogenes reception in endometrial hyperplasia and endometriosis. Mat' i ditia v Kuzbasse. 2012; 1: 8–12 (in Russian).]
20. Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res* 2012; 5 (1): 31.
21. Brosens I, Benagiano G. Clinical significance of neonatal menstruation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 196: 57–9.
22. Benagiano G, Bianchi P, Brosens I. Ovarian endometriomas in adolescents often represent active angiogenic disease requiring early diagnosis and careful management. *Minerva Ginecol* 2017; 69: 100–7.
23. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E et al. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (2): 217–30.
24. Jwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 848595.
25. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Окулова Е.О. Генетические и эпигенетические механизмы бесплодия, ассоциированного с генитальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2019; 8: 26–32. [Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Okulova E.O. Genetic and epigenetic mechanisms of infertility associated with genital endometriosis. Obstetrics and gynecology. 2019; 8: 26–32 (in Russian).]
26. Ghosh AK, Vaughan DE. PAI-1 in tissue fibrosis. *J Cell Physiol* 2012; 227 (2): 493–507.
27. Samarakoon R, Overstreet JM, Higgings PJ. TGF-beta signaling in tissue fibrosis: redox controls, target genes and therapeutic opportunities. *Cell Signal* 2013; 25: 264–8.
28. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (5): 702–16.
29. Qiu JJ, Liu YL, Liu MH et al. Ovarian interstitial blood flow changes assessed by transvaginal colour Doppler sonography: predicting ovarian endometrioid cyst-induced injury to ovarian interstitial vessels. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285 (2): 427–33.
30. Maneschi F, Marasa L, Incandela S et al. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 388–93.
31. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96 (6): 633–43.
32. Khine YM, Taniguchi F, Harada T. Clinical management of endometriosis-associated infertility. *Reproductive Medicine and Biology* 2016; 15 (4): 217–25.
33. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K et al. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod* 2013; 28 (8): 2140–5.
34. Nieweglowska D, Hajdyla-Banas I, Pitynski K et al. Age-related trends in anti-Mullerian hormone serum level in women with unilateral and bilateral ovarian endometriomas prior to surgery. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 128.
35. Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril* 2014; 101: 1031–37.
36. Zulumyan TN, Khamoshina MB, Petrova VD. Estimation of AMH level after surgery for benign non-inflammatory ovarian diseases of young women. *Topical Issues in Experimental and Clinical Medicine: Collection of papers of the Scientific Conference for Students, Post-Graduate Students and Young Scientists of Medical Faculties of Russian State Universities Including Foreign Participants: 2012 Nov 22–23, Surgut, Russia; p. 185–6.*
37. Xu B, Guo N, Zhang XM et al. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *Sci Rep* 2015; 5: 10779.
38. Llarena N, Flyckt R. Strategies to preserve and optimize fertility for patients with endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Dis* 2017; 9: 98–104.
39. AlKudmani B, Gat I, Buell D et al. In vitro Fertilization success rates after surgically treated endometriosis and effect of time interval between surgery and in vitro fertilization. *J Min Invas Gynecol* 2018; 25 (1): 99–104.
40. Da Broi MG, Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell Tissue Res* 2016; 364: 1–7.
41. Giacomini E, Sanchez AM, Sarais V et al. Characteristics of follicular fluid in ovaries with endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 209: 34–8.
42. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 7265238.
43. Da Broi MG, de Albuquerque FO, de Andrade AZ et al. Increased concentration of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in follicular fluid of infertile women with endometriosis. *Cell Tissue Res* 2016; 366: 231–42.
44. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E et al. The endometriotic tissue lining the internal surface of endometrioma: hormonal, genetic, epigenetic status, and gene expression profile. *Reprod Sci* 2015; 22: 391–401.
45. Altun T, Jindal S, Greenseid K et al. Low follicular fluid IL-6 levels in IVF patients are associated with increased likelihood of clinical pregnancy. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28: 245–51.
46. Singh AK, Dutta M, Chattopadhyay R et al. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 1363–72.
47. Heublein S, Vrekoussis T, Kuhn C et al. Inducers of G-protein coupled estrogen receptor (GPER) in endometriosis: Potential implications for macrophages and follicle maturation. *J Reprod Immunol* 2013; 97: 95–103.
48. Dumestic DA, Meldrum DR, Katz-Jaffe MG et al. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health. *Fertil Steril* 2015; 103: 303–16.
49. Llarena N, Flyckt R, Falcone T. Fertility Preservation in Women With Endometriosis Reproductive Health. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2019; 13: 1–8.
50. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А. и др. Женское бесплодие: современные подходы к диагностике и лечению. Клинические рекомендации по ведению больных. М., 2019. [Adamian L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A. et al. Female infertility: modern approaches to diagnosis and treatment. Clinical practice guidelines for patient management. Moscow, 2019 (in Russian).]
51. Sreuli I, Benard J, Hugon-Rodin J et al. Shedding light on the fertility preservation debate in women with endometriosis: a SWOT analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 229: 172–8.
52. Elizur SE, Lebovitz O, Weintraub AY et al. Pelvic inflammatory disease in women with endometriosis is more severe than in those without. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54 (2): 162–5.
53. Зулумян Т.Н. Репродуктивное здоровье молодых женщин после оперативного лечения доброкачественных невоспалительных болезней яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. [Zulumian T.N. Reproductivnoe zdorov'e molodykh zhenshchin posle operativnogo lecheniia dobrokachestvennykh nevospalitel'nykh boleznei iaichnikov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2013 (in Russian).]
54. Гаспаров А.С., Гажинова В.Е., Дорохов С.И. и др. Оценка овариального резерва яичников с доброкачественными опухолями после

- разных видов хирургического лечения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2013; 1: 100–5.
[Gasparov A.S., Gazhonova V.E., Dorokhov S.I. et al. Ovarial reserve estimation in benign ovarian tumors after different surgery approaches. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik. Clinical annals*. 2013; 1: 100–5 (in Russian).]
55. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Игнатко И.В. и др. Оценка комплексного применения аргоноплазменной хирургии и фибринового криопреципитата на функциональное состояние яичников у пациенток с эндометриоидными кистами. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15 (6): 5–11.
[Strizhakov A.N., Davydov A.I., Ignatko I.V. et al. Effect of complex use of argon plasma surgery and fibrin cryoprecipitate on the functional state of ovaries in patients with endometrioid cysts. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2016; 15 (6): 5–11 (in Russian).]
56. Asgari Z, Rouholamin S, Hosseini R et al. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulate on or suturing: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 1015–22.
57. Ahmad G, O'Flynn H, Hindocha A, Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD000475.
58. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29 (3): 400–12.
59. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 809–25.
60. Muzii L, Achilli C, Lecce F et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril* 2015; 103: 738–43.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Абитова Марианна Заурбиевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: abitovamarianna@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2684-5322

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАЕ, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ морфологии человека». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Волкова Снежана Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: dr.slupus@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2198-7927

Арютин Дмитрий Геннадьевич – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ «Государственная клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана». E-mail: aryutin@mail.ru

Шустова Виктория Борисовна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «МедИнСервис» – Центр репродукции и генетики «Nova Clinic».
E-mail: shustova.vik@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4397-0042

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia.
E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Marina B. Khamoshina – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia.
E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Marianna Z. Abitova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia.
E-mail: abitovamarianna@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2684-5322

Ljudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Snezhana V. Volkova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia.
E-mail: dr.slupus@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2198-7927

Dmitry G. Aryutin – Cand. Sci. (Med.), Clinical Assistant of Prof., Peoples' Friendship University of Russia, the head of the gynecological department, Bauman State Clinical Hospital №29. E-mail: aryutin@mail.ru

Victoria B. Shustova – Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist of MedInServis – Center of reproductive medicine and genetics “Nova Clinic”.
E-mail: shustova.vik@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4397-0042

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Глубокий инфильтративный эндометриоз. Спорные вопросы: за и против

Е.И. Русина^{✉1}, М.И. Ярмолинская^{1,2}, Е.О. Пьянкова¹

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉ pismo_rusina@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) является особой формой эндометриоза, отличающейся выраженной тяжестью симптомов и поражением функции соседних органов. Несмотря на то, что в последние годы много сделано для понимания патогенеза заболевания и ассоциированных с ним симптомов, остаются нерешенные вопросы.

Цель. На основании современных данных осветить дискуссионные вопросы патогенеза и тактики ведения больных ГИЭ.

Материалы и методы. Изучены зарубежные и отечественные научные статьи, имеющиеся в базе PubMed и на ресурсах Интернета по данной теме за последние 5 лет.

Результаты. Проведен системный анализ данных о механизмах развития болевого синдрома, бесплодия при ГИЭ, выборе консервативной и оперативной тактики при решении конкретных задач ведения пациенток с ГИЭ.

Заключение. Несмотря на различные подходы к тактике, большинство специалистов согласны, что стратегия лечения должна исходить из того, что заболевание является хроническим и рецидивирующим. Выбор лечения должен быть индивидуальным в зависимости от выраженности клинических проявлений, характера пораженной эндометриозом функции смежных органов, таких как кишечник, мочевой пузырь, мочеточники, а также от возраста и репродуктивных планов женщины. В зависимости от клинической ситуации возможно применение различных схем консервативной терапии. Планирование оперативного лечения должно быть максимально взвешенным. Радикальная операция по удалению эндометриозных очагов, выполненная опытным хирургом в специализированном стационаре, в сочетании с медикаментозной терапией и вспомогательными репродуктивными технологиями увеличивает шансы большой на беременность и вынашивание здорового ребенка, а последующая комбинированная терапия обеспечивает длительный безрецидивный период. Беременность и роды у пациенток при глубоких инфильтративных формах эндометриоза должны рассматриваться как состояние высокого риска по развитию тяжелых осложнений.

Ключевые слова: глубокий инфильтративный эндометриоз, патогенез, тактика лечения.

Для цитирования: Русина Е.И., Ярмолинская М.И., Пьянкова Е.О. Глубокий инфильтративный эндометриоз. Спорные вопросы: за и против. Гинекология. 2020; 22 (5): 50–56. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200274

Review

Deep infiltrative endometriosis. Contentious issues: pros and cons

Elena I. Rusina^{✉1}, Maria I. Yarmolinskaya^{1,2}, Valeriia O. Piankova¹

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉ pismo_rusina@mail.ru

Abstract

Relevance. Deep infiltrative endometriosis (DIE) is a particular form of endometriosis with a more severe symptoms and dysfunction of the neighboring organs. In spite of the fact that in recent years, much had been done to understand the pathogenesis of the disease and its associated symptoms; there are still several unresolved issues.

Aim. To describe debated issues of pathogenesis and management of patients with DIE using current data.

Materials and methods. Foreign and domestic scientific articles on this topic that is available in PubMed database and on Internet resources have been examined over the past 5 years.

Results. The review consisted of a system analysis of data on the pathogenesis of pain, infertility, the choice of conservative or surgical treatment in dealing with specific problems of managing patients with DIE.

Conclusion. Despite there are different options of managing and treating, most specialists agree that the treatment strategy should be based on the assumption that it is a chronic recurrent disease. The treatment choice should be personal depending on the severity of symptoms, dysfunction of the neighboring organs affected by endometriosis, such as the intestines, bladder, ureters, as well as the woman's age and reproductive life plans. Depending on the clinical case, it is possible to use various regimens of conservative management. Surgical management planning should be highly balanced. A radical surgery with removing foci of endometriosis performed by an experienced surgeon in a specialized hospital in coupled with pharmacotherapy and assisted reproductive technologies increases the patient's chances of pregnancy, a healthy childbearing. Subsequent combination therapy provides a long-term remission. Pregnancy and childbirth in patients with deep infiltrative endometriosis should be considered as a high risk condition for the severe complications.

Key words: deep infiltrative endometriosis, pathogenesis, management.

For citation: Rusina E.I., Yarmolinskaya M.I., Piankova V.O. Deep infiltrative endometriosis. Contentious issues: pros and cons. Gynecology. 2020; 22 (5): 50–56. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200274

Эндометриоз – это распространенное гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, за пределами полости матки, с образованием эктопических очагов. Глубина инвазии эндометриозных очагов при глубоком инфильтративном эндометриозе (ГИЭ) составляет 5 мм и более. При этом эндометриозные имплантаты чаще всего располагаются на крестцово-маточных связках, в области ректовагинальной перегородки и пузырно-маточной складки, а также могут

инфильтрировать влагалище, прямую и сигмовидную кишку, мочеточники и мочевой пузырь [1, 2].

ГИЭ встречается у 20–50% больных с генитальным эндометриозом. Поражения кишки в ректосигмоидном отделе, наряду с поражениями слепой кишки и аппендикса, являются наиболее распространенными экстрагенитальными локализациями эндометриоза [3]. Эндометриоз мочевыводящих путей является формой ГИЭ, поражающей от 0,3 до 12% всех женщин, страдающих эндометриозом [4].

Повреждения при ГИЭ отличаются от поверхностных повреждений брюшины, так как имеются гистопатологические особенности и выраженный болевой синдром. Проблема ГИЭ затрагивает значительное количество женщин во всем мире, однако, несмотря на большое количество публикаций по этой теме, многие вопросы патогенеза и тактики лечения остаются дискуссионными [5].

С чем связано развитие именно инфильтративных форм и можно ли это прогнозировать? Исследователи считают, что ГИЭ – это особый фенотип эндометриоза. Некоторые инвазивные механизмы, характерные для эндометриоза, такие как экспрессия матриксных металлопротеиназ и активированных, усилены при ГИЭ. Кроме того, повышается активность процессов нейрогенеза и ангиогенеза, которые могут потенцировать друг друга. Агрессивное течение ГИЭ может быть объяснено выраженным торможением процессов апоптоза, повышенной пролиферативной активностью, связанной с окислительным стрессом [6]. S. Gordts и соавт. считают, что глубокий эндометриоз является специфическим типом аномальной доброкачественной, подобной эндометрию, клеточной опухоли, развивающейся при особом генетическом и эпигенетическом модулировании. Эти авторы предполагают, что аденомиоз и ГИЭ имеют общее происхождение, так как в обоих случаях определяются железистые, инфильтрирующие мышечную ткань [7].

Одно из ключевых звеньев патогенеза ГИЭ – неэффективность различных компонентов иммунной системы, как на системном, так и на локальном уровне, проявляющаяся в снижении цитотоксической активности натуральных киллеров, нарушении процессов пролиферации и апоптоза, неоангиогенеза и росте соединительной ткани [8]. При изучении содержания про- и противовоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости больных ГИЭ отмечено достоверное снижение уровня интерлейкина (ИЛ)-2, а также ИЛ-10 в 6,7 раза по сравнению с контрольной группой. Уровень ИЛ-6 был повышен в 1,5 раза, так же как и уровень ИЛ-33, причем отмечена связь уровня данных цитокинов с выраженностью болевого синдрома. ГИЭ характеризовался повышением уровня моноцитарного хемотаксического протеина-1 в 2 раза и снижением содержания антиангиогенного хемокина – γ -интерферон-индуцированного белка-10 в 1,3 раза, а также повышенным уровнем фактора роста фибробластов в 1,5 раза и сниженным уровнем трансформирующего фактора роста β в 1,9 раза по сравнению с группой контроля. Авторы полагают, что совокупность нескольких лабораторных критериев может повысить уровень неинвазивной диагностики ГИЭ, а также точность в стадировании заболевания [9].

В последнее время ученые интенсивно изучают стволовые клетки эндометрия и их роль в возникновении эндометриозных очагов. Установлено, что развитие распространенных форм инфильтративного эндометриоза можно прогнозировать на основании оценки экспрессии иммуногистохимического маркера CD15 в биоптатах эндометрия. При уровне экспрессии CD15 от 2 до 6 баллов (более 20% окрашенных клеток) диагностируют распространенные формы инфильтративного эндометриоза [10].

Известно, что гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) является гематопоэтическим фактором роста и иммуномодулятором, активно участвующим в воспалительных реакциях. Определение уровня антител к ГМ-КСФ в сыворотке крови пациентов с эндометриозом может рассматриваться в качестве маркера диагностики ГИЭ. Обнаружено, что уровень антител к ГМ-КСФ значительно повышается в сыворотке пациентов с эндометриозом по сравнению с группой контроля и ассоциирован с тяжестью заболевания, особенно у больных ГИЭ ($p < 0,0001$) с наибольшим количеством поражений ($p = 0,0034$), включая поражение пищеварительной системы ($p = 0,0041$). Также выявлена корреляция между уровнем антител к ГМ-КСФ и количеством поражений у пациентов с ГИЭ ($r = 0,913$) [11].

Интересен вопрос о несоответствии степени выраженности клинической симптоматики тяжести про-

цесса у части больных. Пациентки с глубоким эндометриозом часто сообщают о симптомах дисменореи, глубокой диспареунии, хронической тазовой боли, кишечной боли, а также о бесплодии. Хотя все формы эндометриоза могут вызывать боль, глубокие поражения обычно связаны с более тяжелым клиническим состоянием, ухудшающим качество жизни: трудоспособность, социальные отношения и часто способность этих женщин к зачатию [12, 13]. Исследователи отмечают значительное снижение качества жизни при распространенных формах заболевания [14, 15]. При этом пациентки с хронической болью имеют более низкое качество жизни из-за влияния не только физических, но и психологических факторов [16]. У большинства больных эндометриозом имеются тревожные расстройства или депрессия. Наряду с этим у некоторых больных нет выраженных симптомов при распространенном патологическом процессе [13]. Такие пациентки могут своевременно не обращаться за оказанием медицинской помощи.

От чего же зависит выраженность болевого синдрома при ГИЭ? Механизмы возникновения и прогрессирования боли при генитальном эндометриозе, вопрос зависимости интенсивности и характера боли от степени распространения заболевания продолжают изучаться. Известно, что болевой синдром при инфильтративном эндометриозе имеет мультифакторную природу. Боль может быть обусловлена воспалением, рубцово-спаечным процессом, нарушением структуры нервов вследствие глубокой инвазии эндометриозных имплантатов, а также развитием их собственной иннервации [17]. В патогенезе болевого синдрома одну из главных ролей играет повышенный уровень медиаторов воспаления в эндометриозном очаге: простагландинов, цитокинов и факторов роста. Фактор роста нервов является одним из ключевых медиаторов, который вызывает боль, ассоциированную с эндометриозом, способствует увеличению сенсорных нейронов в очаге эндометриоза и повышению количества ноцицептивных рецепторов на них. Известно, что активность этого фактора регулируется провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли α и ИЛ-1 β [18]. Показано, что у большинства больных ГИЭ, а также при сочетании его с эндометриозом яичников имеет место нейротический компонент боли [19]. Длительная болевая афферентация в отсутствие терапии может приводить к расстройствам в перцептуальном звене ноцицептивной системы, что проявляется нарушением эмоционального восприятия боли. Развитие центральной сенситизации приводит к «независимости» боли от первичного очага возникновения, поэтому важно своевременно начинать лечение болевого синдрома.

Вопрос о факторах бесплодия при ГИЭ – также дискуссионный. По поводу бесплодия, связанного с эндометриозом, патофизиологические теории многочисленны и предполагают многофакторность механизмов. ГИЭ редко является изолированной формой заболевания. Часто он сочетается с эндометриозными кистами яичников, которые могут негативно влиять на яичниковый резерв и качество ооцитов, оказывая потенцирующее неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию [20].

Воспалительные изменения в брюшной полости, по-видимому, оказывают негативный эффект на взаимодействие сперматозоидов и яйцеклеток [21]. Нарушенная анатомия таза в связи с сопутствующим спаечным процессом может ограничить высвобождение ооцита и его перемещение в маточную трубу [22]. И, наконец, что не менее важно, провоспалительные факторы, микросреда в эндометрии могут изменить рецептивность эндометрия [22]. Также важен фактор ограничения и/или отказа от половой жизни при выраженном болевом синдроме и диспареунии у больных ГИЭ.

В метаанализе публикаций подчеркнута негативное влияние генитального эндометриоза III, IV стадии на исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [23]. В исследовании С. Maignien и соавт. в 2020 г. на основании многофакторного анализа впервые установлено,

что количество поражений ГИЭ как самостоятельный признак отрицательно коррелирует с результатами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): количество поражений ≥ 2 , отношение шансов (ОШ) 0,32 (0,16–0,65), $p=0,002$. Это говорит о том, что распространенность ГИЭ сама по себе может оказать негативное влияние на фертильность [24].

Как же преодолевать бесплодие при ГИЭ? Необходимо ли оперативное лечение или предпочтительны методы ВРТ без оперативного лечения?

В рекомендациях консенсуса 2013 г. по эндометриозу указано, что при отсутствии других жалоб в лечении бесплодия при ГИЭ операция должна рассматриваться как мероприятие второй линии после неудач в программах ВРТ [25]. Некоторые исследователи подтверждают эту точку зрения. С. Maignien и соавт. в результате многомерного анализа установили, что предшествующая операция по поводу эндометриоза рассматривается в качестве независимого фактора, связанного с более низким коэффициентом рождаемости ($p=0,001$) [24].

Однако известно, что хирургическое лечение является достаточно эффективным методом при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом. Во время операций по поводу бесплодия при ГИЭ хирурги стремятся к восстановлению нормальных анатомических взаимоотношений с максимальным сохранением функции органов таза. Показано, что после хирургического лечения увеличивается процент спонтанных беременностей, как при легких формах заболевания, так и при ГИЭ, и также улучшаются результаты ВРТ [26]. Н. Roman и соавт. сообщают, что после оперативного лечения 36 больных ГИЭ с наличием крупных (более 2 см) инфильтратов прямой кишки у 81% пациенток наступила беременность. Отмечено, что естественное зачатие было зарегистрировано у 59% женщин. Вероятность наступления беременности через 12, 24, 36 и 48 мес после операции составила 33,4% (95% доверительный интервал 20,6–51,3%), 60,6% (44,8–76,8%), 77% (61,5–89,6%) и 86,8% (72,8–95,8%) соответственно. Женщины, которым посоветовали попробовать естественное зачатие, достигли беременности значительно раньше, чем пациентки, направленные на программы ВРТ ($p=0,008$). Надо отметить, что в это исследование был включен высокий процент молодых женщин с общим удовлетворительным прогнозом фертильности, поскольку средний возраст пациенток составлял 28 лет. Возраст является очень важным фактором у больных генитальным эндометриозом и бесплодием [27].

В результате ретроспективного многомерного анализа результативности ВРТ у 230 пациенток в Университетской больнице Лилля, проведенного в 2019 г., было установлено, что наличие позаднешеечного инфильтрата связано со значимой меньшей вероятностью наступления беременности после ВРТ [ОШ 0,454 (0,235–0,877), $p=0,019$]. Также влияли другие факторы: количество извлеченных ооцитов [ОШ 0,468 (0,296–0,739), $p=0,001$], возраст [ОШ 0,888 (0,811–0,974), $p=0,011$], количество переносов одного эмбриона [ОШ 1,494 (1,036–2,153) $p=0,031$], метод ВРТ [ОШ 0,509 (0,272–0,951), $p=0,034$]. Авторы считают необходимым проведение дальнейших проспективных исследований для оценки целесообразности проведения операции перед ЭКО у пациенток с глубоким эндометриозом [28]. Оптимальное время для проведения ЭКО, по данным В. AlKudmani и соавт., составляет от 7 до 25 мес после операции [29].

Таким образом, лечение бесплодия у пациенток с глубоким эндометриозом требует индивидуального подхода. Необходимо учитывать возраст пациентки, сопутствующие поражения яичников и маточных труб, овариальный резерв, наличие болевого синдрома. Эффективная операция по удалению эндометриозных очагов, выполненная опытным хирургом в специализированном стационаре, с последующей терапией и ВРТ увеличивает шансы больной на беременность и вынашивание здорового ребенка.

Вопрос о целесообразности назначения медикаментозной терапии у больных эндометриозом, пла-

нирующих беременность после оперативного лечения, также в последние годы является дискуссионным. Имеются различные точки зрения. Так, D. Ziegler и соавт. считают, что после выполнения операций по поводу эндометриоза ассоциированного бесплодия не рекомендуется назначение гормональной терапии, так как это не увеличивает процент спонтанных беременностей [30]. В гайдлайне NICE 2017 г. имеется утверждение о том, что нецелесообразно предлагать гормональное лечение женщинам с эндометриозом, которые планируют беременность в настоящее время, так как это не улучшает частоту наступления спонтанной беременности [31].

Но всегда ли врач может быть уверен в радикальном удалении очагов во время операции, особенно у пациенток с ГИЭ? Поэтому в проекте российских клинических рекомендаций «Женское бесплодие» 2020 г. отмечено, что для улучшения показателей наступления спонтанной беременности не рекомендовано пациенткам с бесплодием и эндометриозом назначать гормональное лечение после операции в случае **радикального** удаления очагов [32]. Многие специалисты считают целесообразным применение гормональных препаратов и другой медикаментозной терапии (по показаниям) в качестве второго этапа комбинированного лечения при ГИЭ не только для лечения бесплодия, подготовки к ВРТ, но и для успешного вынашивания при наступлении беременности и профилактики рецидивов. Показано, что терапия диеногестом (2 мг) является эффективной у больных с распространенным эндометриозом, рецидивирующим характером течения заболевания. Также диеногест может быть препаратом выбора у больных, планирующих беременность и имеющих сниженный овариальный резерв. Так, после гормонотерапии диеногестом (2 мг) беременность наступила у 33,8% женщин, страдающих бесплодием: у 41,5% – в естественном цикле, у 58,5% – в результате проведения процедуры ЭКО. При этом сниженный овариальный резерв наблюдался у 59,2% женщин [33].

Как протекают беременность и родоразрешение в случае наступившей беременности у женщин с ГИЭ?

В литературе имеются сообщения о том, что как сам ГИЭ, так и связанные с ним хирургические вмешательства могут вызвать серьезные акушерские осложнения во время беременности и в процессе родов. У пациенток с ГИЭ в 10–30% случаев отмечается самопроизвольное прерывание беременности, чаще в I триместре [34]. В многоцентровом наблюдательном когортном исследовании, которое включало группу женщин с предыдущей операцией по поводу эндометриоза и контрольную группу, были проанализированы акушерские осложнения. У пациенток с ГИЭ отмечен более высокий риск преждевременных родов ($p=0,0001$), отслойки плаценты ($p=0,0392$) и гипертонии ($p=0,0129$) [35]. Специалистами описан клинический случай неполного разрыва матки в родах у пациентки после комбинированного лечения ГИЭ с лапароскопическим иссечением инфильтративного очага, прорастающего в заднюю стенку матки [36]. Таким образом, беременность и роды у пациенток при глубоких инфильтративных формах эндометриоза должны рассматриваться как состояние высокого риска по развитию тяжелых осложнений, что требует тщательного наблюдения во время беременности и особого внимания при выборе метода родоразрешения.

Считается, что бессимптомные формы ГИЭ обычно не требуют лечения. Однако имеются данные о возможной малигнизации ГИЭ. Являясь доброкачественным заболеванием, эндометриоз обладает такими свойствами рака, как клеточная инвазия, неконтролируемый рост, стимуляция неоангиогенеза, устойчивость к апоптозу, способность к метастазированию. Малигнизация происходит в 0,6–11,4% наблюдений у пациенток с генитальной формой эндометриоза. 21,3% наблюдений эндометриоза ассоциированного рака имеет внеяичниковую локализацию. Среди них у 78% больных в процесс вовлекается колоректальный отдел кишечника (так называемые эндометриоз-ассоциированные кишечные опухоли, EAITs). К.В. Пучков и

соавт. приводят три клинических наблюдения эндометриодных карцином, обнаруженных в ретроцервикальных эндометриодных инфильтратах. Учитывая эти данные, рост очагов ГИЭ даже в случае отсутствия симптомов долженстораживать клиницистов. В таких случаях при постановке правильного диагноза существенную роль могут сыграть данные иммуногистохимического анализа биоптатов опухоли (цитокератины CK7, CK20; маркерные антигены CDX2, CD10; эстрогеновые и прогестероновые рецепторы ER и PR) [37].

При появлении клинически значимых симптомов боли или нарушении функции смежных органов встает вопрос о выборе тактики лечения. **Возникает вопрос: когда необходимо консервативное лечение, а когда применить хирургические методы?** Большинство исследователей согласны, что выбор лечения должен быть индивидуальным в зависимости от выраженности клинических проявлений болевого синдрома, характера пораженной эндометриозом функции смежных органов, таких как кишечник, мочевого пузыря, мочеточники, а также возраста и репродуктивных планов женщины. Однако в решении конкретных задач различные специалисты предлагают разные решения.

Медикаментозная терапия болевого синдрома при глубоком инфильтративном эндометриозе – временный метод лечения, который может быть использован в определенных обстоятельствах [38]. Согласно рекомендациям клуба лечения эндометриоза Италии 2019 г., не следует удалять очаги неосложненного ГИЭ в случае отсутствия симптомов или при их наличии у женщин, не планирующих беременность, при эффективности и хорошей переносимости медикаментозной терапии [39].

Консервативное лечение возможно с использованием гестагенов, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), нестероидных противовоспалительных препаратов [1]. Гестагены рекомендованы к применению в качестве терапии первой линии [40]. Они эффективны для устранения эндометриозассоциированного болевого синдрома [41]. Показана сопоставимая эффективность терапии диспареунии хирургическим и консервативным лечением при применении норэтистерона ацетата при ректовагинальном эндометриозе [12]. На фоне 6-месячного курса применения диеногеста (2 мг) у 937 больных с распространенным наружным генитальным эндометриозом отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома: выраженность дисменореи снизилась в 4,4 раза, диспареунии – в 2 раза, тазовой боли – в 2,5 раза, дизурии – в 3 раза, дисхезии – в 3,4 раза. На фоне пролонгированного применения диеногеста (в среднем 29,5±8,2 мес) наблюдалось дальнейшее достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома [33]. В исследовании 2020 г. отмечено значительное уменьшение дисменореи, диспареунии, дисхезии и других кишечных проявлений через 6 мес лечения диеногестом (2 мг) при эндометриозе ректовагинальной перегородки [42]. Также рекомендовано использовать внутриматочную систему, содержащую левоноргестрел, у не планирующих беременность пациенток с эндометриозом и обильными менструальными кровотечениями [43]. Назначение агонистов ГнРГ рекомендовано пациенткам с распространенными и инфильтративными формами эндометриоза при установленном диагнозе или после хирургического лечения [44]. Однако применение такой терапии сопровождается выраженными побочными эффектами, обусловленными гипоэстрогемией, что снижает приверженность данному виду лечения и обуславливает невозможность его пролонгированного применения. Отмечено, что применение агонистов ГнРГ более 6 мес требует назначения add-back-терапии. Нестероидные противовоспалительные препараты применяются короткими курсами ввиду значимой вероятности осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [45]. Описана эффективность применения ингибиторов ароматазы для лечения ГИЭ [46]. Недавно введенный пероральный антагонист ГнРГ элаголикс (elagolix) описан как препарат, выраженно снижающий болевой синдром, связанный с эндометриозом, и останавливающий прогрессирование заболевания при длительном применении (12 мес в суточной дозе 200 мг).

When you find the one

* Когда ты нашла то единственное



Алвовизан

Диеногест 2 мг



Alvogen Россия
A ZENTIVA COMPANY

ООО «АЛВОГЕН ФАРМА» 123112, г. Москва,
Пресненская набережная, д. 12, 45 этаж, офис 2
E-mail: info.russia@zentiva.com. Тел.: +7 (499) 350-13-48
www.alvogen.ru

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

РР-АЛ-01-002-9

Применение этого препарата сопряжено с побочными эффектами – приливами, снижением плотности костной ткани. Предполагается его использование с гормональной add-back-терапией [47].

Спорным вопросом является применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у больных наружным генитальным эндометриозом.

В литературных источниках последних лет отмечено, что применение КОК рекомендовано пациенткам с эндометриозом для контрацепции в качестве эмпирической терапии, профилактики рецидивов заболевания после хирургического лечения [48]. Однако следует помнить о возможных рисках при назначении данных препаратов. Учитывая, что эндометриоз характеризуется «прогестеронорезистентностью», а основным действующим компонентом в КОК является прогестаген, возможны неполноценное взаимодействие комплекса «гормон–рецептор» и, как следствие, недостаточное прогестагенное влияние данного компонента. Также возможна негативная стимуляция, связанная с применением эстрогенного компонента в составе контрацептивного препарата. Длительное применение КОК, назначаемых в стандартном циклическом режиме, сопровождается так называемыми масками ложного благополучия эндометриоза. Это проявляется временным уменьшением симптомов, в первую очередь болевого синдрома (дисменореи, диспареунии, тазовой боли). В метаанализе P. Vercellini и соавт. показано, что у 95% больных, получавших КОК в связи с тяжелой первичной дисменореей, впоследствии был диагностирован глубокий инфильтративный эндометриоз [49]. Таким образом, эффект КОК по временному уменьшению болевых симптомов при эндометриозе приводит к несвоевременному, отсроченному оперативному вмешательству. Скорее всего, КОК не являются причиной возникновения эндометриоза, а маскируют прогрессирование, уменьшая выраженность болевого синдрома. Так как многие пациентки нуждаются в эффективной контрацепции, регуляции менструального цикла, невозможно отказаться от применения КОК у больных эндометриозом, однако принципиально использовать пролонгированный режим применения КОК при минимальной дозе эстрогенного компонента в их составе. Поэтому для лечения эндометриоза рекомендованы только монофазные препараты, с минимальной дозой эстрогенного компонента, возможен выбор препаратов с повышенной дозой гестагенного компонента и рекомендуется применять так называемый пролонгированный режим приема, хотя данный режим зарегистрирован не у всех КОК [50]. P. Vercellini и соавт. считают, что при терапии кишечных форм эндометриоза более целесообразно использование монотерапии прогестагенами [51].

Противопоставление между консервативным и хирургическим лечением может быть преодолено путем возможности применения этапного подхода [52]. Неэффективное консервативное лечение болевого синдрома, а также появление нарушения функции соседних органов – мочевого пузыря, мочеточников, кишки – является показанием к оперативному лечению [1]. Многие специалисты используют такой этапный подход к лечению. Однако существуют данные о том, что имеется снижение рисков рецидивирования эндометриоза при отсутствии гормональной терапии накануне оперативного вмешательства [53]. Возможно, это связано с лучшей визуализацией очагов при отсутствии предварительной терапии и, соответственно, более радикальным их удалением. В связи с этим некоторые специалисты придерживаются более радикальной тактики и предпочитают начинать лечение с хирургического вмешательства.

Несмотря на то, что эндометриоз является хроническим рецидивирующим заболеванием, часто лечение ГИЭ завершается выполнением хирургической операции или наступлением беременности.

Гарантирует ли наступление беременности после хирургического лечения эндометриоза его длительную ремиссию? Известно, что женщины с эндометриозом испытывают облегчение симптомов во время и сразу

после беременности. Тем не менее симптомы возвращаются в подавляющем большинстве случаев. D. Alberico и соавт. установили, что 37% пациенток после родов имели клинически значимые рецидивы симптомов, требующие медицинского или хирургического лечения, а через два года после родов 84% женщин сообщили как минимум об одном болевом симптоме средней степени тяжести [54].

В обзоре литературы 2019 г. отмечается, что среди пациенток, которых лечили хирургическим путем по поводу глубокого эндометриоза, поражающего кишечник и/или мочевого пузырь, у 7,0% наблюдались рецидивирующие симптомы, а 4,1% (1,3–27,6%) были в дальнейшем прооперированы [55]. На основании оценки литературы M. Ianieri и соавт. установили, что частота рецидивов у женщин с ГИЭ находится в диапазоне от 2 до 43,5% и выше, когда рецидивом считается возвращение болевого синдрома, а не повторное хирургическое вмешательство. Три фактора риска рецидива ГИЭ с вовлечением в процесс кишечника являются модифицируемыми и немодифицируемыми: возраст, масса тела и тип операции [56].

Оперативное вмешательство и последующая медикаментозная терапия являются наиболее эффективным сочетанием для купирования симптомов заболевания и профилактики рецидивов [33, 57]. Для эффективной терапии ГИЭ и увеличения длительности безрецидивного периода актуальным и патогенетически обоснованным является включение в схемы комбинированного лечения ГИЭ иммуномодулирующей терапии рекомбинантным ИЛ-2, направленной на устранение иммунологических нарушений в полости малого таза [9].

Заключение

ГИЭ является особой формой эндометриоза, отличающейся выраженной тяжестью симптомов и поражением функции соседних органов. Хотя в последние годы много сделано для понимания патогенеза развития заболевания и ассоциированных с ним симптомов, остаются нерешенные вопросы. Несмотря на различные подходы к тактике, большинство специалистов согласны, что стратегия лечения должна исходить из того, что заболевание является хроническим и рецидивирующим. Выбор лечения должен быть индивидуальным в зависимости от выраженности клинических проявлений, характера пораженной эндометриозом функции смежных органов, таких как кишечник, мочевого пузыря, мочеточники, а также возраста и репродуктивных планов женщины. В зависимости от клинической ситуации возможно применение различных схем консервативной терапии. Планирование оперативного лечения должно быть максимально взвешенным. Радикальная операция по удалению эндометриоидных очагов, выполненная опытным хирургом в специализированном стационаре, в сочетании с медикаментозной терапией и ВРТ увеличивает шансы больной на беременность и вынашивание здорового ребенка, а последующая комбинированная терапия обеспечивает длительный безрецидивный период. Беременность и роды у пациенток при глубоких инфильтративных формах эндометриоза должны рассматриваться как состояния высокого риска по развитию тяжелых осложнений, что требует тщательного наблюдения при беременности и особого внимания при выборе метода родоразрешения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Эндометриоз. Клинические рекомендации министерства здравоохранения РФ. 2016. [Endometriosis. *Klinicheskie rekomendatsii ministerstva zdravookhraneniia RF (in Russian).*]
2. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod* 2017; 32 (2): 315–24. DOI: 10.1093/humrep/dew293

3. Ruffo G, Scopelliti F, Manzoni A et al. Long-term outcome after laparoscopic bowel resections for deep infiltrating endometriosis: a single-center experience after 900 cases. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 463058. DOI: 10.1155/2014/463058
4. Badescu A, Roman H, Aziz M et al. Mapping of bowel occult microscopic endometriosis implants surrounding deep endometriosis nodules infiltrating the bowel. *Fertil Steril* 2016; 105 (2): 430–4.e26. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.006
5. de Freitas Fonseca M, Aragao LC, Sessa FV et al. Interrelationships among endometriosis-related pain symptoms and their effects on health-related quality of life: a sectional observational study. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61 (5): 605–14. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.605
6. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P et al. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci* 2015; 22 (9): 1053–9. DOI: 10.1177/1933719115592713
7. Gordis S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril* 2017; 108 (6): 872–85.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036
8. Сельков С.А., Ярмолинская М.И., Павлов О.В. Системные и локальные уровни регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2005; 54 (1): 20–8. [Sel'kov S.A., Iarmolinskaia M.I., Pavlov O.V. Sistemye i lokal'nye urovni reguliatsii immunopatogeneticheskikh protsessov u patientsok s naruzhnym genital'nym endometriozom. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2005; 54 (1): 20–8 (in Russian).]
9. Цицкарава Д.З., Ярмолинская М.И., Селиутин А.В. и др. Оценка содержания и патогенетической роли цитокинов перитонеальной жидкости у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2017; 66 (1): 38–45. DOI: 10.17816/jowd66138-45 [Tsitskarava D.Z., Iarmolinskaia M.I., Seliutin A.V. et al. Otsenka soderzhaniia i patogeneticheskoi roli tsitokinov peritoneal'noi zhidkosti u patientsok s glubokim infil'trativnym endometriozom. *Zhur. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2017; 66 (1): 38–45 (in Russian).]
10. Коган Е.А., Хачатрян А.М., Парамонова Н.Б. и др. Прогнозирование развития распространенных форм инфильтративного эндометриоза на основании оценки экспрессии CD15 в биоптатах эндометрия. Патент РФ на изобретение №2634263/24.10.2017. [Kogan E.A., Khachatryan A.M., Paramonova N.B. et al. Prognozirovaniye razvitiia rasprostranennykh form infil'trativnogo endometriosa na osnovanii otsenki ekspressii CD15 v biopatakh endometriia. Patent RF na izobretenie №2634263/24.10.2017 (in Russian).]
11. Toullec L, Bateau F, Santulli P et al. High Levels of Anti-GM-CSF Antibodies in Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci* 2020; 27 (1): 211–17. DOI: 10.1007/s43032-019-00021-8
12. Avila I, Filogonio IDS, Costa LMP et al. Anatomic distribution of deep infiltrating endometriosis and its relationship to pelvic pain. *J Gynecol Surg* 2016; 32: 99–103. DOI: 10.1089/gyn.2015.0092
13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P et al. Reprint of: Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2019; 112 (4 Suppl. 1): e137–52. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.082
14. Comptour A, Pereira B, Lambert C et al. Identification of Predictive Factors in Endometriosis for Improvement in Patient Quality of Life. *J Min Invasive Gynecol* 2020; 27 (3): 712–20. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.05.013
15. Yela DA, Quagliato IP, Benetti-Pinto CL. Quality of Life in Women with Deep Endometriosis: A Cross-Sectional Study. *Qualidade de vida de mulheres com endometriose profunda: Estudo de corte transversal*. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020; 42 (2): 90–5. DOI: 10.1055/s-0040-1708091
16. Rush G, Misajon R, Hunter JA et al. The relationship between endometriosis-related pelvic pain and symptom frequency, and subjective well-being. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17 (1): 123. DOI: 10.1186/s12955-019-1185-y
17. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science*. 2005; 308 (5728): 1587–9. DOI: 10.1126/science.1111445
18. Hey-Cunningham AJ, Peters KM, Zavallos HB et al. Angiogenesis, lymphangiogenesis and neurogenesis in endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2013; 5: 1033–56. DOI: 10.2741/e682
19. Ефименко Т.О. Структура, характер и интенсивность болевого синдрома при различных формах наружного генитального эндометриоза. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2016; 65 (2): 24–30. DOI: 10.17816/JOWD65224-30 [Efimenko T.O. Struktura, kharakter i intensivnost' bolevoogo sindroma pri razlichnykh formakh naruzhnogo genital'nogo endometriosa. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2016; 65 (2): 24–30. DOI: 10.17816/JOWD65224-30 (in Russian).]
20. Abo C, Moatassim S, Marty N et al. Postoperative complications after bowel endometriosis surgery by shaving, disc excision, or segmental resection: a three-arm comparative analysis of 364 consecutive cases. *Fertil Steril* 2018; 109 (1): 172–8.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.001
21. Donnez J, Donnez O, Orellana R et al. Endometriosis and infertility. *Panminerva Med* 2016; 58 (2): 143–50.
22. Šalamun V, Verdenik I, Laganà AS et al. Should we consider integrated approach for endometriosis-associated infertility as gold standard management? Rationale and results from a large cohort analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297 (3): 613–21. DOI: 10.1007/s00404-017-4633-0
23. Hamdan M, Omar SZ, Dunselman G et al. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125 (1): 79–88. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000592
24. Maignien C, Santulli P, Bourdon M et al. Deep Infiltrating Endometriosis: a Previous History of Surgery for Endometriosis May Negatively Affect Assisted Reproductive Technology Outcomes. *Reprod Sci* 2020; 27 (2): 545–54. DOI: 10.1007/s43032-019-00052-1
25. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28 (6): 1552–68. DOI: 10.1093/humrep/det050
26. Carneiro MM, Costa LMP, Ávila I. To operate or not to operate on women with deep infiltrating endometriosis (DIE) before in vitro fertilization (IVF). *JBRA Assist Reprod* 2017; 21 (2): 120–5. DOI: 10.5935/1518-0557.20170027
27. Roman H, Chanavaz-Lacheray I, Ballester M et al. High postoperative fertility rate following surgical management of colorectal endometriosis. *Hum Reprod* 2018; 33 (9): 1669–76. DOI: 10.1093/humrep/dey146
28. Rubod C, Fouquet A, Bartolo S et al. Factors associated with pregnancy after in vitro fertilization in infertile patients with posterior deep pelvic endometriosis: A retrospective study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019; 48 (4): 235–9. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.06.002
29. AlKudmani B, Gat I, Buell D et al. In Vitro Fertilization Success Rates after Surgically Treated Endometriosis and Effect of Time Interval between and In Vitro Fertilization. *J Min Invasive Gynecol* 2018; 25 (1): 99–104. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.08.641
30. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010; 376 (9742): 730–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4
31. Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M et al; Guideline Committee. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2017; 358: j3935. DOI: 10.1136/bmj.j3935
32. Женское бесплодие. Клинические рекомендации министерства здравоохранения РФ (проект 2020 г.). <https://goo.su/1GhH> [Zhenskoe besplodie. Klinicheskie rekomendatsii ministerstva zdoravookhraneniia RF (proekt 2020 g.). <https://goo.su/1GhH> (in Russian).]
33. Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2017; 23 (1): 70–9. DOI: 10.17116/repro201723170-79
34. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017. [Iarmolinskaia M.I., Ailamazian E.K. Genital endometriosis. Different facets of the problem, Saint Petersburg: Eco-Vector, 2017 (in Russian).]
35. Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L et al. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2016; 106 (5): 1129–35.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.024
36. Молотков А.С., Ярмолинская М.И., Сучкова В.А. Разрыв матки в родах после комбинированного лечения инфильтративного эндометриоза: описание клинического случая. *Фарматека*. 2019; 26 (6): 111–6. [Molotkov A.S., Iarmolinskaia M.I., Suchkova V.A. Razryv matki v rodakh posle kombinirovannogo lecheniia infil'trativnogo endometriosa: opisaniye klinicheskogo sluchaia. *Farmateka*. 2019; 26 (6): 111–6 (in Russian).]
37. Пучков К.В., Попов А.А., Федоров А.А. и др. Эндометриоз-ассоциированные злокачественные опухоли, связанные с глубоким инфильтративным эндометриозом: обзор литературы и клиниче-

- ские наблюдения. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2019; 19 (4): 42–6. DOI: 10.17116/rosakush20191904142 [Puchkov K.V., Popov A.A., Fedorov A.A. et al. Endometrioz-assotsirovannye zlokachestvennye opukholi, svyazannye s glubokim infil'trativnym endometriozom: obzor literatury i klinicheskie nabludeniiia. Ros. Vestn. akushera-ginekologa. 2019; 19 (4): 42–6. DOI: 10.17116/rosakush20191904142 (in Russian).]
38. Vercellini P, Viganò P, Buggio L et al. "We Can Work It Out:" The Hundred Years' War between Experts of Surgical and Medical Treatment for Symptomatic Deep Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25 (3): 356–9. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.09.026
39. ETIC Endometriosis Treatment Italian Club. When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management. An ETIC* position statement. *Hum Reprod Open*. 2019; 2019 (3): hoz009. DOI: 10.1093/hropen/hoz009
40. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2012 (3): CD002122. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2
41. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298 (4): 747–53. DOI: 10.1007/s00404-018-4864-8
42. Barra F, Scala C, Leone Roberti Maggiore U et al. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med* 2020; 9 (1): 154. DOI: 10.3390/jcm9010154
43. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19 (10): 1109–25. DOI: 10.1080/14656566.2018.1494154
44. Brown J, Crawford TJ, Datta S et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5 (5): CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub
45. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29 (3): 400–12. DOI: 10.1093/humrep/det457
46. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Безженарь В.Ф. и др. Эффективность ингибиторов ароматазы в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2014; 1 (1): 36–40. [Iarmolinskaia M.I., Molotkov A.S., Bezhenar' V.F. et al. Effektivnost' inhibitorov aromatazy v kombinirovannom lechenii naruzhnogo genital'nogo endometrioz. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2014; 1 (1): 36–40 (in Russian).]
47. Taylor HS, Johnson N, Carr B et al. Maintenance of endometriosis-associated pain reduction and quality of life improvement in phase 3 extension studies with elagolix. *Fertil Steril* 2017; 108 (3): 96–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.294
48. Vilasagar S, Bougie O, Singh SS. A Practical Guide to the Clinical Evaluation of Endometriosis-Associated Pelvic Pain. *J Minim Invasive Gynecol* 2020; 27 (2): 270–9. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.10.012
49. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17 (2): 159–70. DOI: 10.1093/humupd/dmq042
50. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2013; 62 (6): 67–77. DOI: 10.17816/jowd62667-77 [Iarmolinskaia M.I., Denisova V.M. Znachenie genital'nogo endometrioz v patogeneze besplodiia. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2013; 62 (6): 67–77. DOI: 10.17816/jowd62667-77 (in Russian).]
51. Vercellini P, Ottolini F, Frattaruolo MP et al. Is Shifting to a Progestin Worthwhile When Estrogen-Progestins Are Inefficacious for Endometriosis-Associated Pain? *Reprod Sci* 2018; 25 (5): 674–82. DOI: 10.1177/1933719117749759
52. Taylor HS, Adamson GD, Diamond MP et al. An evidence-based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 142 (2): 131–42. DOI: 10.1002/ijgo.12521
53. Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, discexcision, or bowel resection? *Fertil Steril* 2017; 108 (6): 931–42. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.006
54. Alberico D, Somigliana E, Bracco B et al. Potential benefits of pregnancy on endometriosis symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 230: 182–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.08.576
55. Singh SS, Gude K, Perdeaux E et al. Surgical Outcomes in Patients With Endometriosis: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can* 2020; 42 (7): 881–8. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.08.004
56. Ianieri M, Mautone D, Ceccaroni M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25 (5): 786–93. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.12.025
57. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Адамьян Л.В. и др. Глубокий инфилтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики. *Акушерство и гинекология*. 2015; (8): 39–46. [Chernukha G.E., Il'ina L.M., Adamian L.V. et al. Glubokii infil'trativnyi endometrioz: posleoperatsionnye retsidivy i vozmozhnye puti ikh profilaktiki. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; (8): 39–46 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Русина Елена Ивановна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: pismo_rusina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8744-678X

Ярмолинская Мария Игоревна – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гинекологии и эндокринологии, рук. Центра диагностики и лечения эндометриоза ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Пьянкова Валерия Олеговна – клин. ординатор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: pyankova.valeriia@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9101-1981

Elena I. Rusina – D. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: pismo_rusina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8744-678X

Maria I. Yarmolinskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Prof. RAS, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Valeriia O. Piankova – Clinical Resident, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: pyankova.valeriia@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9101-1981

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы формирования преждевременной недостаточности яичников

Л.А. Марченко[✉], Р.И. Машаева, Г.Е. Чернуха

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

[✉]l.a.marchenko@yandex.ru

Аннотация

Яичник – уникальная структура женского организма, в которой одновременно представлены различные морфогистологические единицы – от примордиальных до доминантных фолликулов. В последние десятилетия внимание ученых направлено на изучение механизмов фолликулогенеза на гонадотропин-зависимой стадии. В то время как более сложные и продолжительные процессы, определяющие судьбу фолликула, происходят от момента их рекрутирования до пренатальной стадии зрелости (около 290 дней), до доминантной зрелости проходит еще 60 дней. В настоящее время доказано, что внутри фолликула устанавливается межклеточная коммуникация, предполагающая двунаправленный обмен информацией между ооцитом и его «компаньонами» – гранулезными и тека-клетками посредством ауто- и паракринных взаимодействий с помощью различных генов, факторов роста и цитокинов. Цель обзора – изучить интрафолликулярные факторы, контролируемые ранние этапы фолликулогенеза, и их нарушения, которые в конечном счете могут привести к развитию преждевременной недостаточности яичников.

Ключевые слова: фолликулогенез, преждевременная недостаточность яичников, ооцит, яичник, яйцеклетка.

Для цитирования: Марченко Л.А., Машаева Р.И., Чернуха Г.Е. Современные воззрения на ранние этапы фолликулогенеза и механизмы формирования преждевременной недостаточности яичников. Гинекология. 2020; 22 (5): 57–60. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200440

Review

Current views on the molecular mechanisms of the initial stages of folliculogenesis

Larisa A. Marchenko[✉], Roza I. Mashaeva, Galina E. Chernukha

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

[✉]l.a.marchenko@yandex.ru

Abstract

The ovary is a unique structure of the female body, which simultaneously presents various morphohistological units—from primordial to dominant follicles. Over the past decades, scientists have focused on studying the mechanisms of folliculogenesis at the gonadotropin-dependent stage. While more complex and lengthy processes that determine the fate of the follicle occur from the moment of their recruitment to the prenatral stage of maturity (about 290 days), another 60 days pass before the dominant maturity. Currently, it has been proved that intercellular communication is established within the follicle, which involves a bidirectional exchange of information between the oocyte and its “companions” – granulosa and Theca cells through auto-and paracrine interactions using various genes, growth factors and cytokines. The purpose of this review was to study intrafollicular factors that control the early stages of folliculogenesis and other disorders that may ultimately lead to the development of premature ovarian failure.

Key words: premature ovarian failure, folliculogenesis, premature ovarian failure, oocyte, ovary, ovum.

For citation: Marchenko L.A., Mashaeva R.I., Chernukha G.E. Current views on the molecular mechanisms of the initial stages of folliculogenesis. Gynecology. 2020; 22 (5): 57–60. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200440

Пул примордиальных фолликулов лоцируется в толще коркового слоя яичника, в то время как антральные фолликулы чаще встречаются в менее жесткой мозговой области [1–4]. Процесс выхода примордиальных фолликулов из тотального овариального резерва (ТОР) начинается с 20-й недели внутриутробного развития и продолжается вплоть до менопаузы. Число примордиальных фолликулов, входящих в растущий пул, напрямую зависит от его первоначального объема и хронологического возраста женщины. Согласно математической модели оценки овариального резерва W. Wallace и соавт., у женщин со своевременным наступлением менопаузы (49,6 года) из ТОР ежедневно выходит в среднем 29–30 фолликулов, при преждевременном старении яичников этот показатель не превышает трех фолликулов, у женщин с поздней менопаузой (после 60 лет) пул покидают ежедневно 250 фолликулов. С возрастом число рекрутируемых примордиальных фолликулов при своевременном выключении функции яичников снижается и к 35 годам достигает 17 фолликулов в сутки. К 44–45 годам эта величина достигает трех фолликулов [5, 6].

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – симптомокомплекс, формирующийся в возрасте до 40 лет, ассоциированный с вторичной гипергонадотропной аме-

нореей на фоне низких уровней антимюллера гормона, ингибина В, эстрогенов и тестостерона [6–8].

Для более глубокого понимания вышеизложенного патогенеза ПНЯ необходимо с учетом новых молекулярно-генетических воззрений рассмотреть основные этапы оо- и фолликулогенеза [9]. Первичные половые клетки обособляются от соматических на ранних этапах эмбриогенеза. Этот процесс необратим, при этом половые клетки тотипотентны. У 14–15-дневного эмбриона первичные половые клетки образуются из эпибласта (вне области формирования гонад). В дальнейшем они мигрируют к зачаткам гонад (половым валикам), формирующимся из мезотелия на вентральной стороне мезонефроса (примитивной почки), и продолжают при этом активно пролиферировать путем митотического деления, формируя запас гамет в яичниках [10]. Для этого этапа развития характерна неполная цитотомия овогоний во время митоза, в результате чего в гонаде создается «гнездо половых клеток», существующее продолжительное время [3, 8]. «Гнездо половых клеток» является важной стадией формирования зародышевых линий овогоний [11]. Разрушение «гнезда» зародышевых клеток непосредственно предшествует формированию первичного фолликула и является основным

фактором, влияющим на первоначальный размер резерва яичника [12].

Возможно, существует механизм «контроля качества», с помощью которого дефектные ядра теряются и здоровые ооциты формируют примордиальные фолликулы [13, 14]. Внутриклеточные рецепторы – неполярные молекулы липофильных гормонов (ретиноевая кислота), продуцирующиеся в мезонефросе, расположенном рядом с незрелыми яичниками, заставляют все первичные зародышевые клетки вступать в процесс мейоза, где они останавливаются на стадии диплоциты I фазы [15].

В настоящее время выявлен ген-кандидат развития ПНЯ (*LANOS3*), осуществляющий миграцию и пролиферацию первичных половых клеток (оогоний), формирующий к 20-й неделе внутриутробного развития семимиллионный пул примордиальных фолликулов. Гены *PGRMC1* и *FMR1* способствуют массивному процессу апоптоза в период с 20 по 40-ю неделю внутриутробного развития [16, 17].

Фолликулогенез

Фолликулогенез следует рассматривать как последовательный процесс клеточной пролиферации и дифференцировки для формирования более высоких уровней организации клеток с параллельно развивающейся физиологической атрезией фолликулов. Он состоит из нескольких фаз:

- 1) преантральная фаза, включающая стадию рекрутирования примордиальных фолликулов, формирование первичного и вторичного фолликулов;
- 2) отбор и рост антральных фолликулов (селекция от малого до преовуляторного фолликула);
- 3) созревание преовуляторных фолликулов и овуляция [18, 19].

Механизм рекрутирования фолликулов

Пусковой фактор, активирующий фолликулогенез, не известен, на эту роль претендуют представители семейства трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) – фактор дифференцировки роста-9 (*GDF-9*) и костный морфогенетический белок (*BMP15*). Процесс рекрутинга блокируется геном *Foxo3a*, при его экспериментальной инактивации происходит преждевременная активация примордиальных фолликулов с последующей их быстрой атрезией, приводящей к истощению примордиального пула с исходом в ПНЯ [20].

Гистологически примордиальный фолликул содержит незрелый ооцит ($d=20-25$ мкм), находящийся на стадии профазы I мейоза, окруженный слоем уплощенных преантральных клеток, тесно соединенных с ооцитом и базальной мембраной. Примордиальные фолликулы находятся в микросреде, исключаяющей контакт с большинством других клеток и кровеносными сосудами [21].

Экспериментально доказано, что примордиальные фолликулы, входящие в состав TOP, могут выбрать один из трех сценариев:

- 1) погибнуть в «спящем» режиме (мутация в генах *PI3K*, *PDK1*, *mTOR*, *rpS6*);
- 2) остаться в состоянии покоя и выжить в течение десятилетий жизни женщины в «спящем» режиме, вплоть до менопаузы (за счет супрессоров фолликулярной активации *PTEN*, *TSC1*, *TSC2*, *Foxo3a*, *p27Kip1*, *P27*, *AMH* и генов поддержания выживания примордиальных фолликулов *PDK1* и *rpS6*);
- 3) вступить в процесс рекрутирования с последующей атрезией основного пула растущих фолликулов (гены *PI3K*, *PDK1*, *mTOR*, *rpS6*, поддерживающие выживание примордиальных фолликулов) [22].

Ключевым событием трансформации примордиальных фолликулов в первичные является преобразование плоских клеток преантральной в кубические, что способствует быстрому росту яйцеклетки (до 80 мкм). В первичном фолликуле секретруется слизеподобный субстрат, содержащий гликопротеид – *zona pellucida*, отделяющий его от гранулезных клеток [23].

Антимюллеров гормон продуцируется кубическими гранулезными клетками, ингибируя их активацию [24]. Счита-

ется, что первичные фолликулы не обладают рецепторами к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), однако они реагируют на аналоги циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) путем увеличения экспрессии рекомбинантного ФСГ и ароматазы [25]. Первичные фолликулы также продуцируют белок *RSPO2*, который стимулирует их переход во вторичные через сигнальный путь *Wnt* [26].

Процесс активации фолликула регулируется ооцит-специфическими транскрипционными факторами (*FIGLA*, *NOBOX*, *LHX8*, *SOHLH 1/2*, *FOXL2*) [27], а также преантральными клетками, которые выделяют факторы роста и цитокины. Они не только играют ключевую роль на стадии начального формирования примордиальных фолликулов, но и ускоряют постнатальную потерю ооцитов и блокируют процесс рекрутирования фолликулов [28]. Быстрый рост ооцита связан с реактивацией генома ооцита. В период роста ооцит становится транскрипционно активным, так как он должен вырабатывать достаточное количество белков и транскриптов матричной (информационной) РНК (мРНК) [29].

Доказано, что рекрутирование или активация (переход от стадии покоя до стадии роста) примордиальных фолликулов происходит за счет сигнального пути *PI3K-Akt-Foxo3*. Одновременно с этим активация примордиальных фолликулов сопровождается увеличением числа кубических клеток гранулезы на начальной стадии в ответ на ооцит-продуцирующие факторы роста фибробластов (*FGF2*) и ингибирующий лейкоцитарный фактор (*LIF*) [28]. Активированный ооцит инициирует выделение ТФР- β . Одновременное действие белков семейства ТФР- β , *GDF-9* и *BMP15* способствует в дальнейшем пролиферации клеток гранулезы и взаимодействию ооцитов и кумулюсных клеток [25].

Набор пула преантральных и антральных фолликулов начинается с периода полового созревания с появления суточных выбросов гонадотропин-рилизинг-гормона – гонадолиберина (с возраста включения функционирования гипоталамо-гипофизарной яичниковой оси). В результате этого устанавливается циклическая секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ на фоне достижения определенного уровня кровотока в яичниках [30].

В преантральном фолликуле происходит дальнейшая пролиферация гранулезных клеток, приобретающих многослойность, внутри от базальной мембраны формируются клетки тека интерна (*theca interna*), кнаружи – тека экстерна (*theca externa*), соприкасающиеся со стромой. Тека-клетки секретируют *BMP7* для поддержания жизнеспособности гранулезных клеток, а ооцит секретирует ростовые факторы *BMP15*, *GDF-9*, которые регулируют рост преантрального фолликула. Тека интерна содержит большое количество митохондрий с трубчатыми кристами, гладкую эндоплазматическую сеть, а также многочисленные липидные везикулы, в которых осуществляется продукция андрогенов из холестерина. Тека экстерна представлена фибробластами, гладкомышечными клетками и макрофагами [25].

В фолликуле, достигшем антральной стадии, также формируется сосудистая сеть, не соприкасающаяся с базальной мембраной. Экспериментально доказано, что рост вторичного фолликула управляется путем паракринной регуляции за счет *CNP* (натрийуретического пептида С типа) и *R-спондина-2*. *Kit*-лиганд (*KL*), продукт гранулезных клеток фолликула, играет ключевую роль в качестве первичного звена между ростом ооцитов и пролиферацией клеток гранулезы [31]. Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1, соматомедин С) – пептид, структурно и функционально похожий на инсулин, оказывает биологический эффект, подобно гормону роста, участвуя в пролиферации базальных клеток гранулезы [32].

В большинстве исследований доказано, что преантральная стадия роста фолликулов гонадотропин-независима, ИФР-1 индуцирует экспрессию рецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR) в зернистых клетках ауто- и паракринным путем, повышая гонадотропинчувствительность [33], а обработка преантральных фолликулов гонадотропинами (ФСГ и ЛГ) способствует их росту до антраль-

ной стадии [34, 35]. В отличие от примордиальных, преантральные фолликулы на начальной стадии обладают FSHR и по мере роста становятся все более гонадотропин-чувствительными.

Антральный фолликул

Зрелый антральный фолликул легко обнаруживается при ультразвуковом исследовании, когда его диаметр достигает 0,3–0,5 см. Максимальный диаметр антрального фолликула – 1 см [35].

В антральном фолликуле представлены два типа гранулезных клеток: муральные, расположенные на стенке фолликула, и кумулозные, окружающие ооцит и находящиеся с ним в тесном метаболическом контакте. На этих подтипах клеток обнаруживаются рецепторы к ФСГ, при этом ооцит продолжает продуцировать ростовой фактор *BMP15* [25]. Когда общая численность клеток гранулезы достигает примерно 2000 (что доказано на мышинных моделях), антральная полость заполняется фолликулярной жидкостью, представляющей собой плазменный экссудат, продуцируемый гранулезными клетками и ооцитом. В фолликулярной жидкости синтезируются факторы роста и цитокины: интерлейкин-6, 8, 12, *BMP2*, АРЕГ (амфирегулин) и *GDF-9*, внутри которых концентрация эстрадиола выше, чем в плазме [36]. На тека-клетках антрального фолликула, окружающих капиллярную сеть, присутствуют рецепторы к ЛГ и инсулину [37].

На этой стадии развития яйцеклетка блокирует процесс преждевременной лютеинизации фолликула, обеспечивая в дальнейшем многоступенчатый процесс выхода ооцита из фолликула – овуляцию. Взаимодействие между фолликулами и гипоталамо-гипофизарной яичниковой осью становится важнейшим событием на антральной стадии фолликулогенеза.

На этой стадии роста фолликулов холестерин связывается с липопротеиновыми рецепторами или синтезируется *de novo*, и затем транспортируется в митохондрии для осуществления дальнейших этапов биосинтеза гормонов. Процесс переноса холестерина в митохондрии является важным этапом регуляции секреции стероидных гормонов с участием белка острого стероидогенного ответа StAR (Stocco steroidogenic acute regulatory protein) [38–41]. При необходимости повышенного синтеза половых гормонов к транспортной функции StAR подключается белок TSP0, что свидетельствует об их синергизме [42]. В дальнейшем холестерин превращается в прегненолон и диффундирует в эндоплазматический ретикулум, трансформируясь в прогестерон под действием 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы или в дегидроэпиандростерон-сульфат, благодаря продукции ферментов 17 α -гидроксилазой, 17, 20-десмолазой. Эти же ферменты катализируют дегидроэпиандростерон-сульфат и прогестерон в андростендион. В тека-клетках андростендион с помощью 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы превращается в тестостерон. В клетках гранулезы андростендион под действием ароматазы превращается в эстрон, а тестостерон – в эстрадиол [39].

Активность клеток гранулезы находится под контролем ФСГ и ооцита. ФСГ действует на гранулезные клетки и активирует аденилатциклазный путь, известный также как цАМФ-зависимый путь/протеинкиназа PKA (сАМР/РКА) [43], который стимулирует пролиферацию и дифференцировку кумулозных клеток. С помощью генов *GDF-9*, *BMP15* и *FGF8b* ооциты контролируют экспрессию белков клеточного цикла и синтез ДНК в гранулезных клетках, чтобы способствовать их пролиферации [44]. Транскрипционный фактор *FOXL2* стимулирует экспрессию ингибина В, Сур1 Ia1, StAR, тем самым регулируя процессы метаболизма и дифференцировки [45].

На механизмах формирования преобладающего и доминантного фолликулов в данном обзоре мы останавливаться не будем, так как у больших с ПНЯ достичь самостоятельной овуляции практически невозможно.

В результате представленных данных становится очевидным, что яйцеклетка является важнейшей морфофункциональной структурой, которая наравне с гипоталамо-гипо-

физарными стимулами принимает участие в созревании фолликулов и управляет собственной овуляцией.

Наряду с командой молекулярных «игроков», которые в основном активируют процессы фолликулогенеза, существует система «ограничения», регулирующая:

- 1) число доминантных фолликулов, способных овулировать (с учетом анатомо-функциональных возможностей молочных желез и матки);
- 2) расход овариального резерва (профилактика преждевременного старения яичников);
- 3) баланс между первичным субстратом половых гормонов (холестерина) для секреции андрогенов и активностью многочисленных ферментных систем для реализации всех этапов фолликулогенеза.

Ведущими звеньями в патогенезе развития ПНЯ являются: врожденное снижение ТОР (75 тыс. и менее примордиальных фолликулов), нарушение процесса рекрутирования фолликулов (за счет нарушений Нирро- и Акт-сигнальных путей), ускорение процесса апоптоза примордиальных фолликулов (мутации гена *FMR1*) и процесса преждевременной лютеинизации фолликулов [6]. Врожденное снижение ТОР предположительно обусловлено мутациями и полиморфизмами ведущих генов, участвующих в процессах оо- и фолликулогенеза (*NANOS3*, *FOXL2*, *BMP15* и *GDF-9*, *FSHR*, *AMH* и *AMHR2*) [8].

Более 20 лет назад британские ученые доказали, что сигнальный путь Нирро в зависимости от местоположения отдельных фолликулов внутри яичника регулирует размер фолликулов и клеточную пролиферацию, а также межфолликулярную сигнализацию [46]. Доминантный фолликул может усиливать сигнализацию Нирро в соседних меньших фолликулах, чтобы подавить их рост. Во время каждой овуляции большие структурные изменения, связанные с разрывом фолликулов, также могут изменить локальное нарушение сигнального пути Нирро из-за вызванных разрывами изменений полимеризации актина вблизи поверхностного эпителия. Дефекты в сигнальных генах Нирро связаны с механизмом формирования ПНЯ за счет блокады роста фолликулов, а также могут вызывать злокачественные новообразования яичников. Таким образом, достижения в области изучения эндокринологии гонад совместно с инновационными открытиями молекулярной биологии и генетики, а также использование трансгенных технологий позволили сформулировать новое представление о фолликулогенезе.

Знания об интрафолликулярных факторах, контролируемых ранние этапы роста фолликулов, помогут не только разработать патогенетические основы развития опухолевых процессов яичников, но и раскрыть патогенез формирования первичной и вторичной яичниковой недостаточности, что позволит разработать молекулярно-генетические мишени для лечения этой сложной овариальной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Адамян Л.В., Деметьева В.О., Смольникова В.Ю. и др. Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста. Доктор.ру. 2019; 11 (166): 44–9.
[Adamian L.V., Dement'eva V.O., Smol'nikova V.Iu. et al. Novye vozmozhnosti khirurgii v vosstanovlenii utrachennykh funktsii iaichnikov pri prezhdevremennoi nedostatochnosti iaichnikov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Doktor.ru. 2019; 11 (166): 44–9 (in Russian).]
2. Williams CJ, Erickson GF. Morphology and Physiology of the Ovary. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278951/>
3. Зубарев И.В. Роль хронических поражений печени матери в нарушении становления эндокринной и репродуктивной функции яичников потомства в условиях эксперимента. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Оренбург, 2012.
[Zubarev I.V. Rol' khronicheskikh porazhenii pecheni materi v narushenii stanovleniia endokrinnoi i reproduktivnoi funktsii iaichnikov potomstva v usloviakh eksperimenta. Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Orenburg, 2012 (in Russian).]

4. Choi JK, Agarwal P, Huang H et al. The crucial role of mechanical heterogeneity in regulating follicle development and ovulation with engineered ovarian microtissue. *Biomaterials* 2014; 35 (19): 5122–8.
5. Faddy MJ, Gosden R. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod* 1995; 10 (4): 770–5.
6. Wallace WHB, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010; 5 (1): e8772.
7. The ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31 (5): 926–37. DOI: 10.1093/humrep/dew027
8. Tingen C, Kim A, Woodruff TK. The primordial pool of follicles and nest breakdown in mammalian ovaries. *Mol Hum Reprod* 2009; 15 (12): 795–803.
9. Ford EA, Beckett EL, Roman SD et al. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction* 2020; 159 (1): R15–29.
10. Штаут М.И., Курило Л.Ф. Состав соматических и половых клеток гонад человека в пре- и постнатальный период. *Онтогенез*. 2019; 2: 127–40. [Shtaut M.I., Kurilo L.F. Sostav somaticheskikh i polovykh kletok gonad cheloveka v pre- i postnatal'nyi period. *Ontogenez*. 2019; 2: 127–40 (in Russian).]
11. Ye H, Zheng T, Li W et al. Ovarian Stem Cell Nests in Reproduction and Ovarian Aging. *Cell Physiol Biochem* 2017; 43 (5): 1917–25.
12. De Felici M, Klinger FG, Farini D et al. Establishment of oocyte population in the fetal ovary: primordial germ cell proliferation and oocyte programmed cell death. *Reprod BioMed Online* 2005; 10 (2): 182–91.
13. Grive KJ, Freiman RN. The developmental origins of the mammalian ovarian reserve. *Development* 2015; 142 (15): 2554–63.
14. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015; 30 (3): 608–15.
15. Borum K. Oogenesis in the mouse: A study of the meiotic prophase. *Exp Cell Res* 1961. 24 (3): 495–507.
16. Ideta A, Yamashita S, Seki-Soma M et al. Generation of exogenous germ cells in the ovaries of sterile *NANOS3*-null beef cattle. *Sci Rep* 2016; 6 (1): 1–9.
17. Rehnitz J, Alcoba DD, Brum IS et al. *FMR1* and *AKT/mTOR* signalling pathways: potential functional interactions controlling folliculogenesis in human granulosa cells. *Reprod BioMed Online* 2017; 35 (5): 485–93.
18. Боровая Т.Г. Половая система. Руководство по гистологии. СПб.: СпецЛит, 2011; с. 398–425. [Borovaia T.G. The reproductive system. *Histology guide*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2011; p. 398–425 (in Russian).]
19. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1 (2): 81–7.
20. Sanfins A, Rodrigues P, Albertini DF. *GDF-9* and *BMP-15* direct the follicle symphony. *J Assist Reprod Genet* 2018; 35 (10): 1741–50.
21. Dalman A, Totonchi M, Valojerdi M. Human Ovarian Theca-Derived Multipotent Stem Cells Have The Potential To Differentiate Into Oocyte-Like Cells *In Vitro*. *Cell J* 2019; 20 (4): 527–36.
22. Hao X, Anastácio A, Liu K et al. Ovarian Follicle Depletion Induced by Chemotherapy and the Investigational Stages of Potential Fertility-Protective Treatments – A Review. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (19): 4720.
23. Wang J-J, Ge W, Liu J-C et al. Complete *in vitro* oogenesis: retrospects and prospects. *Cell Death Differ* 2017; 24 (11): 1845–52.
24. Sonigo C, Beau I, Binart N et al. Anti-Müllerian Hormone in Fertility Preservation: Clinical and Therapeutic Applications. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019; 13.
25. Каменницкий И.С. Выявление факторов формирования фолликулов в яичниках детей: киссептина, рецептора киссептина, ароматазы, рецептора антимюллерова гормона. СПб.: 2017. [Kamenitsky I.S. Identification of follicular formation factors in the ovaries of children: kisspeptin, kisspeptin receptor, aromatase, anti-Müllerian hormone receptor. Saint Petersburg, 2017 (in Russian).]
26. Cheng Y, Kawamura K, Takae S et al. Oocyte-derived *R-spondin2* promotes ovarian follicle development. *FASEB J* 2013; 27 (6): 2175–84.
27. Jagarlamudi K, Rajkovic A. Oogenesis: Transcriptional regulators and mouse models. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 356: 31–9.
28. Kawashima I, Kawamura K. Regulation of follicle growth through hormonal factors and mechanical cues mediated by Hippo signaling pathway. *Syst Biol Reprod Med* 2018; 64 (1): 3–11.
29. Williams CJ, Erickson GF. *Morphology and Physiology of the Ovary*. 2012 Jan 30. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A (Eds.) *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000.
30. Марченко Л.А., Машаева Р.И. Клинико-лабораторная оценка овариального резерва с позиции репродуктолога. *Акушерство и гинекология*. 2018; 8. [Marchenko L.A., Mashaeva R.I. Kliniko-laboratornaia otsenka ovarial'nogo rezervava s pozitsii reproduktologa. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 8 (in Russian).]
31. Skinner MK. Regulation of Primordial Follicle Assembly and Development. *Hum Reprod Update* 2005; 11 (5): 461–71.
32. Steinkampf MP, Mendelson CR, Simpson ER. Effects of Epidermal Growth Factor and Insulin-like Growth Factor I on the Levels of mRNA Encoding Aromatase Cytochrome P-450 of Human Ovarian Granulosa Cells. *Mol Cell Endocrinol* 1988; 59 (1–2): 93–9.
33. Ipsa E, Cruzat VF, Kagize JN et al. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Action in Reproductive Tissues. *Front Endocrinol* 2019; 10: 777.
34. Hsueh AJW, Kawamura K, Cheng Y et al. Intraovarian Control of Early Folliculogenesis. *Endocrine Rev* 2015; 36 (1): 1–24.
35. Денисенко М.В., Курцер М.А., Курило Л.Ф. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016; 17 (2): 20–8. [Denisenko M.V., Kurtser M.A., Kurilo L.F. Trends in the formation of the ovarian follicular reserve. *Andrology and Genital Surgery*. 2016; 17 (2): 20–8 (in Russian).]
36. Taghavi SA, Ashrafi M, Mehdizadeh M et al. Toll-like receptors expression in follicular cells of patients with poor ovarian response. *Int J Fertil Steril* 2014; 8 (2): 183–92.
37. Dupont J, Scaramuzzi RJ. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle. *Biochem J* 2016; 473 (11): 1483–501.
38. Sreerangaraja Urs DB, Wu W-H, Komrskova K et al. Mitochondrial Function in Modulating Human Granulosa Cell Steroidogenesis and Female Fertility. *Int J Mol Sci* 2020. 21 (10): 3592.
39. Ganesan S, Keating AF. Ovarian mitochondrial and oxidative stress proteins are altered by glyphosate exposure in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2020; 402: 115116.
40. Czuchlej SC, Volonteri MC, Scaia MF, Ceballos NR. Characterization of Star protein of *Rhinella arenarum* (Amphibia, Anura). *Gen Comp Endocrinol* 2020; 295: 113535.
41. Selvaraj V, Stocco DM, Clark BJ. Current knowledge on the acute regulation of steroidogenesis. *Biol Reprod* 2018; 99 (1): 13–26.
42. Papadopoulos V, Aghazadeh Y, Fan J et al. Translocator protein-mediated pharmacology of cholesterol transport and steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 408: 90–8.
43. Lounas A, Vernoux N, Germain M et al. Mitochondrial sub-cellular localization of cAMP-specific phosphodiesterase 8A in ovarian follicular cells. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 1–10.
44. Sugiura K, Su Y-Q, Diaz FJ et al. Oocyte-derived *BMP15* and *FGFs* cooperate to promote glycolysis in cumulus cells. *Development* 2007; 134 (14): 2593.
45. Park M, Shin E, Won M et al. *FOXL2* Interacts with Steroidogenic Factor-1 (*SF-1*) and Represses *SF-1*-Induced *CYP17* Transcription in Granulosa Cells. *Mol Endocrinol* 2010; 24 (5): 1024–36.
46. Baker SJ, Spears N. The role of intra-ovarian interactions in the regulation of follicle dominance. *Hum Reprod Update* 1999; 5 (2): 153–65.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Машаева Роза Истановна – аспирант отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mashaevaros@gmail.com

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

Larisa A. Marchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: la.marchenko@yandex.ru

Roza I. Mashaeva – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mashaevaros@gmail.com

Galina E. Chernukha – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_chernukha@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования

О.А. Громова^{✉1}, И.Ю. Торшин¹, Т.Р. Гришина², С.И. Малявская³

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

✉ unesco.gromova@gmail.com

Аннотация

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), являясь комплексными регуляторами процессов воспаления, принципиально важны для поддержки беременности и развития плода. Докозагексаеновая кислота (ДГК) и эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) являются наиболее важными представителями омега-3-ПНЖК. Представлены результаты систематического анализа 1973 исследований дозозависимых эффектов ДГК и ЭПК в нутрициальной поддержке беременности. Результаты анализа позволяют утверждать, что дотации ДГК/ЭПК беременным эффективны только в дозах не менее 200 мг/сут. В соответствии с результатами проведенного анализа оптимальными представляются дозы ДГК/ЭПК в диапазоне 400–800 мг/сут. Доза омега-3-ПНЖК для конкретного пациента может быть оценена на основании измерений уровней ДГК и ЭПК в мембранах эритроцитов. Для достижения специфических терапевтических эффектов (например, снижения уровней триглицеридов, терапии послеродовой депрессии и др.) могут потребоваться более высокие дозы омега-3-ПНЖК (3–5 г/сут). При адекватном выборе режима дозирования дотации ДГК/ЭПК положительно влияют на соматическое здоровье женщин репродуктивного возраста, способствуют профилактике осложненной беременности и определяют программу развития ребенка в последующие годы жизни. Препараты ДГК/ЭПК эффективны в адьювантной терапии различных хронических патологий.

Ключевые слова: докозагексаеновая кислота, эйкозапентаеновая кислота, дозирование, беременность, внутриутробное развитие, 9 месяцев Омегамамы.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Малявская С.И. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования. Гинекология. 2020; 22 (5): 61–69. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200423

Review

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in supporting pregnancy and fetal development: dosing considerations

Olga A. Gromova^{✉1}, Ivan Iu. Torshin¹, Tatiana R. Grishina², Svetlana I. Maliavskaia³

¹Federal Research Center “Informatics and Management”, Moscow, Russia;

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

³Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

✉ unesco.gromova@gmail.com

Annotation

Being complex regulators of inflammation processes omega-3-polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are vitally important for supporting pregnancy and fetal development. Docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) are the most important omega-3-PUFAs. The article presents the results of a systematic analysis of 1973 studies of dose-dependent effects of DHA and EPA in nutritional support of pregnancy. The analysis results suggest that DHA/EPA donations for pregnant women are effective only in doses of at least 200 mg/day. According to the analysis results, the optimal doses of DHA/EPA are in the 400- to 800-mg/day range. The dose of omega-3-PUFA for a particular patient can be assessed by the measurement of the DHA and EPA levels in the erythrocyte membrane. To achieve specific therapeutic effects (for example, lowering triglyceride levels, therapy for postpartum depression, etc.), higher doses of omega-3-PUFAs (3–5 g/day) may be required. With an adequate choice of dosing regimen, DHA /EPA donations have a beneficial effect on the somatic health of women of reproductive age, help to prevent pregnancy complications and determine the child development program in the subsequent years of life. DHA/EPA drugs are effective in the adjuvant therapy of various chronic disorders.

Key words: docosahexaenoic acid, eicosapentaenoic acid, dosing, pregnancy, intrauterine development, 9 Mesiatsev Omegamama.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Iu., Grishina T.R., Maliavskaia S.I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in supporting pregnancy and fetal development: dosing considerations. Gynecology. 2020; 22 (5): 61–69. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200423

Введение

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются одним из наиболее востребованных микронутриентов, принципиально важных для поддержания физиологической беременности. Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) необходимы прежде всего для осуществления естественного завершения воспалительного процесса (так называемое разрешение воспаления), которое осуществляется при участии резолвинов и протектинов, синтезируемых из ДГК/ЭПК [1]. Воздействие этих сигнальных молекул на функцию эндотелия, коагуляцию, агрегацию тромбоцитов, вазоспазм (в том числе спиральных артерий плаценты) не только обеспечивает физиологическое течение беременности, но также важно для профилактики и терапии акушерских осложнений (привычное невынашивание, преждевременные роды,

тромбофилические нарушения с развитием плацентарной недостаточности, избыточная прибавка массы тела во время беременности), патологий развития плода (задержка внутриутробного развития, макросомия, аутизм, нарушения зрения, аллергические заболевания) и в лечении послеродовой депрессии [2].

Несмотря на важность омега-3-ПНЖК как эссенциального компонента нутрициальной поддержки физиологического течения беременности, недостаточное потребление омега-3-ПНЖК вообще и ДГК/ЭПК в частности широко распространено во всем мире. Например, в популяционной выборке из США (n=24 621) более 90% участников потребляли менее 500 мг/сут (в среднем 110 мг/сут). При этом всего 6,2% опрошенных принимали витаминно-минеральный комплекс (ВМК) с омега-3-ПНЖК, причем большинство использованных ВМК содержало столь малые

Таблица 1. Ключевые слова, достоверно ассоциированные с дозозависимыми эффектами ДГК/ЭПК во время беременности					
Table 1. Key words reliably associated with dose-dependent effects of DHA/EPA during pregnancy					
Ключевое слово (англ.)	Ключевое слово (рус.)	v_1	v_2	$D_{инф}$	a
Development of infant	Развитие младенца	0,285	0,005	422,8	33
Administration dosage	Дозировка приема	0,343	0,083	414,2	35
Development of newborn	Развитие новорожденного	0,277	0,005	411,8	37
Arachidonic acid cascade	Каскад арахидоновой кислоты	0,224	0,005	331,8	53
Brain development	Развитие мозга	0,230	0,031	315,3	58
Lactation	Лактация	0,099	0,000	148	158
Preterm birth	Преждевременные роды	0,086	0,006	123,8	195
Erythrocytes	Эритроциты	0,071	0,000	107	238
Placenta	Плацента	0,062	0,001	91,97	291
Birth weight	Масса тела при рождении	0,059	0,003	85,23	320
Pregnancy complications	Осложнения беременности	0,057	0,001	83,96	327
Child development	Развитие ребенка	0,053	0,003	77,2	362
Adolescent	Подростковый	0,066	0,019	74,4	375
Neurodevelopment	Неврологическое развитие	0,049	0,001	72,49	385
Visual acuity	Острота зрения	0,070	0,025	67,16	414
Retina	Сетчатка глаза	0,042	0,001	61,95	457
Phosphatidylcholine	Фосфатидилхолин	0,035	0,001	51,49	574
Progesterone	Прогестерон	0,033	0,007	41,55	733
Triglycerides	ТГ	0,026	0,004	34,96	913
Autism	Аутизм	0,007	0,001	8,1	1123

Примечание: v_1 , v_2 – частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов K_1 (абстракты по исследуемой теме, т.е. ДГК/ЭПК при беременности) и в выборке абстрактов K_2 (контрольная выборка абстрактов), $D_{инф}$ – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2 , a – ранг информативности (порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям $D_{инф}$). Порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$.

количества ДГК/ЭПК, что поправка на прием ВМК не приводила к существенному увеличению ежедневного потребления [3]. Например, в Китае, даже на морском побережье, среднее потребление ДГК составляло всего 24,3 мг/сут, а внутри страны – 8,84 мг/сут [4]. Среднее ежедневное потребление ДГК в 76 развивающихся странах составило всего 48,9 мг/сут [5], а потребление ЭПК беременными, как правило, еще ниже [6].

В российском исследовании женщин репродуктивного возраста (20–45 лет, $n=895$, в том числе 107 беременных) показано, что среднее суточное потребление омега-3-ПНЖК было довольно низким и составило: ЭПК $0,021 \pm 0,102$ г/сут, ДГК $0,052 \pm 0,140$ г/сут. Более низкая обеспеченность женщин ЭПК и ДГК ассоциирована со снижением адаптационного резерва сердечно-сосудистой системы ($p=0,04$), хроническим бронхитом ($p=0,04$), депрессией ($p=0,035$), отсутствием верхних «зубов мудрости» ($p=0,014$), предрасположенностью к аутоиммунным процессам ($p=0,031$), а также избыточным накоплением ушной серы ($p=0,0037$). Число женщин репродуктивного возраста, регулярно употребляющих препараты на основе стандартизированных форм омега-3-ПНЖК, не превышало 7%, причем большинство из них принимали препараты омега-3-ПНЖК именно в рамках нутрициальной поддержки беременности [7].

Имеющийся объем публикаций по данному вопросу достаточно большой. Например, при запросе «(docosahexaenoic OR eicosapentaenoic OR DHA)» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed найдено 25 436 ссылок; при запросах по нутрициальной поддержке беременности, в том числе по дозозависимым эффектам «(docosahexaenoic OR eicosapentaenoic OR DHA) AND (pregnancy OR Pregnant OR gestation)», – 1973 ссылки. Поэтому в рамках проведения исследования мы осуществили компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов искусственного интеллекта, развиваемых в рамках топологического [8, 9] и метрического подходов [10] к задачам распознавания/классификации [11, 12].

Результаты и обсуждение

В качестве контрольной выборки публикаций использовались 1970 случайно выбранных публикаций из найденных по запросу «(pregnancy OR Pregnant) NOT docosahexaenoic NOT DHA NOT eicosapentaenoic» в базе данных PubMed. В результате проведенного анализа текстов отобраны наиболее информативные ключевые слова, описывающие дозозависимые эффекты ДГК/ЭПК во время беременности (табл. 1).

Анализ полученного списка наиболее информативных ключевых слов (см. табл. 1) показал, что дозозависимые эффекты ДГК/ЭПК связаны, в частности, с модуляцией активности каскада арахидоновой кислоты, происходящей в результате накопления ДГК/ЭПК в виде фосфатидилхолинов в мембране эритроцитов и других типов клеток. Дотация омега-3-ПНЖК способствуют снижению уровней триглицеридов (ТГ). Накопление ДГК/ЭПК в материнском молоке во время лактации оказывает широчайшее воздействие на неврологическое развитие новорожденного, младенца и ребенка вплоть до подросткового возраста, положительно влияя на функцию сетчатки глаза, остроту зрения и снижая риск аутизма. Дефицит ДГК/ЭПК во время беременности ассоциирован с осложнениями беременности и родов: нарушениями функции плаценты, преждевременными родами, низкой массой тела при рождении и др. Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам Международной классификации болезней 10-го пересмотра позволил выделить особенности патологий, ассоциированных с недостаточной обеспеченностью ДГК/ЭПК во время беременности (табл. 2).

Перечисленные в табл. 2 патологии могут быть подразделены на 4 основные группы (рис. 1):

- **Нарушения функции плаценты** (O45. Преждевременная отслойка плаценты – abruption placentae, O14.0. Преэклампсия (нефропатия) средней тяжести, O14.1. Тяжелая преэклампсия).
- **Осложнения беременности и родов** (O94. Последствия осложнения беременности, деторождения и послеродо-

Таблица 2. Особенности патологий, достоверно ассоциированных с недостаточной обеспеченностью ДГК/ЭПК во время беременности (по результатам анализа выборки 1973 публикаций)

Table 2. Features of disorders reliably associated with a deprivation of DHA/EPA during pregnancy (based on the analysis of a sample of 1973 publications)

Код	Диагноз Международной классификации болезней 10-го пересмотра	N1	N2	ОШ
O44	Предлежание плаценты	437	19	14,9
P02.0	Поражения плода и новорожденного, обусловленные предлежанием плаценты	437	19	14,9
Q80.4	Ихтиоз плода («плод Арлекин»)	361	33	7,08
O43	Плацентарные нарушения	545	60	5,95
O36.5	Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери	4986	894	4,61
O36.6	Избыточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери	4441	834	4,24
O66.2	Затрудненные роды вследствие необычно крупного плода	516	83	4,06
E63.0	Недостаточность незаменимых жирных кислот	5551	1199	3,89
P00.9	Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными состояниями матери	3018	618	3,58
O75.0	Дистресс матери во время родов и родоразрешения	3077	803	2,77
P02.2	Поражения плода и новорожденного, обусловленные неуточненными и другими морфологическими и функциональными аномалиями плаценты	1029	256	2,67
P01	Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями беременности у матери	6184	1944	2,61
O31	Осложнения, характерные для многоплодной беременности	583	148	2,57
K42	Пупочная грыжа	257	66	2,51
O14.2	HELLP-синдром	392	118	2,15
O60	Преждевременные роды	596	181	2,15
P90	Судороги новорожденного	588	184	2,08
P80	Гипотермия новорожденного	586	184	2,08
O68	Роды и родоразрешение, осложнившиеся стрессом плода	1903	626	2,06
O22.2	Поверхностный тромбоз веноз в время беременности	4124	1598	1,86
O45	Преждевременная отслойка плаценты (abruptio placentae)	622	222	1,82
P05	Замедленный рост и недостаточность питания плода	1299	478	1,8
O69	Роды и родоразрешение, осложнившиеся патологическим состоянием пуповины	1186	438	1,79
O22.0	Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности	4149	1671	1,78
O25	Недостаточность питания при беременности	3788	1573	1,69
O14.0	Презеклампсия (нефропатия) средней тяжести	451	179	1,63
O14.1	Тяжелая презеклампсия	451	179	1,63
O14.9	Презеклампсия (нефропатия) неуточненная	451	179	1,63
O94	Последствия осложнения беременности, деторождения и послеродового периода	3769	1686	1,55
O99.0	Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период	4156	1943	1,49
O21	Чрезмерная рвота беременных	3752	1774	1,45
O75	Другие осложнения родов и родоразрешения, не классифицированные в других рубриках	624	285	1,42

Примечание. N1 – общее число информативных ключевых слов в описаниях исследований по ДГК, N2 – общее число информативных ключевых слов в описаниях исследований в контроле, ОШ по сравнению с контролем. Диагнозы упорядочены по убыванию ОШ, т.е. от диагнозов, более типичных для нарушений регуляции обмена ДГК, к менее типичным диагнозам. Все описанные отличия были статистически достоверными ($p < 10^{-6}$ по критерию χ^2).

вого периода, O75.0. Дистресс матери во время родов и родоразрешения, P90. Судороги новорожденного).

- Поражения плода и новорожденного (P01. Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями беременности у матери, O36.5. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери, O36.6. Избыточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери).
- Соматические коморбидные патологии (O22.0. Варикозное расширение вен нижних конечностей во время беременности, O99.0. Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период, O25. Недостаточность питания при беременности).

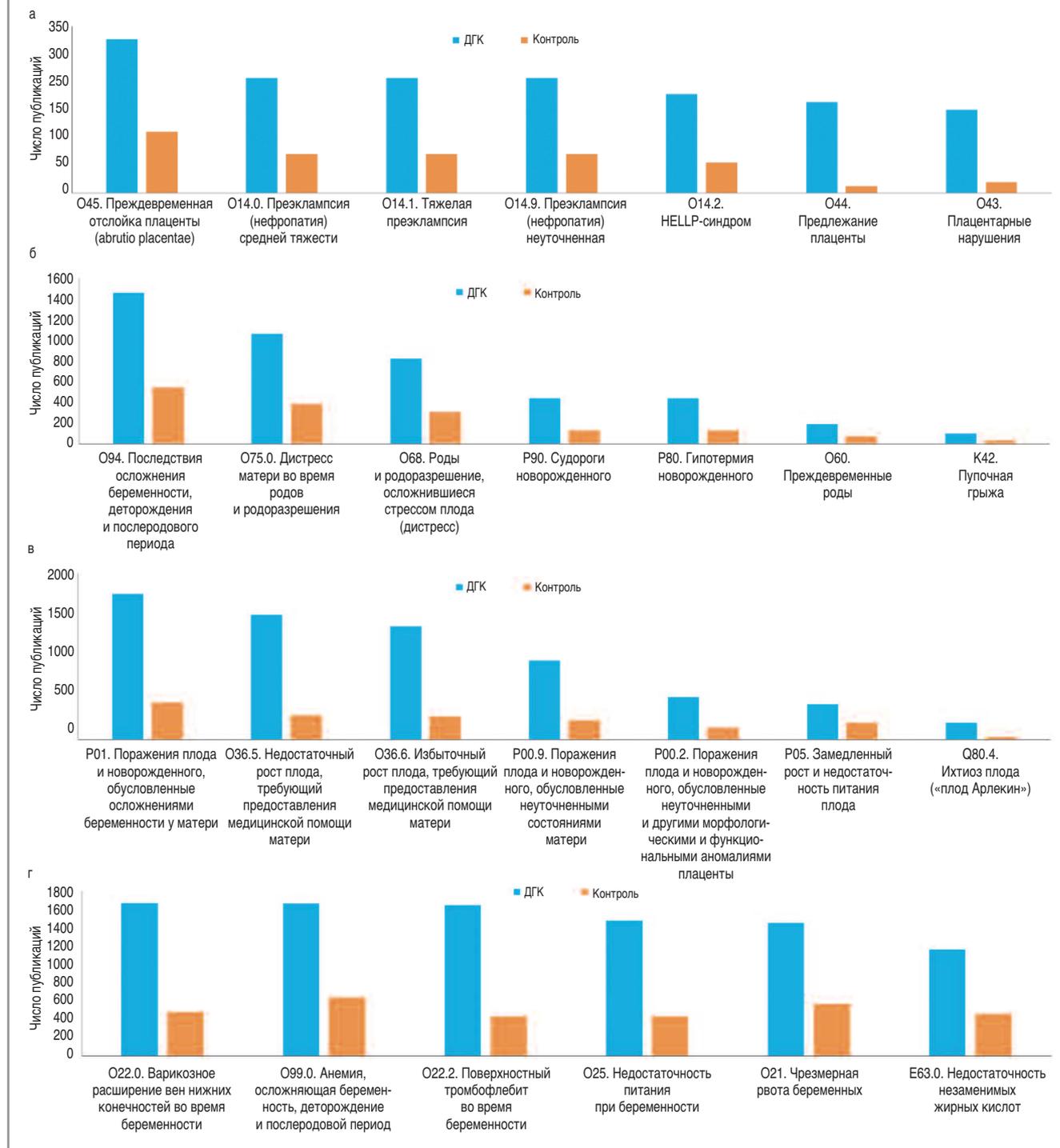
Далее мы последовательно рассмотрим взаимосвязи между дотациями различных доз ДГК/ЭПК и соматическим здоровьем женщин и мужчин репродуктивного возраста, эффекты ДГК/ЭПК в нутрициальной поддержке беременности и в развитии ребенка в последующие годы жизни.

Дотации ДГК/ЭПК и соматическое здоровье

Одним из наиболее исследованных эффектов ДГК/ЭПК является *антиатеросклеротическое действие, обусловленное воздействием ДГК на уровни ТГ*. Дотации ДГК и ЭПК (2,4 г/сут, ДГК:ЭПК 2,7:1) взрослым с гипертриглицеридемией (150–499 мг/дл, n=93) снижали уровни ТГ в среднем на -18,9% ($p < 0,001$) и повышали уровни липопротеина высокой плотности (+4,3%, $p < 0,05$) [13]. При этом дотации ДГК (от 1 до 2,5 г/сут) приводят к снижению уровней ТГ вне зависимости от нуклеотидных вариантов генов APOE, FADS1, FADS2, ELOVL2, ELOVL5, CETP, SCD1, PPARA и LIPF [14].

Дотации ДГК+ЭПК (4:1) в дозе 1 г/сут эффективно снижали уровни ТГ и увеличивали размер частиц липопротеина высокой плотности у женщин репродуктивного возраста (n=53). Участницы с умеренно повышенными уровнями ТГ плазмы принимали 0, 0,35, 0,7 или 1,0 г/сут ДГК+ЭПК или плацебо в течение 8 нед. Доза омега-3-ПНЖК в 1 г/сут уменьшали уровни ТГ на 23% (рис. 2) и дозозави-

Рис. 1. Патологии, достоверно ассоциированные с недостаточной обеспеченностью ДГК/ЭПК во время беременности: а – нарушения функции плаценты; б – осложнения беременности и родов; в – поражения плода и новорожденного; г – соматические патологии, коморбидные недостаточности ДГК/ЭПК.
 Fig. 1. Disorders reliably associated with a deprivation of DHA / EPA during pregnancy: a – dysfunction of the placenta; b – complications of pregnancy and childbirth; c – damage to the fetus and newborn; d – somatic pathologies, comorbid DHA/EPA deficiencies.



симо снижали уровни липопротеинов очень низкой плотности ($r=0,45, p=0,003$) [15].

Метаанализ 8 рандомизированных исследований ($n=2062$) подтвердил, что прием омега-3-ПНЖК в дозах более 2 г/сут значительно снижает уровни *ключевого регулятора метаболизма ТГ аполипопротеина С-3* в крови ($-22,18$ мг/л, 95% доверительный интервал – ДИ $-31,61$ – $-12,75, p<0,001$) [16]. Систематический анализ 17 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил, что дотации ЭПК+ДГК в дозах более 1 г/сут в течение 3 мес и более стимулируют значительное снижение уровня ТГ (-12% , 95% ДИ -25 – 7%). Более высокие

дозы ЭПК+ДГК (≥ 3 г/сут) вызывают еще более выраженное снижение ТГ (рис. 3) [17].

Помимо атеросклеротического действия, ДГК положительно влияют и на другие аспекты гемодинамики. Например, *дотации ДГК (400 мг/сут, 2 нед) улучшали функцию тромбоцитов* и снижали окислительный стресс у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В результате приема ДГК отметили уменьшение агрегации тромбоцитов, вызванной коллагеном ($-46,5\%, p<0,001$), снижение уровней тромбосана В2 в тромбоцитах ($-35\%, p<0,001$) и уровней 11-дегидро-тромбосана В2 в моче ($-13,2\%, p<0,001$) [18].

Рис. 2. Дозозависимое снижение уровней ТГ в плазме крови после приема 0, 0,35, 0,7 или 1 г/сут омега-3-ПНЖК (ДГК:ЭПК 4:1, по данным работы [15]).

Fig. 2. Dose-dependent decrease in plasma TG levels after taking 0, 0.35, 0.7 or 1 g/day of omega-3-PUFA (DHA:EPA 4:1, according to [15]).

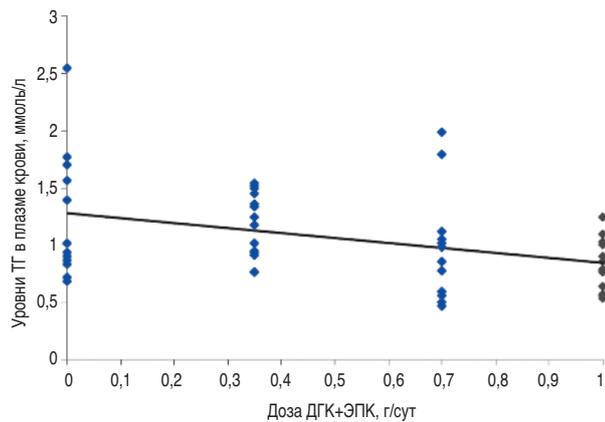
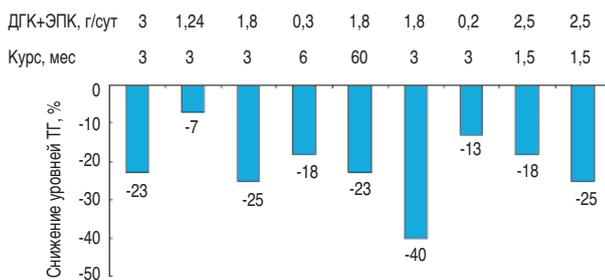


Рис. 3. Снижение уровней ТГ в рандомизированных исследованиях приема ЭПК+ДГК пациентами с метаболическим синдромом [17]. Все приведенные изменения были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Fig. 3. A decrease in TG levels in randomized trials of EPA+DHA intake in patients with metabolic syndrome [17]. All these changes were statistically significant ($p < 0.05$).



Эффекты ДГК/ЭПК на нормализацию липидного профиля и функцию тромбоцитов позволяют использовать стандартизированные препараты ДГК/ЭПК для профилактики сердечно-сосудистой патологии [19, 20]. Например, метаанализ 6 когортных исследований ($n=16\,126$) подтвердил, что риск ишемической болезни сердца снижался на 15% (отношение шансов – ОШ 0,85, 95% ДИ 0,76–0,95) при увеличении концентрации ДГК в крови на каждые 0,06 ммоль/л [21]. Метаанализ бесстатинных подходов к лечению гипертриглицеридемии, суммарно включивший данные 24 исследований ($n=197\,270$), подтвердил, что увеличение потребления ЭПК на каждые 1 г/сут ассоциировано с 7% снижением риска сердечно-сосудистой патологии (относительный риск – ОР 0,93, 95% ДИ 0,91–0,95, $p < 0,0001$) [22].

Положительное воздействие ДГК на уровни ТГ ассоциировано с улучшением состояния печени. Например, дотации ДГК (4 г/сут ЭПК+ДГК) при неалкогольной жировой болезни печени улучшают чувствительность к инсулину, снижают концентрации ТГ в крови, снижают отложения жира в печени и обеспечивают более быструю переработку жира, поступающего с пищей (эксперименты с жирами, меченными изотопом ^{13}C) [23].

Дотации омега-3-ПНЖК (2,4 г омега-3-ПНЖК, 6 мес) снижали уровни ТГ и повышали уровни липопротеина высокой плотности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и абдоминальным ожирением ($n=64$) [24]. Дотации омега-3-ПНЖК (520 мг ДГК+ЭПК, 24 нед) пациентам с сахарным диабетом 2-го типа ($n=54$) благотворно влияли на уровень глюкозы в крови ($p=0,001$), ТГ ($p=0,002$) и атерогенный индекс ($p=0,031$) [25]. Добавление моноацилглицеридовых форм

омега-3-ПНЖК увеличивало всасывание ДГК (300 мг/сут) и ЭПК (500 мг/сут) у пациентов с ожирением и вызванной орлистатом мальабсорбцией липидов ($n=45$) [26].

Метаанализ 14 исследований ($n=685$) подтвердил, что дотации ДГК/ЭПК (1500 мг/сут ЭПК, 1200 мг/сут ДГК) в течение 12 нед способствовали повышению уровней адипонектина (0,48 мкг/мл; 95% ДИ 0,27–0,68; $p < 0,00001$) и снижению уровней фактора некроза опухолей α ($p=0,03$) [27].

Важным направлением использования ДГК является терапия так называемого сухого глаза – синдрома, который встречается в 3 раза чаще с наступлением беременности. Дотации ДГК+ЭПК (900–1000 мг/сут ЭПК, 500 мг/сут ДГК, 90 дней) приводили к снижению воспаления, уменьшению осмолярности слезы и повышенной стабильности слезной жидкости у пациенток с сухостью глаз ($n=54$). Снижение осмолярности слезной жидкости ($-18,6 \pm 4,5$ мОсмоль/л, плацебо: $-1,5 \pm 4,4$ мОсмоль/л, $p < 0,001$) сопровождалось снижением уровней провоспалительного цитокина интерлейкина-17А ($-27,1 \pm 10,9$, контроль: $+46,5 \pm 30,4$ пг/мл, $p=0,02$) [27]. Дотации омега-3-ПНЖК (1000 мг/сут ЭПК+500 мг/сут ДГК, 90 дней) также оказывали нейропротекторное действие на нервную сеть глаза у пациенток с синдромом сухого глаза [28].

Важным направлением использования ДГК и ЭПК является адъювантная терапия депрессивных состояний и других психиатрических патологий. Имеющийся клинический опыт показывает, что психиатрические расстройства (в том числе депрессия, гиперактивность с дефицитом внимания, пограничное расстройство личности, расстройство питания) могут требовать использования доз омега-3-ПНЖК до 5–6 г/сут [29]. Например, дотации ЭПК+ДГК (6,6 г/сут, 8 нед) улучшают результаты терапии депрессивного расстройства ($n=28$), способствуя снижению балла по шкале Гамильтона ($p < 0,001$) [30].

Метаанализ 8 клинических исследований ($n=638$) подтвердил, что соотношение ЭПК к ДГК более 1,5 (ЭПК – 1700 мг/сут, ДГК – 1100 мг/сут) весьма эффективно в лечении послеродовой депрессии. Терапия депрессии посредством ЭПК+ДГК не сопровождалась достоверным увеличением побочных эффектов [31].

Дотации ДГК/ЭПК для нутрициальной поддержки беременности

Противовоспалительные, антикоагулянтные, нормолипидемические эффекты обуславливают важность использования ДГК/ЭПК для поддержки беременности. Например, дотации ДГК (600 мг/сут) с 16–20-й недели беременности ($n=505$) способствуют увеличению длительности гестации на 4–4,5 сут. Увеличение содержания ДГК в эритроцитах на каждый 1% ассоциировано с удлинением гестации в среднем на 1,6 сут [32]. В исследовании беременных ($n=869$) содержание ДГК в грудном молоке ассоциировано с беглостью речи и с памятью на цифры в послеродовой период ($p < 0,05$) [33].

Проспективное крупномасштабное когортное исследование ($n=65\,220$, 1302 случая преэклампсии, 301 случай тяжелой преэклампсии) показало, что более высокое потребление ДГК во время беременности снижает риск преэклампсии. Женщины в верхнем квинтиле потребления ДГК (более 170 мг/сут) имели более низкий риск преэклампсии (ОР 0,67, 95% ДИ 0,51–0,89) и тяжелой преэклампсии [ОР 0,46 (0,25–0,83)], чем женщины в нижнем квинтиле потребления ДГК (менее 40 мг/сут ДГК); рис. 4 [34].

Метаанализ 14 клинических исследований показал, что дотации ДГК/ЭПК (в среднем 640 мг/сут ДГК и 900 мг/сут ЭПК) во время беременности способствуют снижению риска преэклампсии на 18% (ОР 0,82, 95% ДИ 0,70–0,97, $p=0,024$) [35].

Одними из наиболее важных маркеров, позволяющих оценить долговременные дозозависимые эффекты дотаций ДГК и ЭПК на накопление этих омега-3-ПНЖК в организме, являются:

- 1) содержание ДГК/ЭПК в мембранах эритроцитов;
- 2) содержание ДГК/ЭПК в молоке (в период лактации).

Эпидемиологические исследования показали, что у беременных с пожизненно высоким потреблением рыбы уровни ДГК+ЭПК в эритроцитах составляют $\approx 8\%$, а содержание ДГК+ЭПК в молоке при лактации составляет $\approx 1\%$ [36].

В исследовании беременных с дефицитом омега-3-ПНЖК (ДГК+ЭПК в эритроцитах 5,5%) участницы случайным образом распределены на прием различных доз ДГК+ЭПК: 225+90 мг/сут (n=9), 450+180 мг/сут (n=9), 675+270 мг/сут (n=11) и 900+360 мг/сут (n=7) начиная с 20–36 нед гестации и до 4 нед после родов. Регрессионный анализ данных исследования показал, что женщинам со сниженными уровнями ЭПК+ДГК в эритроцитах необходимо принимать 750–1000 мг/сут ДГК+ЭПК в течение всей беременности, чтобы к концу беременности достичь содержания ДГК+ЭПК в эритроцитах не менее 8%, а содержания ДГК+ЭПК в грудном молоке – не менее 1% (рис. 5) [36].

Доза ДГК в 180–200 мг/сут является, по всей видимости, самой низкой из эффективных доз ДГК при физиологической беременности. В исследовании лактирующих матерей с нормальной массой тела (n=409) суточное потребление ДГК разделено на 3 уровня (<57 мг/сут, 57–185 мг/сут и >185 мг/сут). Концентрация ДГК в грудном молоке в группе получавших ДГК >185 мг/сут значительно выше по сравнению с контролем ($p=0,003$). Прием ДГК в количествах 185 мг/сут и более приводил к достоверному увеличению концентрации ДГК в грудном молоке [37].

Дотации ДГК/ЭПК во время беременности улучшают развитие ребенка

Адекватное накопление ДГК и ЭПК в организме беременной оказывает многочисленные положительные эффекты на развитие плода и в последующем – ребенка. Для достижения этих эффектов необходимы дозы в диапазоне 400–800 мг/сут, позволяющие эффективно компенсировать недостаточность ДГК.

Дотации ДГК беременным (600 мг/сут) начиная с 14-й недели гестации *повышают адаптационный ресурс плода, нормализуют показатели вариабельности сердечного ритма*, рассчитанные по магнитокардиограммам. Более высокая вариабельность сердечного ритма ассоциирована с большей адаптивностью вегетативной нервной системой [38].

У младенцев, рожденных от матерей, получавших дотации ДГК (400 мг/сут) с 12-й недели беременности и до 4 мес после родов (n=60), отмечены достоверно более высокий процент Т-лимфоцитов CD4+ и *снижение продукции γ -интерферона, что важно для снижения хронического воспаления у плода и новорожденного* [39].

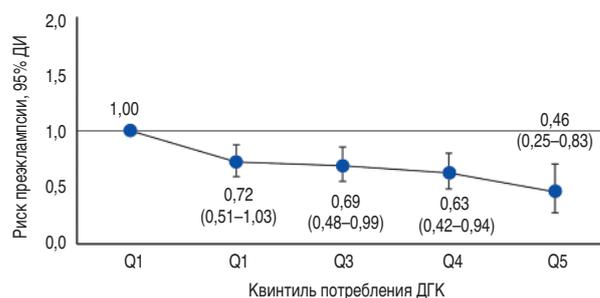
Дотации ДГК (400 мг/сут) беременным с низким диетарным потреблением (55 мг/сут, n=1094) начиная с 18-й недели беременности вплоть до родов способствовали *нормализации антропометрических показателей новорожденных*. В подгруппе первородящих женщин (n=370) отметили двукратное снижение риска задержки внутриутробного развития новорожденных ($p=0,03$) [40].

Дотации ДГК (400 мг/сут) беременным (n=270) начиная с 16-й недели беременности и до родов способствовали улучшению *неврологического развития новорожденных*. Напротив, младенцы, рожденные от беременных, получавших плацебо (т.е. беременные с дефицитом ДГК/ЭПК), подвержены повышенному риску замедления языкового развития, измеряемого как число понимаемых слов (ОШ 3,22, 95% ДИ 1,49–6,94, $p=0,002$), снижению словарного запаса к 14 мес жизни (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,22–5,58, $p=0,01$) и снижению способности к конструированию предложений к возрасту 18 мес (ОШ 2,60, 95% ДИ 1,15–5,89, $p=0,02$). Дотации ДГК также способствовали улучшению языкового развития по шкале Бейли III к возрасту 18 мес. Острота зрения младенцев, матери которых принимали 400 мг/сут ДГК во время беременности, достоверно повышалась уже к возрасту 2 мес (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,10–6,54, $p=0,03$) [41].

Заметим, что уже в первом квартале 2021 г. в России появится ВМК 9 месяцев Омегамама. Комплекс – единственный на российском рынке состав для беременных, содержа-

Рис. 4. Дозозависимое снижение риска преэклампсии при повышении суточного потребления ДГК (по данным исследования [34]).

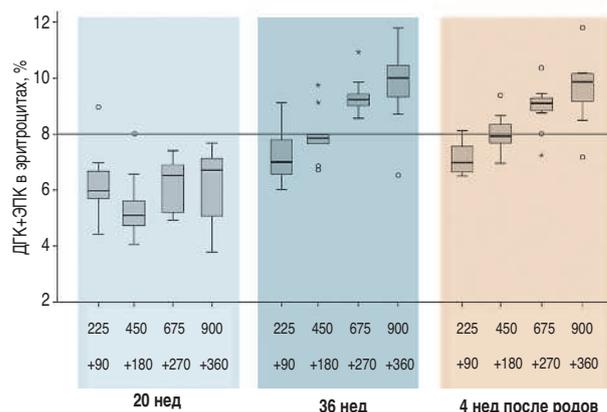
Fig. 4. Dose-dependent reduction in the risk of preeclampsia with an increase in daily intake of DHA (according to the study [34]).



Примечание. Квинтили потребления ДГК определялись как процент от общего числа калорий (Q1: 0,04–0,25%, Q2: 0,26–0,29%, Q3: 0,30–0,33%, Q4: 0,34–0,37%, Q5: 0,38–1,40%), что приблизительно соответствует следующему потреблению ДГК: Q1: 50–300 мг/сут, Q2: 301–419 мг/сут, Q3: 420–449 мг/сут, Q4: 450–500 мг/сут, Q5: 501–1000 мг/сут.

Рис. 5. Дозозависимые эффекты приема ДГК+ЭПК на содержание ДГК+ЭПК в эритроцитах у беременных [36].

Fig. 5. Dose-dependent effects of DHA + EPA intake on the DHA+EPA levels in erythrocytes in pregnant women [36].



Примечание. В начале исследования подгруппы не отличались по содержанию ДГК+ЭПК. В исследовании получено регрессионное уравнение ЭПК+ДГК (%) = $5,8 + 2,9 \times 10^{-3} \times \text{доза (мг)}$. Доза ДГК+ЭПК, необходимая для достижения целевого содержания ДГК+ЭПК в эритроцитах (8%), к 36-й неделе беременности составила 759 мг/сут.

щий максимальную дозу ДГК, 400 мг в 1 капсуле, а также 12 витаминов и 9 микроэлементов в 1 таблетке. Комплекс 9 месяцев Омегамама направлен на нутрициологическое управление рисками невынашивания и преэклампсии, послеродовой депрессии, задержки развития плода, нарушений формирования мозга и органа зрения, а также на снижение рисков аллергических заболеваний у новорожденных, родившихся от матерей, получавших нутрициологическую поддержку ДГК и ее синергистами (витамины D, A, E, B₁, B₂, B₆, B₉ – в активной форме L-метилфолата кальция, B₁₂, C – в форме аскорбата натрия, биотин, йод, марганец, селен, кальций, фосфор, цинк, медь).

Метаанализ 38 исследований (n=5541) подтвердил, что дотации ДГК/ЭПК во время беременности и лактации способствовали улучшению индекса умственного развития Бейли (MDI, +3,33 балла, 95% ДИ 0,72–5,93), индекса психомоторного развития Бейли (PDI, +1,06, 95% ДИ 0,10–2,03) и остроты зрения ($p<0,001$) [42].

О качестве препаратов ДГК/ЭПК, используемых у беременных

В настоящее время предлагается широкий выбор биологически активных добавок (БАД) для беременных. Ком-

плексы ДГК/ЭПК отличаются по составу исходного сырья, методам стандартизации состава и дозам ЭПК и ДГК. Например, комплексное исследование жирнокислотного состава различных БАД на основе омега-3-ПНЖК показало, что суммарное содержание ЭПК+ДГК в БАД, равно как и суммарное содержание омега-6+омега-11-ПНЖК, являются количественными маркерами, позволяющими отделять более стандартизированные БАД омега-3-ПНЖК (Солгар омега-3 700, Фемибион наталкер-2, Омега-3 концентрат, Омегамама) от менее стандартизированных (Fish oil-Teva, Омегатрин, Омеганол и др.) [43].

Следует отметить, что качество фармацевтической стандартизации образцов омега-3-ПНЖК оценивается не только по жирнокислотному, но и по микроэлементному составу. Если в качестве исходного сырья используется крупная морская рыба с длительным жизненным циклом (тунец, лосось и др.), то это повышает риск накопления ртути и других токсических элементов в производимом БАД. Поэтому в качестве сырья для изготовления БАД для беременных следует использовать мелкую морскую рыбу с коротким жизненным циклом (анчоусы, сардины, сельдь).

Поскольку концентрация ДГК в мозге плода превышает концентрацию ЭПК, то при изготовлении БАД для нутрициальной поддержки беременности и развития плода рекомендуют использовать такие пропорции ДГК:ЭПК, как 3:1, 5:1 и более (РЕПР-2019). Примером такого БАД является 9 месяцев Омегамама с соотношением ДГК:ЭПК, равным 5:1; в 1 капсуле БАД содержится 150 мг омега-3-ПНЖК. Фармацевтическая субстанция для БАД 9 месяцев Омегамама (ROPUFA-30, пр-во DSM, Швейцария) изготавливается на основе экстракта жира из анчоусов и сардин (эти виды рыб имеют короткий жизненный цикл и практически не накапливают токсичных металлов), очищена от запаха рыбы, который может вызывать тошноту у беременных.

ДГК- и ЭПК-субстанции 9 месяцев Омегамама защищены от окисления посредством добавления α -, β - и γ -токоферолов и аскорбил пальмитата (производное витамина С). Следует подчеркнуть, что субстанции ROPUFA-30 присвоен сертификат фармакологического качества «Ph/Eur», в том числе для применения при подготовке к беременности, у беременных, кормящих и детей с периода новорожденности.

Комплекс 9 месяцев Омегамама, производимый на основе стандартизированной фармацевтической субстанции ДГК, активной формы фолатов, активной формы витамина С, витаминов В₁, В₂, В₆, В₉, В₁₂, А, Е, D и 9 макро- и микроэлементов, наиболее эффективно использовать в контексте комплексной нутриентной поддержки, предполагающей сбалансированное питание женщины по белкам, жирам и углеводам, дотации пребиотиков и пробиотиков, экологическую чистоту продуктов, пониженную нагрузку поваренной солью, усилителями вкуса (глутамат и др.), химическими консервантами, красителями и сбалансированный питьевой режим.

Заключение

Применение стандартизированных ДГК и ЭПК у беременных в адекватных дозах обеспечивает профилактику невынашивания, преэклампсии, преждевременных родов, послеродовой депрессии, задержки развития плода, нарушений формирования мозга и органа зрения. В долгосрочной перспективе прием ДГК и ЭПК в адекватных дозах во время беременности улучшает когнитивное развитие ребенка в дошкольном и подростковом возрасте, предупреждает развитие аллергических заболеваний. Результаты систематического анализа 1973 исследований дозозависимых эффектов ДГК/ЭПК позволяют утверждать, что дотации ДГК+ЭПК беременным эффективны только в дозах не менее 400 мг/сут (оптимальный диапазон – 400–800 мг/сут). Для достижения специфических терапевтических эффектов (например, снижение уровня ТГ, терапия послеродовой депрессии и др.) могут потребоваться более высокие дозы (3,5 г/сут).

ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ МАМЫ И РЕБЕНКА
9
МЕСЯЦЕВ
ОМЕГАМАМА
— КОМПЛЕКС —

ПОЛНОЦЕННАЯ
ЗАБОТА
2 В 1



**Единственный¹
витамино-
минеральный
комплекс
для беременных,
содержащий
докозагексаеновую
кислоту в дозировке
400 мг**

- **400 мг ДГК² для развития мозга и зрения будущего ребенка**
- **12 витаминов и 9 минералов**
- **Лучшее усвоение фолиевой кислоты благодаря активной форме витамина**
- **Улучшенное усвоение железа, меди, цинка и марганца благодаря органической форме минералов**

1. Среди витаминно-минеральных комплексов для беременных и кормящих женщин, зарегистрированных на территории Российской Федерации (по данным IQVIA, август 2020)

2. Докозагексаеновая кислота (ДГК) — незаменимая полиненасыщенная жирная кислота класса Омега-3

VALENTA
фармацевтика

АО "Валента Фарм" 121471, г. Москва,
ул. Рябиновая, д. 26, стр. 10, БЦ "West Plaza"
д. 18/2. Тел. +7 (495) 933 60 80,
факс +7 (495) 933 60 81

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект №20-07-00537.

This work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research, project No. 20-07-00537.

Литература/References

- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zakharova I.N. et al. *Omega-3- полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике.* РМЖ. 2017; 25 (11): 836–42. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zakharova I.N. et al. *Omega-3 polinenasyshchennyye zhirnyye kisloty: prirodnyye istochniki i znachenie v pediatricheskoi praktike.* RMZh. 2017; 25 (11): 836–42 (in Russian).]
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Serov V.N. *О профилактической, лечебной и избыточной дозе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в прегравидарный период, во время беременности и кормления грудью. Эффективная фармакотерапия.* 2014; 45: 28–37. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Serov V.N. *O profilakticheskoi, lechebnoi i izbytochnoi doze omega-3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v pregravidarnyi period, vo vremya beremennosti i kormleniya grud'yu. Effektivnaia farmakoterapiia.* 2014; 45: 28–37 (in Russian).]
- Richter CK, Bowen KJ, Mozaffarian D et al. *Total Long-Chain n-3 Fatty Acid Intake and Food Sources in the United States Compared to Recommended Intakes: NHANES 2003–2008.* *Lipids* 2017; 52 (11): 917–27. DOI: 10.1007/s11745-017-4297-3
- Liu MJ, Li HT, Yu LX et al. *A Correlation Study of DHA Dietary Intake and Plasma, Erythrocyte and Breast Milk DHA Concentrations in Lactating Women from Coastland, Lakeland, and Inland Areas of China.* *Nutrients* 2016; 8 (5): 312. DOI: 10.3390/nu8050312
- Forsyth S, Gautier S, Salem N Jr. *Estimated Dietary Intakes of Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid in Infants and Young Children Living in Developing Countries.* *Ann Nutr Metab* 2016; 69 (1): 64–74. DOI: 10.1159/000448526
- Muthayya S, Dwarkanath P, Thomas T et al. *The effect of fish and omega-3 LCPUFA intake on low birth weight in Indian pregnant women.* *Eur J Clin Nutr* 2009; 63 (3): 340–6. DOI: 10.1038/sj.ejcn.160293317957193
- Limanova O.A., Gromova O.A., Volkov A.Yu. et al. *Низкое потребление омега-3-ПНЖК полиненасыщенных жирных кислот и риск различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста.* РМЖ. 2017; 10. <https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/nizkoe-potreblenie-omega-3-polinenasyschennykh-zhirnykh-kislot-i-risk-razlichnykh-zabolevaniy-u-zhel/>. [Limanova O.A., Gromova O.A., Volkov A.Yu. et al. *Nizkoe potreblenie omega-3 PNZhK polinenasyshchennykh zhirnykh kislot i risk razlichnykh zabolevaniy u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta.* RMZh. 2017; 10. <https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/nizkoe-potreblenie-omega-3-polinenasyschennykh-zhirnykh-kislot-i-risk-razlichnykh-zabolevaniy-u-zhel/> et al (in Russian).]
- Torshin IY, Rudakov KV. *Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach.* *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017; 27 (1): 16–28. DOI: 10.1134/S1054661817010151
- Torshin IYu, Rudakov KV. *Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values.* *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2017; 27 (2): 184–99. DOI: 10.1134/S1054661817020110
- Torshin IY. *Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics.* *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2013; 23 (2): 319–27. DOI: 10.1134/S1054661813020156
- Torshin IYu, Rudakov KV. *On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties.* *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).* 2016; 26 (3): 483–96. DOI: 10.1134/S1054661816030202
- Torshin IYu, Rudakov KV. *On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables.* *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2019; 29 (4): 654–67. DOI: 10.1134/S1054661819040175
- Maki KC, Yurko-Mauro K, Dicklin MR et al. *A new, microalgal DHA- and EPA-containing oil lowers triacylglycerols in adults with mild-to-moderate hypertriglyceridemia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2014; 91 (4): 141–8. DOI: 10.1016/j.plefa.2014.07.012
- AbuMweis SS, Panchal SK, Jones PJH. *Triacylglycerol-Lowering Effect of Docosahexaenoic Acid Is Not Influenced by Single-Nucleotide Polymorphisms Involved in Lipid Metabolism in Humans.* *Lipids* 2018. DOI: 10.1002/lipd.12096
- Sparkes C, Gibson R, Sinclair A et al. *Effect of Low Dose Docosahexaenoic Acid-Rich Fish Oil on Plasma Lipids and Lipoproteins in Pre-Menopausal Women: A Dose-Response Randomized Placebo-Controlled Trial.* *Nutrients* 2018; 10 (10). DOI: 10.3390/nu10101460
- Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Mikhailidis DP et al. *Effect of omega-3 supplements on plasma apolipoprotein C-III concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* *Ann Med* 2018; 1–11. DOI: 10.1080/07853890.2018.1511919
- Lopez-Huertas E. *The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients: a systematic review of randomised controlled trials.* *Br J Nutr* 2012; 107 (Suppl. 2): S185–94. DOI: 10.1017/S0007114512001572
- Vericel E, Colas R, Calzada C et al. *Moderate oral supplementation with docosahexaenoic acid improves platelet function and oxidative stress in type 2 diabetic patients.* *Thromb Haemost* 2015; 114 (2): 289–96. DOI: 10.1160/TH14-12-1003
- Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Микронутриенты и репродуктивное здоровье.* Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Micronutrients and reproductive health. Guide.* Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).]
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. *О репрессиях w-3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины.* ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 91–114. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114 [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. *Concerning the “repression” of w-3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidencebased medicine.* FАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern pharmacoeconomic and pharmacoepidemiology. 2019; 12 (2): 91–114. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114 (in Russian).]
- Borges MC, Schmidt AF, Jefferis B et al. *Circulating Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Individual Participant Data Meta-Analysis in Up to 16 126 Participants.* *J Am Heart Assoc* 2020; 9 (5): e013131. DOI: 10.1161/JAHA.119.013131. PubMed PMID: 32114887.
- Marston NA, Giugliano RP, Im K et al. *Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials.* *Circulation* 2019; 140 (16): 1308–17. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998. PubMed PMID: 31530008; PMCID: PMC6791781.
- Hodson L, Bhatia L, Scorletti E et al. *Docosahexaenoic acid enrichment in NAFLD is associated with improvements in hepatic metabolism and hepatic insulin sensitivity: a pilot study.* *Eur J Clin Nutr* 2017; 71 (8): 973–9. DOI: 10.1038/ejcn.2017.9
- Wang F, Wang Y, Zhu Y et al. *Treatment for 6 months with fish oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids has neutral effects on glycemic control but improves dyslipidemia in type 2 diabetic patients with abdominal obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Eur J Nutr* 2017; 56 (7): 2415–22. DOI: 10.1007/s00394-016-1352-4. PubMed PMID 27913872.
- Jacobo-Cejudo MG, Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL et al. *Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Patients.* *Nutrients* 2017; 9 (6): 573. DOI: 10.3390/nu9060573. PubMed PMID 28587203.
- Cruz-Hernandez C, Destaillets F, Thakkar SK et al. *Monoacylglycerol-enriched oil increases EPA/DHA delivery to circulatory system in humans with induced lipid malabsorption conditions.* *J Lipid Res* 2016; 57 (12): 2208–16. DOI: 10.1194/jlr.P070144

27. Becic T, Studenik C. Effects of Omega-3 Supplementation on Adipocytokines in Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab J* 2018; 42 (2): 101–16. DOI: 10.4093/dmj.2018.42.2.101. PubMed PMID: 29676540; PMCID: PMC5911513.
28. Chinnery HR, Naranjo Golborne C, Downie LE. Omega-3 supplementation is neuroprotective to corneal nerves in dry eye disease: a pilot study. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017; 37 (4): 473–81. DOI: 10.1111/opo.12365. PubMed PMID 28295445.
29. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with Omega-3 Fatty Acids in Psychiatric Disorders: A Review of Literature Data. *J Clin Med* 2016; 5 (8). DOI: 10.3390/jcm5080067
30. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (4): 267–71
31. Zhang MM, Zou Y, Li SM et al. The efficacy and safety of omega-3 fatty acids on depressive symptoms in perinatal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Transl Psychiatry* 2020; 10 (1): 193. DOI: 10.1038/s41398-020-00886-3. PubMed PMID: 32555188; PMCID: PMC7299975.
32. Harris MA, Reece MS, McGregor JA et al. The Effect of Omega-3 Docosahexaenoic Acid Supplementation on Gestational Length: Randomized Trial of Supplementation Compared to Nutrition Education for Increasing n-3 Intake from Foods. *Biomed Res Int* 2015: 123078. DOI: 10.1155/2015/123078
33. Prado EL, Ashorn U, Phuka J et al. Associations of maternal nutrition during pregnancy and post-partum with maternal cognition and caregiving. *Matern Child Nutr* 2018; 14 (2): e12546. DOI: 10.1111/mcn.12546. PubMed PMID 29098783.
34. Arvizu M, Afeiche MC, Hansen S et al. Fat intake during pregnancy and risk of preeclampsia: a prospective cohort study in Denmark. *Eur J Clin Nutr* 2019; 73 (7). DOI: 10.1038/s41430-018-0290-z
35. Bakouei F, Delavar MA, Mashayekh-Amiri S et al. Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced- hypertension or preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2020; 59 (1): 8–15. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.11.002. PubMed PMID: 32039806.
36. Stoutjesdijk E, Schaafsma A, Dijk-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Fish oil supplemental dose needed to reach 1g% DHA+EPA in mature milk. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018; 128: 53–61. DOI: 10.1016/j.plefa.2017.11.003
37. Deng J, Li X, Ding Z, Wu Y et al. Effect of DHA supplements during pregnancy on the concentration of PUFA in breast milk of Chinese lactating mothers. *J Perinat Med* 2017; 45 (4): 437–41. DOI: 10.1515/jpm-2015-0438
38. Gustafson KM, Carlson SE, Colombo J et al. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on fetal heart rate and variability: a randomized clinical trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88 (5): 331–8. DOI: 10.1016/j.plefa.2013.01.009
39. Granot E, Jakobovich E, Rabinowitz R et al. DHA supplementation during pregnancy and lactation affects infants' cellular but not humoral immune response. *Mediators Inflamm* 2011: 493925. DOI: 10.1155/2011/493925
40. Ramakrishnan U, Stein AD, Parra-Cabrera S et al. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico. *Food Nutr Bull* 2010; 31 (Suppl. 2): S108–16. DOI: 10.1177/15648265100312S203
41. Mulder KA, King DJ, Innis SM. Omega-3 fatty acid deficiency in infants before birth identified using a randomized trial of maternal DHA supplementation in pregnancy. *PLoS One* 2014; 9 (1): e83764. DOI: 10.1371/journal.pone.0083764
42. Shulkin M, Pimpin L, Bellinger D et al. N-3 Fatty Acid Supplementation in Mothers, Preterm Infants, and Term Infants and Childhood Psychomotor and Visual Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr* 2018; 148 (3): 409–18. DOI: 10.1093/jn/nxx031. PubMed PMID: 29546296; PMCID: PMC6251555.
43. Торшин И.Ю., Громова О.А., Зайчик Б.Ц., Ружицкий А.О. Комплексное исследование состава экстрактов жира рыб и количественные критерии для различения стандартизированных экстрактов омега-3-полиненасыщенных жирных кислот. *Кардиология*. 2020; 60 (5): 1–10. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053 [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Zaychik B.Ts., Ruzhitsky A.O. Comprehensive study of the composition of fish fat extracts and quantitative criteria for distinguishing standardized omega-3 polyunsaturated fatty acids extracts. *Kardiologiya*. 2020; 60 (5): 1–10. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1053 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; SPIN-код: 6317-9833

Торшин Иван Юрьевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ РАН. ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114

Гришина Татьяна Романовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии ФГОУ ВО ИвГМА. ORCID: 0000-0002-1665-1188; Author ID: 113019

Малиевская Светлана Ивановна – д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе ФГБОУ ВО СГМУ. ORCID: 0000-0003-2521-0824; eLIBRARY SPIN: 6257-4400

Olga A. Gromova – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Research Center “Informatics and Management”. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; SPIN-код: 6317-9833

Ivan Iu. Torshin – Cand. Sci. (Chem.), Federal Research Center “Informatics and Management”. ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114

Tatiana R. Grishina – D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy. ORCID: 0000-0002-1665-1188; Author ID: 113019

Svetlana I. Maliavskaja – D. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University. ORCID: 0000-0003-2521-0824; eLIBRARY SPIN: 6257-4400

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты

С.А. Мартынов[✉], Л.В. Адамян

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

[✉]s_martynov@oparina4.ru

Аннотация

Целью обзора стали обобщение информации и терминологический анализ англо- и русскоязычной литературы, посвященной оценке состояния рубца на матке после кесарева сечения, а также выявление терминов, наиболее приемлемых для использования вне и во время беременности, в родах и в послеродовом периоде.

Ключевые слова: несостоятельность рубца на матке, дефект рубца, ниша, истмоцеле, кесарево сечение.

Для цитирования: Мартынов С.А., Адамян Л.В. Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты. Гинекология. 2020; 22 (5): 70–75. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200415

Review

Cesarean scar defect: terminological aspects

Sergei A. Martynov[✉], Leila V. Adamian

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

[✉]s_martynov@oparina4.ru

Annotation

The review aim was to summarize information and to provide terminological analysis of the foreign and Russian literature on assessing the status of the uterine scar after a caesarean section, as well as to identify terms that are most appropriate to use out and during pregnancy, in childbirth and in the postpartum period.

Key words: inconsistency of uterine scar, scar defect, niche, isthmocele, cesarean section.

For citation: Martynov S.A., Adamyan L.V. Cesarean scar defect: terminological aspects. Gynecology. 2020; 22 (5): 70–75. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200415

В современном мире отмечается тенденция к повышению частоты кесарева сечения (КС), что связано как с расширением показаний к оперативному родоразрешению, так и с повышением числа первородящих женщин позднего репродуктивного возраста. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, частота КС не должна превышать 10–15%, однако анализ данного показателя в 194 странах мира свидетельствует о глобально высокой распространенности этой акушерской операции, превышающей 20% [1]. По данным литературы, рост частоты КС в США с 1996 по 2007 г. составил более 50%, в Бразилии – с 45 до 81% [2], в Великобритании – с 12 до 29%. В Российской Федерации происходит ежегодный прирост частоты КС на 1%, в среднем этот показатель составляет 27%, достигая в крупных перинатальных центрах 40–50% [3].

В последнее время интерес к проблеме рубца на матке после КС значительно возрос. Количество исследований по этой теме стремительно увеличивается, при этом более 90% всех публикаций сделано в течение последних 20 лет. Однако до сих пор ни в отечественной, ни в иностранной литературе не решена проблема терминологии для описания данного состояния, что вносит ряд разночтений при формировании заключений, диагнозов и рекомендаций.

В связи с этим целью настоящего исследования стали терминологический анализ публикаций, посвященных оценке состояния рубца на матке после КС, а также выявление терминов, наиболее приемлемых для использования вне и во время беременности, в родах и в послеродовом периоде.

Терминология

«Несостоятельность рубца», «неполноценный рубец на матке», «ниша», «истмоцеле», «маточно-перитонеальная фистула», «дефект рубца после КС», «истончение послеоперационного рубца» – наиболее частые определения данного состояния, встречающиеся в литературе.

Одним из первых «дефекты послеоперационной раны после КС» – «cesarean section wound defects» – описал посредством гистеросальпингографии L. Poidevin [4]. Исследование провели 43 женщинам через 6 мес после КС. У 27 из них выявлены небольшие морфологические дефекты внутреннего контура, что, по мнению автора, отражало процесс репарации в зоне рубца и не расценивалось как фактор риска при последующих родах. При этом автор предполагал, что проведение гистеросальпингографии в более ранний период может быть менее информативным в связи с сохраняющимся отеком тканей в зоне рубца.

N. Burger и соавт. ввели понятие «неполноценное заживление рубца на матке» – «incompletely healed uterine scar», – основываясь на его ультразвуковых характеристиках в раннем послеродовом периоде [5]. При трансабдоминальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) у 15 из 48 женщин, перенесших КС, в проекции рубца выявлена особая звукопроводящая зона различной степени эхогенности, расположенная по внутреннему контуру передней стенки матки, однако оценка функционального состояния матки в данном исследовании не проводилась.

H. Chen и соавт. использовали для оценки рубца после КС трансвагинальное УЗИ и доплерометрию [6]. Ими впервые описана гипоэхогенная клиновидная зона, отличная от интактного миометрия нижнего маточного сегмента. Авторы показали относительно слабую васкуляризацию этой зоны и отметили тенденцию к «сглаживанию» дефекта с течением времени.

Позднее A. Monteagudo [7] предложил термин «niche» – «ниша» – для описания выявляемых при соногистерографии дефектов рубца треугольной формы различной глубины и протяженности, ориентированных вершиной в сторону мочевого пузыря, который нашел широкое применение [8–11].

D. Ofili-Yebovi и соавт. [12] предложили ввести понятие «неполноценный», «несостоятельный рубец» – «deficient scar» – на основании измерения его толщины. При этом рассчиты-

валась «степень неполноценности» или «степень истончения» рубца – «deficiency ratio» – отношение толщины остаточного миометрия к толщине интактного миометрия по данным трансвагинального УЗИ. При данном показателе менее 50% дефект считался значительным, что увеличивало риск последующего разрыва матки. Термин «deficient scar» – «несостоятельный рубец» – встречается в нескольких публикациях [12, 27–29], однако после публикации O. Naji [30] от его использования абсолютное большинство авторов отказались, поскольку он носит только описательный характер и не имеет никакого отношения к функции.

G. Gubbini и соавт. [13] ввели понятие «isthmocoele» – «истмоцеле», описывая дефект зоны рубца в виде кармана, покрытого эндометрием с наличием расширенных сосудов, локализующийся в перешейке матки, хорошо визуализируемый при гистероскопии. При этом уровень расположения истмоцеле и его характеристики могут значительно варьироваться в зависимости от уровня разреза при КС [13–15].

Также в литературе, особенно китайскими авторами, достаточно часто используется термин «cesarean section scar diverticulum» – «дивертикул зоны рубца» после КС [16–18].

В настоящее время для характеристики рубца после КС вне беременности в англоязычной литературе все чаще употребляется термин «cesarean section scar defect» – «дефект рубца», который может быть «значительным»/«малым» (large/small) [19–26].

Во время беременности и в родах в англоязычной литературе состояние рубца на матке после КС (а на более поздних сроках – нижнего маточного сегмента) определяется двумя терминами: «uterine scar dehiscence» (зияние, расхождение, раскрывание) – «расхождение рубца» с сохранением перитонеального слоя (хориоамниотическая мембрана непосредственно прилежит к брюшине) и «uterine rupture» – «разрыв матки» – полное расхождение всех слоев (полость матки сообщается с брюшной полостью). Эти термины фигурируют как в заключениях УЗИ/магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и в показаниях к КС, а также в хирургических диагнозах [2, 19, 20, 24, 26, 29, 31, 32].

Некоторыми авторами использовался термин «extremely thin myometrium» – «экстремально тонкий миометрий» для обозначения чрезмерно истонченной зоны рубца, визуализирующейся во время очередного КС в виде прозрачной тонкой мембраны или пленки, однако он не нашел широкого применения [19].

В отечественной литературе в подавляющем большинстве публикаций используется термин «несостоятельность рубца» на матке [3, 33–37, 43, 44, 46]. Он употребляется в самых различных значениях, вне и во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Под ним могут подразумеваться как морфологические, так и функциональные нарушения, при этом зачастую не отражаются их степень. Общепринятых четких критериев несостоятельности рубца вне беременности нет, хотя отмечаются истончение миометрия в проекции рубца при УЗИ или МРТ менее 3 мм, прерывистость контуров рубца, наличие в нем значительного количества гиперэхогенных включений (соединительной ткани), наличие «ниш» – участков втяжения со стороны периметрия и полости матки, неровный контур по задней стенке наполненного мочевого пузыря, втяжение экзогенной ткани со стороны серозной оболочки с образованием гиперэхоструктур неправильной формы без четких границ, скудное кровоснабжение тканей в зоне рубца на матке, установленное с помощью доплерометрии [33–35, 37]. При этом ни одного исследования, оценивающего взаимосвязь указанных характеристик рубца с вероятностью разрыва матки в последующую беременность и в родах, в русскоязычной литературе не найдено.

Помимо термина «несостоятельность рубца» вне беременности в ряде русскоязычных публикаций также используется термин «ниша» для описания клиновидных дефектов, аналогичных описанным A. Montegudo [44, 45].

Во время беременности и в родах в отечественной медицинской литературе до сих пор используется классификация, предложенная Л.С. Персианиновым и соавт. еще в

1964 г. [41]. Рассматриваемой нами проблеме соответствуют гистопатические разрывы матки, которые по клиническому течению подразделяются на угрожающий разрыв, начавшийся разрыв и совершившийся разрыв, а по характеру повреждения – на трещину (надрыв), неполный разрыв (не проникающий в брюшную полость, захватывающий только слизистую оболочку и мышечный слой) и полный разрыв (проникающий в брюшную полость, захватывающий все слои). В классификации М.А. Репиной [42], уточняющей классификацию Л.С. Персианинова, самопроизвольные разрывы матки при морфологических изменениях миометрия по клиническому течению подразделяются на риск разрыва (анамнестическая характеристика), угрожающий разрыв и совершившийся разрыв, а по характеру повреждения – на неполный и полный разрыв. Однако в этих классификациях по понятным причинам отсутствует привязка к данным УЗИ зоны рубца или нижнего маточного сегмента во время беременности или в родах.

Также достаточно часто встречается термин «неполноценный рубец», который в основном применяется для морфологической характеристики рубца и отражает гистологические особенности и степень зрелости иссеченной рубцовой ткани [38–40]. В то же время в некоторых публикациях этот термин используется не для морфологической характеристики ткани иссеченного рубца, а для описания зоны рубца при УЗИ и гистеросальпингографии, при этом зачастую одновременно употребляются и «неполноценность», и «несостоятельность», взаимно заменяя друг друга [43].

Таким образом, в настоящее время, особенно в отечественной литературе, нет четкой терминологии для обозначения состояния рубца на матке. Прежде всего это касается заключений на основании проведенного УЗИ или МРТ. Собственный анализ медицинской документации обратившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» пациентов с рубцом на матке после КС за последние 10 лет показал, что более чем в 80% случаев при УЗИ и МРТ употреблялся термин «несостоятельность» рубца на матке [45]. Нередко это являлось показанием для консультации пациентов хирургом-гинекологом по месту жительства и даже выполнения неоправданной метропластики. Также участились случаи «настороженного» отношения акушеров-гинекологов первичного звена к планированию беременности женщинами, имеющими заключение о наличии несостоятельности рубца на матке, вплоть до ее запрета. И, наконец, особняком стоит группа женщин, страдающих бесплодием, которым из-за такого заключения очередная попытка экстракорпорального оплодотворения или перенос эмбрионов могут затягиваться либо вообще отменяться, что ведет к невосполнимой потере времени. Все сказанное обуславливает настоятельную потребность в использовании единой корректной терминологии при описании состояния рубца на матке после КС.

Обсуждение

Описывая то или иное патологическое состояние, мы всегда говорим о двух составляющих: морфологической и функциональной. Нарушения могут затрагивать какую-то одну либо обе составляющие. Соответственно, и состоятельность рубца должна оцениваться в двух аспектах.

Морфологическая характеристика рубца после КС подразумевает степень анатомической целостности стенки матки, т.е. сохранность и выраженность слизистого, мышечного и серозного слоев. По сути, возможны два варианта: нарушение целостности всех слоев стенки матки («полный разрыв матки» по рубцу) и частичное нарушение целостности слоев стенки матки («неполный разрыв матки» по рубцу). Точную информацию о сохранности того или иного слоя при неполном разрыве можно получить только при гистологическом исследовании иссеченного рубца, в остальных случаях оценка этих параметров будет носить вероятностный характер, поскольку будет зависеть от субъективного восприятия хирурга (при макроскопическом исследовании во время операции), специали-

ста ультразвуковой диагностики (при УЗИ), рентгенолога (при МРТ). Разновидностью морфологической характеристики рубца после КС вне беременности по данным УЗИ или МРТ является описание формы рубца – наличие/отсутствие «ниши» – клиновидного дефекта в зоне рубца различной протяженности и глубины.

Функциональное состояние матки с рубцом после КС может оцениваться вне беременности, во время беременности, в родах и в послеродовом периоде.

Вне беременности речь идет о менструальной функции, которая может быть нормальной или нарушенной. В связи с этим использование термина «несостоятельность» абсолютно неприменимо к описанию функционального состояния матки с рубцом после КС вне беременности! Возможно указание на тип нарушения менструальной функции в виде гиперменореи, дисменореи, постменструальных кровяных выделений из половых путей, меноррагий.

Во время беременности и в родах наиболее значимыми являются функция плодместилища и плодоизгоняющая функция матки. Нарушение этих двух функций «по вине» рубца после КС происходит только при полном разрыве стенки матки. Именно поэтому понятие «несостоятельность» на фоне беременности и в родах может отражать крайнюю степень нарушения функции – полный разрыв стенки матки по рубцу.

В послеродовом периоде сохранность функций матки на фоне еще не завершившейся инволюции, а также несформировавшегося рубца оценить крайне сложно, поскольку процесс репарации (раневого процесс) так же, как процесс восстановления функций матки, выходит за пределы продолжительности послеродового периода. В связи с этим использование термина «несостоятельность» в оценке функции матки с рубцом после КС в послеродовом периоде сомнительно. Тем не менее акушера-гинеколога в послеоперационном периоде зона швов на матке интересует прежде всего с позиций адекватности течения репаративного процесса. В случае отсутствия гнойно-воспалительных осложнений заживление идет первичным натяжением. При гнойно-воспалительных заболеваниях возможно заживление раны вторичным натяжением, либо (при осложненных формах гнойно-воспалительных заболеваний и прогрессировании раневой инфекции) происходит нагноение раны и расхождение швов. Анализ современной литературы показывает, что термин «несостоятельность» в отношении состояния швов на матке (а не рубца!) в послеродовом периоде используется, по сути, только для характеристики адекватности течения раневого процесса, а не для оценки функции органа [38–40].

Таким образом, подводя даже промежуточный итог, мы убеждаемся в низкой информативности и приемлемости термина «несостоятельность рубца» после КС.

Действительно, любое, даже незначительное, уменьшение толщины миометрия, выявленное при УЗИ или МРТ, является в морфологическом плане «несостоятельностью». Однако более выраженное истончение рубца далеко не всегда приводит к нарушению функции. Именно несоответствие выраженности морфологических изменений и функциональных нарушений и обуславливает неприемлемость термина «несостоятельность рубца» только на основании измерения его толщины.

Как мы уже говорили, функциональная оценка «состоятельности» рубца может проводиться только на фоне беременности или в родах. При этом термин «несостоятельность» может отражать только крайнюю степень нарушения функции – полный разрыв матки, симптомокомплекс которого многократно описан в литературе и хорошо знаком всем акушерам-гинекологам. Использование термина «несостоятельность рубца» вне беременности теряет всякий смысл. И, наконец, в послеродовом периоде речь идет не столько о состоятельности рубца, сколько о состоятельности швов на матке.

Несмотря на терминологические неточности, для клиницистов очень важна возможность прогнозирования функционального состояния матки (т.е. вероятности «несостоя-

тельности рубца» на матке в родах) на основании тех или иных морфологических характеристик, выявляемых при УЗИ или МРТ вне и во время беременности.

В литературе продолжается дискуссия о значимости измерения толщины нижнего маточного сегмента в зоне рубца после КС в III триместре беременности и его роли в прогнозировании риска неполного или полного разрыва матки, выявляемого при повторном КС [3, 31, 32, 35, 36]. Имеются две модальности – измерение толщины всего нижнего маточного сегмента и толщины миометрия в зоне предполагаемого рубца после КС. Оценка этих параметров может проводиться как трансвагинальным, так и трансабдоминальным методом. При этом многими авторами предлагаются пороговые значения этих показателей, варьирующие от 1,7 до 3,5 мм. Много говорится о стандартизации ультразвуковых измерений и воспроизводимости метода оценки разными специалистами. Однако до сих пор единого мнения о возможности прогнозирования разрыва матки на основании измерения толщины нижнего маточного сегмента нет! Это подтверждают систематические обзоры N. Jastrow и соавт. и N. Kok и соавт., которые показали значительную гетерогенность исследований с большими колебаниями пороговых значений, что не позволяет рекомендовать какой-либо из них для клинической практики [31, 32].

Вне беременности ситуация еще более неопределенная. Достаточно много исследований используют оценку толщины рубца после КС как критерий необходимости хирургического лечения (метропластики) [15, 18, 21, 23, 26, 33–35]. При этом также предлагаются различные пороговые значения: от 2,5 до 4,0 мм. Однако в абсолютном большинстве случаев эти величины предлагаются в виде постулата, основанного на общих фразах о сокращении вероятности последующего разрыва матки в родах из-за увеличения толщины зоны рубца после метропластики. И только одно проспективное исследование – O. Vikhareva Osser и соавт. [19], проведенное с участием 59 пациенток, показало более высокий риск разрыва (неполного или полного) среди женщин, имеющих «значительный» дефект рубца, по сравнению с женщинами с «малыми» дефектами рубца или без ультразвуковых признаков дефектов рубца (отношение шансов 12,7; 95% доверительный интервал 0,9–724,0). При этом авторы установили пороговые значения толщины рубца после КС (разграничение «значительных» и «малых» дефектов рубца после КС) для двух методов исследования: для трансвагинального УЗИ: $\leq 2,2$ мм после одного КС и $\leq 1,9$ мм после двух и более КС, а также для соногистерографии: $\leq 2,5$ мм после одного КС и $\leq 2,3$ мм после двух и более КС.

Работ, оценивающих прогностическую значимость МРТ в оценке взаимосвязи магнитно-резонансных характеристик рубца после КС и риска разрыва матки в последующую беременность, нами не найдено, хотя большинство исследователей признают высокую разрешающую способность и эффективность метода, сопоставимую с контрастной соногистерографией [25].

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать следующие выводы:

1. Термин «несостоятельность рубца» на матке после КС имеет низкую информативность и приемлемость.
2. Разрешающая способность современных методов исследования (УЗИ и МРТ) позволяет с высокой точностью оценить структурные особенности рубца после КС или нижнего сегмента матки в зоне рубца, однако до сих пор нет надежных критериев взаимосвязи степени выраженности структурных изменений и функционального состояния матки во время беременности и в родах. Имеется тенденция к более высокой частоте разрыва матки на фоне «значительных» дефектов рубца, диагностированных вне беременности по данным УЗИ или соногистерографии. Толщина нижнего маточного сегмента в III триместре имеет обратную корреляцию с риском разрыва матки в родах. Этот показатель носит вспомогательный характер в оценке прогноза разрыва матки в родах (отсутствие рекомендованного порогового значения) и не может служить критерием выбора метода родоразрешения.

3. Имеется настоятельная потребность в использовании корректной терминологии относительно описания данного состояния, поскольку употребление неадекватных формулировок в заключениях и диагнозах негативно сказывается на тактике ведения пациентов.

В связи с этим мы предлагаем придерживаться следующей терминологии:

1. Для описания состояния рубца после КС по данным **УЗИ, соногистерографии или МРТ вне беременности** вместо термина «несостоятельность» целесообразно использовать термин «**дефект рубца на матке после КС**». Заключение может быть дополнено визуальными характеристиками рубца – с формированием «ниши» (или без такового). Также можно ориентироваться на предложенные в литературе или собственные критерии разграничения «значительных» и «малых» дефектов в зависимости от толщины остаточного миометрия.

2. При **УЗИ или МРТ-исследовании во время беременности** использование термина «несостоятельность рубца» нежелательно, поскольку, как и вне беременности, нет четких критериев зависимости риска нарушения функции матки от толщины рубца/нижнего маточного сегмента. Целесообразнее использовать термин «**источение зоны рубца на матке**» или «**нижнего маточного сегмента**» с указанием толщины исследуемой зоны.

3. В **клинических диагнозах в родах** ввиду большей значимости клинических проявлений следует пользоваться привычными и устоявшимися в русском языке терминами: «**угрожающий**» и «**состоявшийся разрыв матки по рубцу**», которые, по сути, и описывают «несостоятельность рубца» на матке в виде неполного либо полного разрыва.

4. Термины «**неполный**» или «**полный разрыв матки**» относятся к **хирургическому диагнозу во время КС**, поскольку требуют макроскопической верификации.

5. В **послеродовом периоде** следует избегать термина «несостоятельность рубца» на матке, поскольку рубец еще не сформирован. Термин «несостоятельность швов» на матке не отражает истинной картины происходящего. Говоря о «несостоятельности швов» на матке, мы, по сути, говорим о наличии или отсутствии раневой инфекции, влияющей на репаративный процесс. В неосложненных случаях следует использовать термин «**послеродовый эндометрит**», при осложненных формах послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний – «**послеродовый эндометрит**», «**перитонит**». Именно эти диагнозы и определяют тактику ведения больной, а также показания к проведению хирургического лечения. Наличие или отсутствие расхождения швов на матке, как правило, сложно установить на дооперационном этапе (УЗИ обладает низкой информативностью). В связи с этим термин «**расхождение швов на матке**» относится скорее к **хирургическому диагнозу во время второй операции**.

6. Термин «**неполноценный рубец**» следует использовать только для **патоморфологического заключения** на основании гистологического исследования ткани иссеченного рубца и не применять его для описания УЗИ-или МРТ-характеристик рубца.

Тщательный анализ Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра показывает, что для описания указанных состояний подходит несколько кодов, полностью отвечающих рассматриваемой проблеме в рамках беременности, родов и послеродового периода (кстати, указанные коды повторяются в разрабатываемой МКБ 11-го пересмотра):

«**Класс O00–O99** – Коды, включенные в эту главу, должны использоваться для условий, связанных или усугубляемых беременностью, родами или послеродовым периодом (материнские причины или акушерские причины).

Блок O34 – Медицинская помощь матери при установленной или предполагаемой аномалии органов таза – включены состояния, являющиеся основанием для наблю-

дения, госпитализации или другой акушерской помощи матери, а также для проведения кесарева сечения до начала родов, пункт O34.2 – Послеоперационный рубец матки, требующий предоставления медицинской помощи матери» (NB! Именно во время беременности и родов!).

Блок O71 – Другие акушерские травмы, пункты O71.0 – Разрыв матки до начала родов и O71.1 – Разрыв матки во время родов.

Блок O86 – Другие послеродовые инфекции, пункт O86.0 – Инфекция хирургической акушерской раны.

Блок O90 – Осложнения в послеродовом периоде, не классифицированные в других рубриках, пункт O90.0 – Расхождение швов после кесарева сечения».

Вне беременности нами найдены только 2 пункта, удовлетворяющих параметрам запроса:

«**Класс N00–99** – Болезни мочеполовой системы.

Блок N99 – Другие болезни мочеполовой системы, пункт N99.8 – Другие нарушения мочеполовой системы после медицинских процедур.

Класс R00–R99 – Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках.

Блок R93 – Отклонения от нормы, выявленные при получении диагностического изображения в ходе исследования других органов и областей тела, пункт R.93.5 – Отклонения от нормы, выявленные при получении диагностического изображения в ходе исследования других областей живота, включая забрюшинное пространство».

Анализируя коды МКБ, приходим к выводу, что для характеристики состояния рубца вне беременности подходит только пункт N99.8, он и должен использоваться акушерами-гинекологами для кодирования данного состояния. Также возможно использование пункта R93.5, однако он более употребим специалистами ультразвуковой диагностики и рентгенологами.

Пункт O34.2 может использоваться только во время беременности (в I триместре – в отношении рубца, во II и III – в отношении нижнего маточного сегмента), и на его основании может решаться вопрос о необходимости КС.

И, наконец, в послеоперационном периоде должны использоваться пункты O86.0 и O90.0.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Robson SJ, de Costa CM. Thirty years of the World Health Organization's target caesarean section rate: time to move on. *Med J Aust* 2017; 206: 181–5.
2. Setubal A, Alves J, Osorio F et al. Treatment for uterine isthmocoele, a pouch-like defect at the site of cesarean section scar. *J Minim Invasive Gynecol* 2017. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.09.022
3. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шуккина Н.А., Логотова Л.С. Несостоятельность шва (рубца) на матке после КС: проблемы и решения (редакционная статья). *Рос. вестник акушера-гинеколога*. 2015; 3: 4–8. [Krasnopol'skii V.I., Buianova S.N., Shchukina N.A., Logutova L.S. Nesostoiatel'nost' shva (rubtsa) na matke posle KS: problemy i resheniia (redaktsionnaia stat'ia). *Ros. vestnik akushera-ginekologa*. 2015; 3: 4–8 (in Russian).]
4. Poidevin LO. The value of hystero-graphy in the prediction of cesarean section wound defects. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 81: 67–71.
5. Burger NF, Darazs B, Boes EG. An echographic evaluation during the early puerperium of the uterine wound after cesarean section. *J Clin Ultrasound* 1982; 10: 271–4.
6. Chen HY, Chen SJ, Hsieh FJ. Observation of cesarean section scar by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16: 443–7.
7. Monteagudo A, Carreno C, Timor-Tritsch IE. Saline infusion sonohystero-graphy in nonpregnant women with previous cesarean delivery: the 'niche' in the scar. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 1105–15.
8. Vervoort AJ, Vissers J, Hehenkamp WJ et al. The effect of laparoscopic resection of large niches in the uterine caesarean scar on symptoms, ult-

- rasound findings and quality of life: a prospective cohort study. *BJOG* 2018; 125: 317–25.
9. Vervoort AJ, Van der Voet LF, Hehenkamp WJ et al. Hysteroscopic resection of a uterine caesarean scar defect (niche) in women with postmenstrual spotting: a randomised controlled trial. *BJOG* 2018; 125: 326–34.
 10. Vervoort AJ, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJ et al. Why do niches develop in caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod* 2015; 30: 2695–702.
 11. Van der Voet LF, Vervoort AJ, Veersema S et al. Minimally invasive therapy for gynaecological symptoms related to a niche in the caesarean scar: a systematic review. *BJOG* 2014; 121: 145–56.
 12. Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E et al. Deficient lower segment caesarean section scars: Prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 72–7.
 13. Gubbini G, Casadio P, Marra E. Resectoscopic Correction of the "Isthmocele" in Women With Postmenstrual Abnormal Uterine Bleeding and Secondary Infertility. *J Min Invas Gynecol* 2008; 15 (2): 172–5. DOI: 10.1016/j.jmig.2007.10.004
 14. Raimondo G, Grifone G, Raimondo D et al. Hysteroscopic treatment of symptomatic cesarean-induced isthmocele: a prospective study. *J Min Invas Gynecol* 2015; 22: 297–301.
 15. Sipahi S, Sasaki K, Miller C. The minimally invasive approach to the symptomatic isthmocele – what does the literature say? A step-by-step primer on laparoscopic isthmocele – excision and repair. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29: 257–65. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000380
 16. Liu SJ, Lv W, Li W. Laparoscopic repair with hysteroscopy of cesarean scar diverticulum. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42 (12): 1719–23.
 17. Abacjew-Chmylko A, Wydra DG, Olszewska H. Hysteroscopy in the treatment of uterine cesarean section scar diverticulum: a systematic review. *Adv Med Sci* 2017; 62 (2): 230–9.
 18. Chen Y, Chang Y, Yao S. Transvaginal management of cesarean scar section diverticulum: a novel surgical treatment. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1395–9.
 19. Vikhareva Osser O, Valentin L. Clinical importance of appearance of Cesarean hysterotomy scar at transvaginal ultrasonography in non-pregnant women. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 525–32.
 20. Tulandi T, Cohen A. Emerging manifestations of Cesarean scar defect in reproductive-aged women. *J Min Invas Gynecol* 2016; 23: 893–902.
 21. Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. High prevalence of defects in Cesarean section scars at transvaginal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 90–7.
 22. Schepker N, Garcia-Rocha GJ, Versen-Hoynck F et al. Clinical diagnosis and therapy of uterine scar defects after caesarean section in non-pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2014. DOI: 10.1007/s00404-014-3582-0
 23. Donnez O, Donnez J, Orellana R, Dolmans MM. Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. *Fertil Steril* 2017; 107: 289–96.
 24. Osser OV, Jokubkiene L, Valentin L. Cesarean section scar defects: agreement between transvaginal sonographic findings with and without saline contrast enhancement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 75–83.
 25. Wong W, Fung WT. Magnetic resonance imaging in the evaluation of cesarean scar defect. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2008; 7: 104–7.
 26. Grace L, Nezhat A. Should Cesarean Scar Defect Be Treated Laparoscopically? A Case Report and Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23 (5): 843. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.01.030
 27. Hayakawa H, Itakura A, Mitsui T et al. Methods for myometrium closure and other factors impacting effects on cesarean section scars of the uterine segment detected by the ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85 (4): 429–34.
 28. Fabres C, Aviles G, De La Jara C et al. The cesarean delivery scar pouch: clinical implications and diagnostic correlation between transvaginal sonography and hysteroscopy. *J Ultrasound Med* 2003; 22 (7): 695–700.
 29. Roberge S, Boutin A, Chaillet N et al. Systematic review of cesarean scar assessment in the nonpregnant state: imaging techniques and uterine scar defect. *Am J Perinatol* 2012; 29 (6): 465–71.
 30. Naji O, Abdallah Y, Bij De Vaate AJ et al. Standardized approach for imaging and measuring cesarean section scars using ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 252–9.
 31. Kok N, Wiersma IC, Opmeer BC et al. Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous Cesarean section: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42 (2): 132–9.
 32. Jastrow N, Vikhareva O et al. Can third-trimester assessment of uterine scar in women with prior Cesarean section predict uterine rupture? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 410–14.
 33. Краснополяская К.В., Попов А.А., Чечнева М.А. и др. Прегравидарная метропластика по поводу несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения: влияние на естественную фертильность и результаты ЭКО. *Проблемы репродукции*. 2015; 3: 56–62. DOI: 10.17116/repro201521356-62 [Krasnopol'skaia K.V., Popov A.A., Chechneva M.A. et al. Pregravidarnaia metroplastika po povodu nesostoiatel'nogo rubtsa na matke posle kesareva secheniia: vliianie na estestvennuiu fertiil'nost' i rezul'taty EKO. *Problemy reproduksii*. 2015; 3: 56–62. DOI: 10.17116/repro201521356-62 (in Russian).]
 34. Ищенко А.И., Давыдов А.И., Александров Л.С. и др. Несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения. Выбор метода хирургического вмешательства. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17 (4): 51–9. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-51-59 [Ishchenko A.I., Davydov A.I., Aleksandrov L.S. et al. Nesostoiatel'nost' rubtsa na matke posle kesareva secheniia. *Vybor metoda khirurgicheskogo vmeshatel'stva. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018; 17 (4): 51–9. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-51-59 (in Russian).]
 35. Пучкова Н.В. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: диагностика, тактика ведения, репродуктивный прогноз. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. [Puchkova N.V. Nesostoiatel'nyi rubets na matke posle kesareva secheniia: diagnostika, taktika vedeniia, reproduktivnyi prognoz. *Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2014 (in Russian).*]
 36. Буянова С.Н., Пучкова Н.В. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: диагностика, тактика ведения, репродуктивный прогноз. *Рос. вестник акушера-гинеколога*. 2011; 4: 36–8. [Buianova S.N., Puchkova N.V. Nesostoiatel'nyi rubets na matke posle kesareva secheniia: diagnostika, taktika vedeniia, reproduktivnyi prognoz. *Ros. vestnik akushera-ginekologa*. 2011; 4: 36–8 (in Russian).]
 37. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Чечнева М.А. и др. Современные методы диагностики несостоятельности швов или рубца на матке после кесарева сечения. *Рос. вестник акушера-гинеколога*. 2013; (1): 73–7. [Buianova S.N., Shchukina N.A., Chechneva M.A. et al. *Sovremennye metody diagnostiki nesostoiatel'nosti shvov ili rubtsa na matke posle kesareva secheniia. Ros. vestnik akushera-ginekologa*. 2013; (1): 73–7 (in Russian).]
 38. Павлова Т.Ю., Аргунов В.А., Филиппова Р.Д. Клинико-морфологические аспекты рубца на матке после кесарева сечения. *Сиб. мед. журн.* 2007; 22 (S2): 10–2. [Pavlova T.Iu., Argunov V.A., Filippova R.D. *Kliniko-morfologicheskie aspekty rubtsa na matke posle kesareva secheniia. Sib. med. zhurn.* 2007; 22 (S2): 10–2 (in Russian).]
 39. Кан Н.Е., Тутюнник В.Л., Демура Т.А., Кесова М.И. Особенности формирования рубца на матке после кесарева сечения при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Акушерство и гинекология*. 2015; 1: 93–7. [Kan N.E., Tiutiunnik V.L., Demura T.A., Kesova M.I. *Osobennosti formirovaniia rubtsa na matke posle kesareva secheniia pri nedifferentsirovannoi displazii soedinitel'noi tkani. Akusherstvo i ginekologiia*. 2015; 1: 93–7 (in Russian).]
 40. Пекарев О.Г., Стариков Н.В., Майборodin И.В. Влияние техники ушивания нижнего сегмента на формирование рубца после абдоминального родоразрешения. В сб.: *Актуальные проблемы перинатологии, акушерства и гинекологии: сб. науч. тр., посвященных 65-летию кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета НГМА. Новосибирск, 2003; с. 101–4.* [Pekarev O.G., Starikov N.V., Maiborodin I.V. *Influence of the lower segment suturing technique on scar formation after abdominal delivery. In: Actual problems of perinatology, obstetrics and gynecology: collection of scientific papers, dedicated to the 65th anniversary of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, NSMA. Novosibirsk, 2003; p. 101–4 (in Russian).*]
 41. Персианинов Л.С. и др. *Руководство по акушерству и гинекологии. В 6 т. М.: Медгиз, 1961–1964.*

- [Persianinov L.S. et al. Guide to obstetrics and gynecology. In 6 vol. Moscow: Medgiz, 1961–1964 (in Russian).]
42. Репина М.А. Разрыв матки. Л.: Медицина, 1984.
[Repina M.A. Rupture of the uterus. Leningrad: Medicine, 1984 (in Russian).]
43. Савельева Г.М. Акушерство. М.: Медицина, 2000.
[Savelyeva G.M. Obstetrics. Moscow: Medicine, 2000 (in Russian).]
44. Ножницева О.Н., Безженар В.Ф. Комбинированный способ коррекции локальной несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения. Проблемы репродукции. 2018; 24 (5): 45–52.
[Nozhnitsева O.N., Bezhenar' V.F. Kombinirovannyi sposob korrektsii lokal'noi nesostoiatel'nosti rubtsa na matke posle kesareva secheniia. Problemy reproduksii. 2018; 24 (5): 45–52 (in Russian).]
45. Аракелян А.С., Мартынов С.А., Хорошун Н.Д. и др. Диагностика и хирургическая коррекция несостоятельности рубца на матке после КС с использованием лапароскопии и гистероскопии. В кн.: Сухих Г.Т., Адамян Л.В. (ред.). Материалы XXIX конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». Москва, 7–10 июня 2016 г. М., 2016; с.179–80.
[Arakelyan A.S., Martynov S.A., Khoroshun N.D. et al. Diagnostics and surgical correction of uterine scar failure after CS using laparoscopy and hysteroscopy. In: Sukhikh G.T., Adamyan L.V. (ed.). Materials of the XXIX Congress "New technologies in the diagnosis and treatment of gynecological diseases". Moscow, June 7–10, 2016. Moscow, 2016; p. 179–80 (in Russian).]
46. Макиян З.Н., Адамян Л.В., Карабач В.В., Чупрынин В.Д. Новый метод хирургического лечения несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения с помощью внутриматочного манипулятора с желобом. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 104–10. DOI: 10.18565/aig.2020.2.104-110
[Makiian Z.N., Adamian L.V., Karabach V.V., Chuprynin V.D. Novyi metod khirurgicheskogo lecheniia nesostoiatel'nosti rubtsa na matke posle kesareva secheniia s pomoshch'iu vnutrimatochnogo manipuliatora s zhelobom. Akusherstvo i ginekologiya. 2020; 2: 104–10. DOI: 10.18565/aig.2020.2.104-110 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мартынов Сергей Александрович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».
E-mail: s_martynov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-6795-1033

Адамян Лейла Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: l_adamyan@oparina4.ru

Sergey A. Martynov – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_martynov@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-6795-1033

Leyla V. Adamyan – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l_adamyan@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Клинические и лабораторные особенности рецидивирующих вульвовагинитов и вагинозов. Возможности эффективной терапии

В.Н. Прилепская[✉], А.Т. Уруймагова, А.А. Иванова

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

[✉]v_prilepskaya@oparina4.ru

Аннотация

Инфекционно-воспалительные заболевания гениталий, вызываемые разными условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, обнаруживаются у 70% всех гинекологических больных, обращающихся за помощью в медицинские учреждения. В настоящее время ученые и клиницисты все чаще сталкиваются с недостаточной эффективностью лечения вульвовагинитов и вагинозов, их склонностью к длительному и затяжному течению, рецидивированием процесса. Одной из причин более длительного и тяжелого течения, рецидивирования процесса является смешанная инфекция с возможным одновременным преобладанием аэробов, анаэробов, грибов рода *Candida*, что предполагает назначение препаратов комплексного действия. К одним из таких препаратов относится Тергинан, который обладает хорошей клинической эффективностью и переносимостью при лечении рецидивирующих вульвовагинитов и дисбиотических состояний нижних половых путей.

Ключевые слова: Тергинан, рецидивирующие вульвовагиниты, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, рецидивирующий бактериальный вагиноз.

Для цитирования: Прилепская В.Н., Уруймагова А.Т., Иванова А.А. Клинические и лабораторные особенности рецидивирующих вульвовагинитов и вагинозов. Возможности эффективной терапии. Гинекология. 2020; 22 (5): 76–80. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200361

In aid of the clinician

Recurrent vulvovaginitis and vaginosis. Possibilities of effective therapy

Vera N. Prilepskaya[✉], Ada T. Uruimagova, Angelina A. Ivanova

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

[✉]v_prilepskaya@oparina4.ru

Abstract

Infectious and inflammatory diseases of the genitals caused by various opportunistic and pathogenic microorganisms are found in 70% of all gynecological patients who seek help from medical institutions. Currently, scientists and clinicians in their practice are increasingly faced with insufficient effectiveness of treatment of vulvovaginitis and vaginosis, a tendency to a long and protracted course, recurrence of the process. One of the reasons for the longer and more severe course, the recurrence of the process is the increasingly common mixed infection with the possible simultaneous predominance of aerobes, anaerobes, and *Candida* fungi, which suggests the appointment of appropriate drugs. One of these drugs is Tergynan, which demonstrates a good clinical effect and tolerability of the drug in the treatment of recurrent vulvovaginitis and dysbiotic conditions of the lower genital tract.

Key words: Tergynan, recurrent vulvovaginitis, recurrent vulvovaginal candidiasis, recurrent bacterial vaginosis.

For citation: Prilepskaya V.N., Uruimagova A.T., Ivanova A.A. Recurrent vulvovaginitis and vaginosis. Possibilities of effective therapy. Gynecology. 2020; 22 (5): 76–80. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200361

Здоровая микробиота влагалища является важным фактором поддержания здоровья женщины и предотвращает развитие инфекционно-воспалительных процессов влагалища. Нормоценоз влагалища характеризуется низким уровнем pH влагалища (3,8–4,5), что препятствует чрезмерному размножению условно-патогенных микроорганизмов и обусловлено защитными свойствами местной иммунной системы [1]. Любое нарушение микробного баланса может привести к развитию ряда урогенитальных состояний, включая аэробный вагинит (АВ) и бактериальный вагиноз (БВ), что может повлечь за собой развитие таких осложнений, как: воспалительные заболевания органов малого таза, возникновение и прогрессирование дисплазии шейки матки, бесплодие, внематочная беременность, нарушение репродуктивной функции и неблагоприятные роды и низкую массу тела плода при рождении) [2–4].

Инфекционно-воспалительные заболевания гениталий, вызываемые разными условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, обнаруживаются у 70% всех гинекологических больных и у 55–60% беременных, которые обращаются за помощью в медицинские учреждения. В структуре данной категории заболеваний наиболее часто встречаются вагинальные инфекции и дисбиозы – от 30 до 80%. При этом более 60% носит рецидивирующий характер [5–7].

Эпителий влагалища представлен гормоночувствительным многослойным плоским неороговевающим эпите-

лием. Состав влагалищной флоры влияет на pH влагалища. Под воздействием эстрогенов в слизистой оболочке влагалища накапливается гликоген, являющийся субстратом, необходимым для *Lactobacillus*. Гликоген метаболизируется до молочной кислоты и обеспечивает нормальный уровень pH влагалища в интервале 3,8–4,5, что подавляет чрезмерное размножение условно-патогенной микрофлоры [1]. Считается, что выработка H₂O₂ некоторыми видами *Lactobacillus* также необходима для подавления роста условно-патогенной микрофлоры [8].

Нормальная вагинальная микрофлора женщин репродуктивного возраста разнообразна и состоит из аэробных, факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных бактерий. При этом анаэробы доминируют над аэробами в соотношении 10:1 [9]. К грамположительным аэробам относятся: *Lactobacillus*, *Diphtheroids*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, Group B *Streptococci*, *Enterococcus faecalis*; к грамотрицательным аэробам относят: *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Proteus species*, *Enterobacter species*, *Acinetobacter species*, *Citrobacter species*, *Pseudomonas species*; анаэробные грамположительные кокки: *Peptostreptococcus species*, *Clostridium species*; грамотрицательные анаэробы *Prevotella species*, *Bacteroides species*, *Bacterioides fragilis species*, *Fusobacterium species*, *Veillonella species* [1].

Патологические вагинальные выделения из влагалища отличаются по цвету и консистенции по сравнению с физиологическими выделениями и часто сопровождаются та-

кими симптомами, как зуд, неприятный запах, диспареуния, дизурия [8]. Патологические вагинальные выделения, как правило, могут быть обусловлены инфекциями, передаваемыми половым путем, такими как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*; нарушением соотношения представителей нормальной микрофлоры влагалища, что может сопровождаться или выраженной воспалительной реакцией (АВ), или протекать без воспаления (БВ).

Вульвовагинальный кандидоз

В настоящее время данные мировой литературы свидетельствуют о том, что наиболее частой причиной обращения женщин к гинекологу является БВ. БВ – клинический полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены нормальной микрофлоры влагалища (виды *Lactobacillus* spp., продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода) на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов, например *Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus species*, *Veillonella* spp., *G. vaginalis* и др. [10]. Основными жалобами пациенток при БВ являются жидкие гомогенные выделения из половых путей сероватого цвета с неприятным запахом протухшей рыбы, иногда женщины предъявляют жалобы на зуд и жжение, диспареунию. Отмечается повышение рН > 4,5, положительный аминный тест (усиление неприятного запаха при смешивании вагинального отделяемого с 10% раствором гидроксида калия).

АВ, в отличие от БВ, сопровождается воспалительными изменениями и наличием в основном аэробных комменсалов, включая *Streptococcus* группы В (*S. agalactiae*), *E. faecalis*, *E. coli* и *S. aureus* [11]. При АВ, как правило, наблюдаются гиперемия и отек наружных половых органов, бели (желтоватые или серозно-гнойные). Отмечается повышение рН > 4,5, аминный тест отрицателен. Лечение антибактериальными препаратами пенициллинового ряда приводит к временному улучшению.

Этиологическим агентом вульвовагинального кандидоза (ВВК) чаще является *Candida albicans*, реже *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* и *Candida krusei*. Грибы рода *Candida* являются нормальным компонентом микрофлоры влагалища, однако при наличии факторов риска может происходить чрезмерное увеличение их количества.

При БВ при микроскопическом исследовании мазка на флору определяется множество ключевых клеток (клетки влагалищного эпителия, которые покрывает большое количество коккобацилл), большое количество кокко-бациллярных форм (бактерий в виде кокков и палочек), *Lactobacillus* практически отсутствуют, уровень лейкоцитов находится в пределах нормы; в отличие от БВ, при АВ определяются кокки, парабазальные эпителиальные клетки и повышенное количество лейкоцитов [8]; при ВВК – почкующиеся дрожжи, псевдогифы, большое количество лейкоцитов, лактобацилл, скопления эпителиальных клеток.

При БВ и АВ классические методы диагностики (микробиологический, иммуноферментный анализ) не информативны для диагностики, так как обычно не дают объективной информации о соотношении микроорганизмов. Использование исследования методом полимеразной цепной реакции – ПЦР (тест «Фемофлор-16») позволяет количественно оценить анаэробную, аэробную флору, в том числе ее соотношение к общей бактериальной массе [12].

При ВВК проведение бактериологического исследования, ПЦР-теста необходимо при подозрении на *C. non-albicans*, поскольку данные виды не всегда определяются при микроскопии [1].

Одной из главных проблем, с которой сталкиваются клиницисты в своей практике, является недостаточная эффективность лечения вульвовагинитов и вагинозов, склонность заболевания к рецидивированию. Согласно данным мировой литературы, частота рецидивирования вульвовагинитов и БВ достигает 75% [13]. Рецидивирующее течение ВВК наблюдается при наличии факторов риска (иммуносупрессивное состояние, некомпенсированный сахарный

диабет, прием антибиотиков, прием комбинированных оральных контрацептивов, беременность и т.д.), однако в некоторых случаях рецидивы наблюдаются без очевидных факторов риска, что позволяет говорить о возможной роли генетических нарушений, лежащих в основе реализации противокандидозного иммунного ответа [14, 15].

При лечении БВ рекомендуемыми средствами (метронидазол, клиндамицин) процент излечиваемости составляет 80–90% [16], но процент рецидивирования БВ остается высоким [17, 18].

Также одной из причин более длительного и тяжелого течения, рецидивирования дисбиотических и инфекционно-воспалительных процессов нижнего отдела полового тракта является все чаще встречающаяся смешанная инфекция с возможным одновременным участием аэробов, анаэробов, грибов рода *Candida* в формировании патологического процесса. При смешанной инфекции добиться излечения труднее, чем при моноэтиологической. Этиологическим фактором полимикробных процессов является не один какой-либо отдельно взятый микроорганизм, а их ассоциация с присущими только ей биологическими свойствами, что предполагает назначение соответствующих препаратов, содержащих несколько компонентов с аддитивным действием [19].

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения препараты, применяющиеся при лечении генитальных инфекций, должны обладать следующими критериями: высокая эффективность (не менее 95%), низкая токсичность, удобство применения, отсутствие резистентности, минимальная действующая доза, отсутствие противопоказаний для беременных или женщин в период лактации, препараты должны быть включены в национальные перечни основных лекарственных средств [20]. Согласно требованиям Международного экспертного совета Национального центра по контролю и профилактике заболеваний (США), при выборе препарата для лечения вагинальных инфекционно-воспалительных заболеваний рекомендовано отдавать предпочтение тем препаратам, которые обеспечивают элиминацию широкого спектра возможных возбудителей и обладают одновременно трихомонадоцидным, бактерицидным, противогрибковым, противовоспалительным, противовоспалительным и антиаллергическим действием. При этом лекарственное средство не должно оказывать выраженного повреждающего воздействия на лактобациллярную флору [21].

Существует 2 основных пути введения препаратов: системный (внутривенный, внутримышечный, пероральный) и локальный (внутривагинальный, ректальный и т.д.).

Как правило, преимущество отдают топическим препаратам в связи с отсутствием системного действия на организм, минимальным риском побочных реакций, удобством применения, минимальным количеством противопоказаний, возможностью применения у больных с экстрагенитальной патологией, быстрым попаданием в очаг инфекции, быстрым действием и др. Среди всего арсенала препаратов, используемых в гинекологической практике, на долю местных антисептических и антибактериальных препаратов приходится 16%.

В настоящее время в аптеках имеется в наличии большое количество местных комбинированных препаратов, применяющихся при рецидивирующих вульвовагинитах и дисбиозах нижних половых путей. К ним относятся Тержинан (тернидазол 200 мг + неомицина сульфат 100 мг + нистатин 100 тыс. ед. + преднизолон 3 мг), Нео-Пенотран форте (метронидазол 750 мг + миконазола нитрата 200 мг) и Нео-Пенотран форте Л (метронидазол 750 мг + миконазола нитрата 200 мг + Лидокаин 100 мг), Клион-Д (миконазол 0,1 г + метронидазол 0,1 г), Макмирор комплекс (нифурател 0,1 г + нистатин 200 МЕ), Полижинакс (нистатин + неомицин + полимиксин В) и др.

Использование препарата Тержинан в лечении неспецифических вагинитов и дисбиозов нижних отделов полового тракта демонстрирует хороший клинический эффект и переносимость препарата, что подтверждается данными литературы и результатами клинических исследований [22, 23].



Кроме того, Тержинан положительно воздействует на местный иммунитет, способствуя снижению экспрессионного уровня матричной РНК генов цитокинов, что может быть использовано в лечении рецидивирующих вульвовагинитов и дисбиотических состояний нижнего полового тракта [24].

В научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» накоплен большой опыт применения препарата Тержинан для лечения рецидивирующих генитальных инфекций. Тержинан относится к препаратам местного действия для лечения таких заболеваний влагалища, как БВ, неспецифический, кандидозный, трихомонадный или смешанный вульвовагинит. Препарат также предназначен для профилактики инфекций перед гинекологическими операциями, родами и абортами, до и после установки внутриматочных средств, перед гистерографией, при вагинитах во II триместре беременности. Действие препарата обусловлено свойствами входящих в его состав компонентов. Тернидазол (200 мг), производное имидазола, оказывает трихомонадоцидный эффект, действуя на строгие и факультативные анаэробы. При этом, в отличие от более ранних представителей группы 5-нитроимидазола, он не всасывается из слизистой оболочки влагалища и не оказывает системных эффектов. Неомидина сульфат (100 мг) относится к аминогликозидам – антибиотикам широкого спектра действия, эффективен по отношению к грамотрицательной микрофлоре и некоторым грамположительным коккам. Нистатин (100 тыс. ед.) является полиеновым противогрибковым препаратом, воздействуя на грибы рода *Candida*. В состав Тержинана также входит преднизолон (3 мг) – глюкокортикоид, обладающий выраженным противовоспалительным, противоэкссудативным и противоаллергическим действием. Преднизолон в виде метасульфобензоата находится в соединении в виде эфира, что препятствует абсорбции и не вызывает характерного для других кортикостероидов системного эффекта. Кроме того, он нормализует микроциркуляцию в слизистой оболочке влагалища, способствуя притоку компонентов противовоспалительной защиты и оказывая регулирующее действие на факторы местного иммунитета и цитокины.

В Научно-поликлиническом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» под наблюдением находились 175 женщин в возрасте от 21 до 47 лет (средний возраст 31±2,3 года), отобранных методом случайной выборки, обратившихся с жалобами на выделения из половых путей, зуд, жжение и дискомфорт во влагалище и в области наружных половых органов.

Для постановки диагноза применялись традиционные общеклиническое и специальное гинекологическое обследования, которые включали: анализ анамнестических данных, жалоб пациентки, наружное физикальное обследование, осмотр слизистых оболочек влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное гинекологическое исследование. Производились следующие лабораторные методы диагностики: микроскопия мазков из заднего свода влагалища, рН-метрия, бактериологическое исследование, комплексное исследование микрофлоры урогенитального тракта методом ПЦР в режиме реального времени –

Фемофлор-16, ПЦР на патогены (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, вирус простого герпеса, цитомегаловирус – при их наличии пациентки исключались из исследования – и количественное определение вируса папилломы человека типа 21) – цитологическое исследование мазков с поверхности шейки матки.

Пациентки разделены на 4 группы: 1-я – 55 (31,4%) пациенток с подтвержденным диагнозом рецидивирующего АВ, 2-я – 43 (24,5%) пациентки с диагнозом рецидивирующего БВ, 3-я – 34 (19,4%) пациентки с диагнозом рецидивирующего ВВК, 4-я – 43 (24,5%) пациентки с выявленной рецидивирующей смешанной инфекцией.

К периоду наблюдения все обследуемые женщины вели половую жизнь, число половых партнеров варьировало от 1 до 25 и в среднем составило 2,7±0,6. Заслуживает внимания тот факт, что почти 3/4 пациенток – 108 (61,8%) – имели более одного полового партнера или частые случайные контакты и только 67 (38,2%) женщин – одного полового партнера.

У пациенток 1-й группы с диагностированным рецидивирующим АВ основными жалобами стали: повышенное количество выделений из половых путей (87,3%), зуд (84,3%), жжение (80,3%), дискомфорт при половой жизни (12%), неприятный запах из половых путей (32,7%). При осмотре клинические признаки в виде гиперемии слизистой оболочки влагалища и вульвы, ее отека отмечены у 55 (100%) пациенток, умеренные выделения из половых путей – у 35 (63,7%), обильные выделения – у 10 (18,2%). При проведении пробы Шиллера в процессе расширенной кольпоскопии симптом «манной крупы» выявился у 48 (87,3%) пациенток. При микроскопии вагинальных мазков больных до лечения в 1-й группе преобладали грамотрицательные палочки и грамвариабельные кокки, грамположительные палочки встречались от единичных до нескольких десятков в поле зрения, определялось повышенное количество лейкоцитов.

У пациенток 2-й группы с диагнозом рецидивирующего БВ повышенное количество выделений из половых путей наблюдалось в 95,7% случаев, зуд – в 49,3%, жжение – в 53,4%, дискомфорт при половой жизни – в 24%, неприятный запах из половых путей – в 87,3%. При осмотре гиперемия слизистой оболочки влагалища и вульвы наблюдалась у 19 (44,2%) пациенток, умеренные выделения – у 22 (51,2%), обильные выделения – у 19 (44,2%). При проведении пробы Шиллера при расширенной кольпоскопии симптом «манной крупы» выявился у 7 (16%) пациенток. При микроскопическом исследовании вагинальных мазков преобладали мелкие грамвариабельные и грамотрицательные кокки, изогнутые грамвариабельные палочки, в то время как количество грамположительных палочек снижено, определялись «ключевые клетки», количество лейкоцитов в пределах допустимой нормы.

У пациенток 3-й группы с рецидивирующим ВВК повышенное количество выделений из половых путей наблюдалось у 96,7% пациенток, зуд – у 95,4%, жжение – у 95,9%, дискомфорт при половой жизни – у 32,4%, неприятный запах из половых путей – у 44,6%; при осмотре гиперемия слизистой оболочки влагалища и вульвы, ее отек – у 29 (85,3%), умеренные выделения из половых путей – у 27 (79,4%),

ТЕРЖИНАН

с НИМ спорят,
ЕГО копируют ...

Препарат выбора для лечения вульвовагинитов ^{2,3}

- ▶ Более 20 лет успешного применения в России ^{2,3}
- ▶ Максимальный спектр действия на основных возбудителей вагинитов ⁴
- ▶ Минимальное количество рецидивов после терапии ⁵
- ▶ Возможно применение во время беременности и в период лактации ⁴

обильные выделения – у 7 (20,5%) пациенток. При проведении пробы Шиллера при расширенной кольпоскопии симптом «манной крупы» определялся у 26 (76,5%) пациенток. При микроскопии вагинальных мазков обращали на себя внимание наличие дрожжевых клеток или псевдомциелий, повышенное количество лейкоцитов.

У пациенток 4-й группы с рецидивирующей смешанной инфекцией повышенное количество выделений из половых путей наблюдалось у 88,2% пациенток, зуд – у 88,3%, жжение – у 85,3%, дискомфорт при половой жизни – у 20,6%, неприятный запах из половых путей – у 55,6% пациенток; при осмотре гиперемия слизистой оболочки влагалища и вульвы, ее отек – у 31 (77,5%), умеренные выделения – у 22 (55%), обильные выделения – у 15 (37,5%) пациенток. При проведении пробы Шиллера в процессе расширенной кольпоскопии симптом «манной крупы» отмечен у 29 (72,5%) пациенток. При микроскопии вагинальных мазков до лечения в 4-й группе больных: грамвариабельные и грамотрицательные кокки, грамвариабельные палочки преобладали над грамположительными палочками, количество лейкоцитов повышено.

Всем женщинам в качестве специфического лечения назначен комбинированный препарат Тержинан. Препарат использовался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, назначался по 1 таблетке вагинально 1 раз в сутки на ночь в течение 10 дней.

Оценивались эффективность терапии и частота рецидивирования с учетом динамики субъективных жалоб, клинической картины заболеваний и лабораторных критериев через 2 нед после окончания лечения, через 3 и 6 мес. Оценку эффективности лечения препаратом проводили по 3 критериям: 1) оценка общего состояния и самочувствия пациенток; 2) оценка клинических данных (анамнез и гинекологическое исследование); 3) оценка лабораторных данных.

При оценке эффективности через 2 нед после терапии выявлена высокая эффективность лечения: у 165 (94,3%) пациенток лечение препаратом оказалось эффективным, и только у 7 пациенток терапия не дала полного эффекта (4%). У 3 (1,7%) пациенток наблюдалась аллергическая реакция на компоненты препарата, что послужило причиной отказа от лечения Тержинаном (рис. 1).

Через 2 нед после лечения у пациенток 1-й группы жалобы на выделения из половых путей сохранились всего у 1 (1,8%) женщины, зуд и жжение – у 1 (1,8%), диспареуния – у 2 (3,6%); у пациенток 2-й группы выделения из половых путей, зуд и жжение, диспареуния наблюдались у 1 (2,3%) женщины; у пациенток 3-й группы жалобы на зуд, жжение сохранились у 1 (2,9%) женщины, жалоб на выделения из половых путей, диспареуния не отмечено; у пациенток 4-й группы жалобы на выделения из половых путей, зуд и жжение сохранились у 1 (2,3%) женщины, диспареуния не отмечено.

По результатам клинко-лабораторного исследования, проведенного через 2 нед после лечения, установлено, что эффективность терапии составила 94,3%, что проявлялось нормализацией степени чистоты влагалищного содержимого, нормализацией уровня pH среды влагалища (3,8–4,5), увеличением бактериальной массы за счет роста количества лактобактерий и уменьшением числа *G. vaginalis*, *Enterobacterium spp.*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Mobiluncus spp.*, *C. albicans*.

Чрезвычайно важно, что общее улучшение состояния и купирование симптомов у большинства пациенток (65,5% – 115 пациенток) наступало уже на 3–5-й день лечения. Наблюдалось изменение клинической картины и субъективных ощущений: характера выделений, уменьшение или исчезновение раздражения, зуда, жжения; по данным гинекологического осмотра – улучшение состояния слизистой оболочки влагалища и вульвы в виде уменьшения отека и гиперемии.

Приглашены на обследование 165 пациенток через 3 и 6 мес после окончания лечения. Из 165 пациенток через 3 мес после окончания терапии АВ выявлен у 1 (0,6%) пациентки, БВ – у 1 (0,6%) пациентки, ВВК – у 2 (1,2%) пациенток, смешанная инфекция – у 1 (0,6%) пациентки. Через 6 мес установлен рецидив АВ у 2 (1,2%) пациенток, БВ – у 2 (1,2%) пациенток, ВВК – у 2 (1,2%) пациенток, смешанная инфекция – у 3 (1,8%) пациенток.



ТЕРЖИНАН - более 20 лет,
аналогов нет!¹



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тержинан

Состав на 1 таблетку: тернидазол 0,2 г, неомицина сульфат 0,1 г или 65000 МЕ, нистатина 100 000 МЕ, преднизолона натрия метасульфобензоат 0,0047 г, эквивалентно преднизолону 0,003 г. **Показания для применения:** лечение вагинитов, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, в т. ч.: бактериальный вагинит; трихомоноз влагалища; вагинит, вызванный грибами рода *Candida*; смешанный вагинит. Профилактика урогенитальных инфекций/вагинитов, в т. ч.: перед гинекологическими операциями; перед родами и абортom; до и после установки внутриматочных средств; до и после диатермокоагуляции шейки матки; перед гистерографией. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** возможно применение препарата со второго триместра беременности. Применение препарата в первом триместре беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода или младенца. **Особые указания:** в случае лечения вагинитов, трихомоноза рекомендуется одновременное лечение половых партнеров. Не следует прекращать лечение во время менструации. **Побочное действие:** чувство жжения, зуд и раздражение во влагалище (особенно в начале лечения). В отдельных случаях возможны аллергические реакции. **Условия отпуска:** отпускать по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Лаборатории БУШАРА-РЕКОРДАТИ, 70, авеню дю Женераль де Голль, иммебль «Ле Вильсон», 92800 Плуто, Франция. **Произведено:** СОФАРТЕКС, 21, rue дю Прессо, 28500 ВЕРНУИ, Франция. **Зарегистрировано:** МЗ РФ, РУ П N015129/01 от 21.07.2008 г. **Организация, принимающая претензии:** ООО «Русфик» 123610, Россия, Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ, телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com, www.rusfic.ru. **Более подробные сведения о препарате, показаниях, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержится в инструкции по медицинскому применению.**

1. На текущую дату (июнь 2020 года)
2. COMCON RUSSIA
3. IMS Health

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тержинан
5. В. Н. Прилепская, Е. А. Межевитинова, П. Р. Абакарова, Т. В. Бровкаина, Ш. М. Погосян.
«Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинко-лабораторная эффективность». Гинекология, 2013; 4: 4-9

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик» 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com, www.rusfic.ru



Рецидивы через 3–6 мес наблюдения выявлены только у 14 (8,4%) из 165 пациенток (рис. 2).

Таким образом, клинико-лабораторные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата Тержинан, хорошей переносимости, отсутствии системного влияния на организм. Препарат не вызывает выраженного раздражающего действия на слизистую оболочку влагалища, удобен в применении, что позволяет считать антибактериальный препарат локального действия Тержинан эффективным и приемлемым средством для лечения рецидивирующих неспецифических вульвовагинитов, БВ, ВВК и смешанных инфекций. При применении Тержинана отмечали не только выраженное угнетение роста патогенной микрофлоры, но и существенное увеличение массы лактобактерий, что способствовало высокой эффективности лечения и снижению рецидивирования процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Hildebrand JP, Kansagor AT. Vaginitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470302>
- Mulu W, Yimer M, Zenebe Y, Abera B. Common causes of vaginal infections and antibiotic susceptibility of aerobic bacterial isolates in women of reproductive age attending at Felegehiwot Referral Hospital, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Womens Health* 2015; 15: 42. DOI: 10.1186/s12905-015-0197-y
- Kaambo E, Africa CW. The threat of aerobic vaginitis to pregnancy and neonatal morbidity. *Afr J Reprod Health* 2017; 21 (2): 109–18. DOI: 10.29063/ajrh2017/v21i2.12
- Lamichane P, Joshi D, Subedi Y et al. Study on types of vaginitis and association between bacterial vaginosis and urinary tract infection in pregnant women. *Int J Biomed Adv Res* 2014; 5 (6): 305–7. DOI: 10.7439/ijbar.v5i6.762
- Прилепская В.Н. Вагинальные инфекции и локальные препараты комплексного действия. *Гинекология*. 2011; 13 (6). [Prilepskaya V.N. Vaginal infections and local preparations of complex action. *Gynecology*. 2011; 13 (6) (in Russian).]
- Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Профилактика и превентивная терапия инфекционных осложнений влагалищной и внутриматочной хирургии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 63–7. [Strizhakov A.N., Davydov A.I., Belotserkovtseva L.D. Profilaktika i preventivnaia terapiia infektsionnykh oslozhenii vlagalishchnoi i vnutrimatochnoi khirurgii. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 13 (2): 63–7 (in Russian).]
- Макаров И.О., Боровкова Е.И. Бактериальные и вирусные инфекции в акушерстве и гинекологии: учебное пособие. М.: МЕДпресс-информ, 2013. [Makarov I.O., Borovkova E.I. Bacterial and viral infections in obstetrics and gynecology: a tutorial. Moscow: MEDpress-inform, 2013 (in Russian).]
- Kaambo E, Africa C, Chambuso R, Passmore JS. Vaginal Microbiomes Associated With Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Front Public Health* 2018; 6: 78. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00078
- Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell Host Microbe* 2018; 23 (2): 159–68.
- Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Гомберг М.А. и др. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М., 2019. [Prilepskaya V.N., Kira E.F., Gomberg M.A. et al. Federal clinical guidelines. Diagnostics and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. Moscow, 2019 (in Russian).]
- Tansarli GS, Kostaras EK, Athanasiou S, Falagas ME. Prevalence and treatment of aerobic vaginitis among non-pregnant women: evaluation of the evidence for an underestimated clinical entity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32 (8): 977–84. DOI: 10.1007/s10096-013-1846-4.
- Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е. и др. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? *Акушерство и гинекология*. 2011; 1: 57. [Voroshilina E.S., Tumbinskaia L.V., Donnikov A.E. et al. Biotsenoz vlagalishcha s tochki zreniia kolichestvennoi PtsR: chto est' norma? *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 1: 57 (in Russian).]
- Verboon-Macielek MA, Gerards LJ, Stoutenbeek P, van Loon AM. Congenital infection: diagnostic serology of the mother not always definitive. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145 (4): 153–6.
- Wang L, Tong Z, Wang Z et al. Single-center retrospective study of the incidence of, and risk factors for, non-C. albicans invasive candidiasis in hospitalized patients in China. *Med mycol* 2014; 52 (2): 115–22.
- Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 95–105.
- Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial Vaginosis – A Brief Synopsis of the Literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 245.
- Bradshaw CS, Sobel JD. Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation. *J Infect Dis* 2016; 214 (1): 14–20.
- Менухова Ю.Н. Бактериальный вагиноз: этиопатогенез, клинико-лабораторные особенности. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2013; 4: 79–87. [Menukhova Ju.N. Bakterial'nyi vaginoz: etiopatogenez, kliniko-laboratornye osobennosti. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2013; 4: 79–87 (in Russian).]
- Дикке Г.Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 151–8. [Dikke G.B. Polimikrobnnye assotsiatsii v etiologii vospalitel'nykh zabolevaniy polovykh organov u zhenshchin. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 6: 151–8 (in Russian).]
- WHO guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246165/1/9789241549714-eng.pdf>.
- Centers for Disease Control and Prevention. STD Treatment Guidelines. 2015.
- Пестрикова Т.Ю., Воронова Ю.В. Оценка эффективности лечения вагинитов неспецифической этиологии. *Гинекология*. 2014; 16 (2): 13–7. [Pestrikova T.Ju., Voronova Ju.V. Non-specific vaginitis treatment and its efficacy evaluation. *Gynecology*. 2014; 16 (2): 13–7 (in Russian).]
- Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Хлебкова Ю.С., Зарубина Е.Н. Вульвовагиниты. Лечение с использованием комплексных препаратов для локального применения. *Гинекология*. 2015; 17 (6): 52–5. [Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Khlebikova Ju.S., Zarubina E.N. Vulvovaginitis. Treatment with the use of complex preparations for topical application. *Gynecology* 2015; 17 (6): 52–5 (in Russian).]
- Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р. и др. Профиль экспрессии генов иммунного ответа во влагалище женщин при комплексной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. *Гинекология*. 2017; 19 (3): 49–54. [Pogossian Sh.M., Mezhevitinova E.A., Abakarova P.R. et al. The profile of the expression of the immune response genes in the vagina of women in the complex therapy of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Gynecology*. 2017; 19 (3): 49–54 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, зав. научно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова», засл. деятель науки РФ. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Уруймагова Ада Тимуровна – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru

Иванова Ангелина Александровна – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: lina6345@yandex.ru

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Ada T. Uruimagova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru

Angelina A. Ivanova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: lina6345@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Опыт лечения пиомиомы матки

Р.И. Габидулина^{✉1}, М.А. Мингазетдинов², Е.Б. Дружкова¹, Л.И. Сирматова²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия

✉ru.gabidullina@yandex.ru

Аннотация

Пиомиома матки – редкое и опасное осложнение миомы матки, развивающееся вследствие инфаркта миоматозного узла с присоединением инфекционного компонента. В литературе с 1945 г. описано 50 случаев пиомиомы, половина из которых связана с беременностью. Неправильная диагностика, отсутствие антибактериального и, в основном, хирургического лечения могут привести к летальному исходу. В статье представлен клинический случай развития пиомиомы матки после первых родов путем кесарева сечения. Применение метода эмболизации маточных артерий на фоне антибактериальной терапии позволило сохранить матку у молодой женщины. При последующем наблюдении менструальная функция полностью восстановилась.

Ключевые слова: пиомиома, эмболизация маточных артерий, послеродовый период.**Для цитирования:** Габидулина Р.И., Мингазетдинов М.А., Дружкова Е.Б., Сирматова Л.И. Опыт лечения пиомиомы матки. Гинекология. 2020; 22 (5): 81–83. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200399

Clinical Case

Experience of pyomyoma treatment

Rushania I. Gabidullina^{✉1}, Marat A. Mingazetdinov², Evgeniia B. Druzhkova¹, Liaisan I. Sirmatova²¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

✉ru.gabidullina@yandex.ru

Abstract

Uterine pyomyoma is a rare and dangerous complication of uterine fibroids, which develops as a result of myomatous node infarction with the addition of an infectious component. In the literature there are descriptions of 50 cases of pyomyomas, half of which are associated with pregnancy. Incorrect diagnosis, lack of antibacterial and surgical treatment can lead to death of the patient. This article describes a clinical case of uterine pyomyoma development after the first birth by Caesarean section. Method of uterine artery embolization in combination with antibiotic therapy has helped keep the uterus of a young woman. On subsequent observation, menstrual function has fully recovered.

Key words: pyomyoma, uterine artery embolization, postpartum period.**For citation:** Gabidullina R.I., Mingazetdinov M.A., Druzhkova E.B., Sirmatova L.I. Experience of pyomyoma treatment. Gynecology. 2020; 22 (5): 81–83. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200399

Лейомиома матки является самой распространенной доброкачественной опухолью у женщин [1]. Наибольший риск развития миомы наблюдается в период от 30 до 50 лет, однако за последнее время наблюдается тенденция к ее «омоложению» [2, 3]. По данным литературы, заболевание встречается у 1–4,5% беременных. Беременности, протекающие на фоне миомы, могут сопровождаться рядом осложнений, в том числе спонтанными абортными, преждевременными родами и нарушениями родовой деятельности [4–6]. Редким, но грозным осложнением миомы матки, развивающимся вторично, вследствие инфицирования некротизированного миоматозного узла, является пиомиома [7–20]. В этом случае лейомиома поддается воспалению, содержит гной с нейтрофилами и некротический экссудат [8]. Инфекция имеет, как правило, полимикробный характер, распространяется восходящим и/или гематогенным/лимфогенным путями [8–10]. Развитие пиомиомы у женщин в репродуктивном периоде чаще всего происходит во время беременности или в послеродовом периоде, после внутриматочных вмешательств [7, 8, 11].

Диагностика пиомиомы сложна, так как это относительно редкое заболевание и может развиваться в течение длительного периода времени [12]. Диагноз чаще всего ставится интраоперационно [11]. Пациентки обычно обращаются с жалобами на лихорадку, боли в животе при наличии в анамнезе миомы матки. Методы визуализации дают неспецифичную картину. При ультразвуковом исследовании определяется миома матки неоднородной структуры, с включением кистозных компонентов и/или воздуха [8, 9]. О. Abulafia и соавт. предположили, что патогномичным симптомом для пиомиомы может служить гипозоногенный ореол, окружающий миометрий [13]. Компьютерная томография лучше демонстрирует гетерогенную структуру об-

разования с наличием жидкости с плотностью гнойного материала [14]. Магнитно-резонансная томография не показала эффективности в диагностике пиомиомы [7].

Пиомиома может привести к фатальным осложнениям, включая ее разрыв, перитонит и септический шок [15, 16]. Несмотря на широкие возможности антибактериальной терапии, смертность от этого состояния составляет от 6 до 21% [14–17]. Начиная с 1945 г. в литературе описано 50 случаев пиомиомы, половина из которых связана с беременностью [11]. Практически во всех упомянутых случаях требовалось хирургическое лечение, связанное с удалением органа (32 случая) или некротизированного узла (10 случаев) [11, 18]. Лишь в 2 случаях произведено удаление рождающихся субмукозных узлов влагалищным доступом [7, 16]. В данной статье представлен уникальный случай органосохраняющего и малоинвазивного лечения пиомиомы матки методом эмболизации маточных артерий.

Клинический случай

Пациентка Е., 28 лет, поступила в гинекологическое отделение ГАУЗ ГКБ №7 Казани на 44-е сутки после первых срочных оперативных родов. На момент обращения предъявляла жалобы на повышение температуры до 39°C, кровянистые выделения с неприятным запахом из половых путей и схваткообразные боли внизу живота. До беременности у пациентки диагностирована миома матки диаметром 8 см. Беременность протекала без осложнений. Родоразрешение путем кесарева сечения в экстренном порядке.

На момент госпитализации состояние пациентки было средней тяжести. Кожа и видимые слизистые чистые, несколько бледной окраски, тоны сердца ясные и ритмичные, дыхание везикулярное, артериальное давление 120/80 мм рт. ст., пульс 80 уд/мин. Живот мягкий,

болезненный в нижних отделах, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Осмотр в зеркалах: влагалище свободное, шейка матки цилиндрической формы, выделения обильные, зловонные, цвета мясных помоев с примесью гноя. При бимануальном исследовании: матка увеличена соответственно 15 нед беременности, бугристая, подвижная, умеренно болезненная. В общем анализе крови определялся лейкоцитоз ($13,0 \times 10^9$) с выраженным сдвигом лейкоформулы влево (палочек – 41, миелоцитов – 1), гемоглобин 86 г/л, фибриноген по Клаусу 6,8 г/л; D-димер 438 нг/мл, СОЭ 50 мм/ч, С-реактивный белок 85,7 мг/л, прокальцитонин 1,2 мкг/л. Бактериологическое исследование посевов крови и содержимого половых путей не позволило выявить возбудитель. При трансвагинальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) матка – $135 \times 103 \times 119$ см, в проекции матки определялось образование размерами $117 \times 81 \times 97$ мм с интерстициально-субмукозным расположением, неоднородной структуры с наличием кистозных полостей и множественными линейными гиперэхогенными структурами, цервикальный канал расширен до 4 мм с изогиперэхогенным содержимым (рис. 1).

На основании анамнеза и результатов клинико-лабораторных методов обследования был поставлен диагноз «миома тела матки больших размеров с нарушением питания узла, пиомиома матки, 44-е сутки после операции кесарева сечения, рубец на матке, анемия средней степени тяжести».

Пациентке Е. проводилась многокомпонентная антибактериальная, инфузионная и симптоматическая терапия в течение 10 дней, которая позволила добиться улучшения состояния женщины (удовлетворительного состояния), нормализации температуры тела, нормализации лабораторных показателей, однако кровянистые выделения из половых путей продолжались. Консилиумом врачей было принято решение о проведении эмболизации маточных артерий (ЭМА). Произведена селективная катетеризация с последующей ангиографией левого (рис. 2, а) и правого (рис. 3, а) передних стволов внутренних подвздошных артерий.

Через катетеры, установленные последовательно в левой и правой маточной артерии, введены эмболизата ConTour (Boston Scientific): 1 флакон 500–700 мкр дробно. На контрольных ангиограммах: афферентные артерии к образованиям матки окклюзированы. Длительный стаз контрастированной крови в стволах левой (рис. 2, б) и правой (рис. 3, б) маточных артерий. Катетер и интратьюсер удалены. Наложена асептическая давящая повязка. Нежелательных реакций и осложнений интраоперационно не наблюдалось.

Послеоперационный период протекал на фоне умеренного болевого синдрома. Применялись анальгетики и проводилась антибактериальная терапия. Количество лейкоцитов в общем анализе крови составило на 4-е сутки после ЭМА $11 109$ /л, уровень прокальцитонина – 0,5 мкг/л. Гемоглобин на 7-е сутки после ЭМА увеличился до 125 г/л. По данным УЗИ отмечалось изменение локализации узла миомы с полным переходом в субмукозную. В последующем наблюдалась экспульсия узла небольшими фрагментами. Пациентка Е. выписана на 7-е сутки после ЭМА в удовлетворительном состоянии. На момент выписки матка была увеличена соответственно 7–8 нед беременности, безболезненная, выделения – сукровичные, скудные. На УЗИ: полость матки расширена до 31 мм, полость цервикального канала заполнена неоднородной массой с наличием множественных сливных, интенсивно гиперэхогенных сигналов, дающих акустическую тень.

При исследовании в динамике через 6 мес полностью восстановилась менструальная функция. Матка определялась нормальных размеров, безболезненная при пальпации. Результаты УЗИ подтверждали отсутствие миоматозных узлов.

Через 1 год и 5 мес с момента проведения ЭМА пациентка Е. была приглашена на консультацию. Общее ее состояние удовлетворительное, жалоб нет, матка нормальных размеров, в retroflexio – versio, придатки матки без особенностей, однако по данным УЗИ выявлено два

Рис. 1. Трансвагинальное УЗИ органов малого таза на момент поступления пациентки в стационар (по задней стенке визуализируется образование, расположенное интерстициально-субмукозно, неоднородной структуры).

Fig. 1. Transvaginal pelvic ultrasound at the time of the patient's admission to the hospital (a mass is visualized on the posterior wall, localized in interstitium and submucosa, of heterogeneous structure).

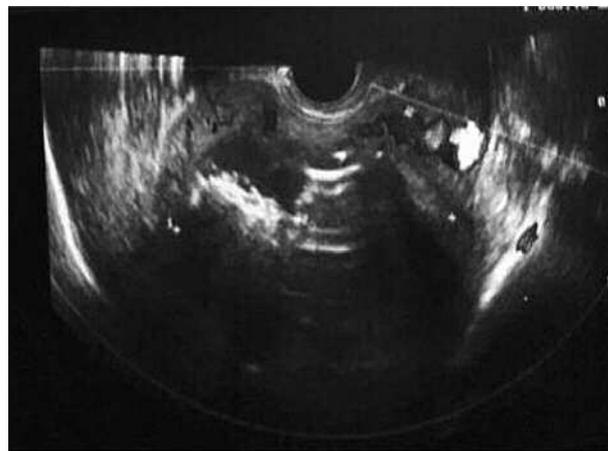


Рис. 2. Процедура ЭМА. Ангиограмма левой маточной артерии до введения (а) и после введения эмболизата (б).

Fig. 2. Uterine artery embolization (UAE) procedure. Angiogram of the left uterine artery before injection (a) and after injection of the embolysate (b).

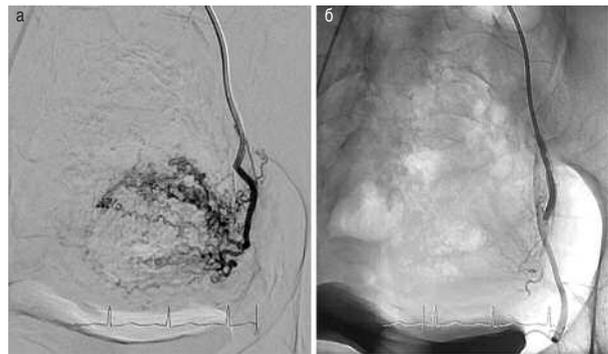
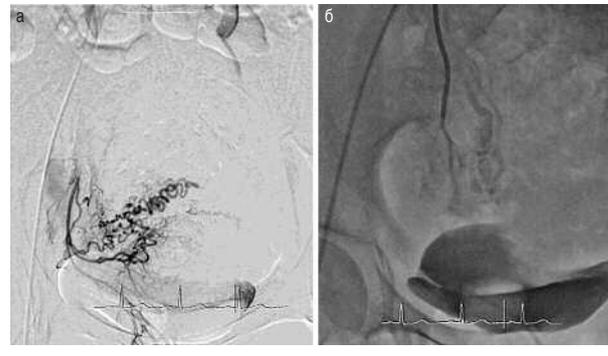


Рис. 3. Процедура ЭМА. Ангиограмма правой маточной артерии до введения (а) и после введения эмболизата (б).

Fig. 3. UAE procedure. Angiogram of the right uterine artery before injection (a) and after injection of the embolysate (b).



интерстициальных узла по задней стенке 14×10 и 6 мм соответственно. Учитывая, что женщина планировала беременность в отдаленные сроки, рекомендована комбинированная оральная контрацепция.

Обсуждение

Пиомиома, будучи редким заболеванием, довольно трудно диагностируется. Инфицирование миоматозного

узла может происходить по нескольким направлениям: прямым путем непосредственно из полости матки, из соседних структур (кишечника или мочевого пузыря), гематогенно или лимфогенно [15]. Дифференциальная диагностика пиомиомы сложна из-за сходства симптомов с другими заболеваниями, в том числе с воспалительными заболеваниями органов малого таза, что особенно актуально в послеродовом периоде, с инфицированной внематочной беременностью и новообразованиями женской половой системы [17, 19]. Пиомиома должна быть исключена в каждом случае, где есть триада симптомов: миома матки в анамнезе, боль в нижних отделах живота и признаки воспалительного процесса при отсутствии очевидного источника инфекции [16]. Неоднородность ткани миомы с наличием кистозных полостей с множественными гиперэхогенными включениями по данным УЗИ на фоне маркеров воспаления и лихорадки, гнойные выделения из половых путей с резким зловонным запахом, а также длительность заболевания позволили предположить у данной пациентки наличие пиомиомы. Основной целью лечения на первоначальном этапе явилось максимально возможное купирование инфекционного процесса. В дальнейшем предполагалось удаление лейомиомы. Выбор способа лечения определялся наличием обильных кровянистых выделений из половых путей. Известно, что ЭМА позволяет провести органосохраняющее лечение как маточных кровотечений, так и миомы матки, поэтому был выбран этот метод. Вместе с тем необходимо отметить, что сам метод, по данным литературы, явился причиной развития пиомиомы в 10 случаях [20]. У пациентки Е. эндovasкулярная ЭМА дала возможность остановки маточного кровотечения и способствовала, как и ожидалось, переходу узла в субмукозное расположение с его последующей фрагментацией и экспульсией. Как известно, противопоказанием для ЭМА является воспалительный процесс. В данной ситуации воспалительный процесс был локальным и хорошо поддавался антибактериальной терапии, возможно, и за счет опорожнения участков гнойного расплавления тканей миомы через влагалище. Цель лечения была достигнута без каких-либо осложнений. Матка была сохранена и при обследовании в динамике имела нормальные размеры. Приведенный клинический случай является безусловно редким и неординарным, однако надеемся, позволит своевременно поставить диагноз и избежать осложнений при развитии пиомиомы матки у других пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Literature/References

- Lee SR, Kim YJ, Kim KG. A Fast 3-Dimensional Magnetic Resonance Imaging Reconstruction for Surgical Planning of Uterine Myomectomy. *J Korean Med Sci* 2018; 33 (2): e12. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e12
- Дьяченко Д.Т., Степовая А.М., Добрыгина С.А. К вопросу об этиопатогенезе лейомиомы матки и новых подходов к лечению. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2019; 1 (S1): 142–5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Габидуллина Рушанья Исмагиловна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Мингазетдинов Марат Акмалетдинович – зав. отд-нем ангиохирургии ГАУЗ ГКБ №7

Дружкова Евгения Борисовна – ординатор каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: evgenya.druzhkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5283-1904

Сирматова Ляйсан Индусовна – рук. центра эндохирургии в гинекологии ГАУЗ ГКБ №7

- [Dyachenko D.T., Stepovaya A.M., Dobrygina S.A. To the question about etiopathogenesis of the uterine leiomy and new approaches to the treatment. *Journal Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019; 1 (S1): 142–5 (in Russian).]
- Лютина К.В., Тюлькин Р.В., Милячков Д.Е. Гендерные изменения в структуре заболеваемости доброкачественными гормонозависимыми опухолями в первой половине XXI века. *Междунар. научно-исследовательский журн*. 2017; 4–3: 166–9. [Lyutina K.V., Tyulkin R.V., Milchakov D.E. Gender changes in morbidity rate of benign hormone-dependent tumors in the first half of the 21st century. *International research journal*. 2017; 4–3: 166–9 (in Russian).]
 - Царева С.Н., Лешкович А.С., Варуго Н.В. Влияние прегравидарной подготовки на течение беременности и родов у женщин с миомой матки. *Мед. журн*. 2020; 2: 115–7. [Tsareva S.N., Leshkovich A.S., Varigo N.V. Influence of pre-pregnancy preparation on the course of pregnancy and delivery in women with myoma uterus. *Medical Journal*. 2020; 2: 115–7 (in Russian).]
 - Фоминова Г.В., Ляличкина Н.А., Косенко Ю.Ю. и др. Течение гестационного процесса и родоразрешение пациенток с миомой матки. *Совр. проблемы науки и образования*. 2018; 4: 138. [Fominova G.V., Lyalichkina N.A., Kosenko Y.Y. et al. During the gestational process and delivery in patients with uterine myoma. *Modern problems of science and education*. 2018; 4: 138 (in Russian).]
 - Sheiner E, Bashiri A, Levy A et al. Obstetric characteristics and perinatal outcome of pregnancies with uterine leiomyomas. *J Reprod Med* 2004; 49: 182e6.
 - Read S, Mullins J. Spontaneous Ruptured Pyomyoma in a Nulligravid Female: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2018; 2: 1026287. DOI: 10.1155/2018/1026287
 - Ono H, Kanematsu M, Kato H et al. MR imaging findings of uterine pyomyoma: radiologic-pathologic correlation. *Abdominal Imaging* 2014; 39 (4): 797–801.
 - Bagga R, Rai R, Kalra J et al. An Unusual Cause of Postabortal Fever Requiring Prompt Surgical Intervention: A Pyomyoma and its Imaging Features. *Oman Med J* 2017; 32 (1): 73–6. DOI: 10.5001/omj.2017.14
 - Greenspoon JS, Ault M, James BA et al. Pyomyoma associated with polymicrobial bacteremia and fatal septic shock: Case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Sur* 1990; 45 (9): 563–69.
 - Iwahashi N, Mabuchi Y, Shiro M et al. Large uterine pyomyoma in a perimenopausal female: A case report and review of 50 reported cases in the literature. *Molecular and Clinical Oncology* 2016; 5 (5): 527–31. DOI: 10.3892/mco.2016.1005
 - Karacaltincaba M, Sudakoff GS. CT of a ruptured pyomyoma. *Am J Roentgenol* 2003; 181 (5): 1375–77. DOI: 10.2214/ajr.181.5.1811375
 - Abulafia O, Shah T, Salame G et al. Sonographic features associated with post-uterine artery embolization pyomyoma. *J Ultrasound Med* 2010; 29 (5): 839–42. DOI: 10.7863/jum.2010.29.5.839
 - Chen ZHY, Tsai HD, Sun MJ. Pyomyoma: a rare and life-threatening complication of uterine leiomyoma. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010; 49 (3): 351–6.
 - Yeat S-K, Chong K-M, Pan H-S et al. Impending sepsis due to a ruptured pyomyoma with purulent peritonitis: a case report and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2005; 44 (1): 75–9.
 - DeMaio A, Doyle M. Pyomyoma as a Rare Source of Postpartum Sepsis. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015; 2015: 263518. DOI: 10.1155/2015/263518
 - Kaler M, Gailer R, Iskaros J et al. Postpartum Pyomyoma, a Rare Complication of Sepsis Associated with Chorioamnionitis and Massive Postpartum Haemorrhage Treated with an Intrauterine Balloon. *Case Rep Obstet Gynecol* 2015; 2015: 609205. DOI: 10.1155/2015/609205
 - Shiota M, Kotani Y, Ami K et al. Uterus-sparing myomectomy for uterine pyomyoma following cesarean section. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013; 52 (1): 140–1.
 - Sirha R, Miskin A, Abdelmagid A. Postnatal pyomyoma: a diagnostic dilemma. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013201137. DOI: 10.1136/bcr-2013-201137
 - Yu Q, Gabriel G, Hoffman M et al. Uterine-sparing management of pyomyoma after uterine fibroid embolization. *Radiol Case Rep* 2019; 14 (8): 1031–5. DOI: 10.1016/j.radcr.2019.05.009

Rushania I. Gabidullina – D. Sci. (Med), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Marat A. Mingazetdinov – Head of the Angiosurgery Department, City Clinical Hospital №7

Evgeniia B. Druzhkova – Medical Resident, Kazan State Medical University. E-mail: evgenya.druzhkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5283-1904

Liaisan I. Sirmatova – Head of the Center of Endosurgery in Gynecology, City Clinical Hospital №7

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Шваннома малого таза

С.П. Синчихин[✉], С.Г. Магакян, О.Г. Магакян

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

[✉]doc_sinchihin@mail.ru**Аннотация**

Актуальность. Новообразование, возникающее из оболочки нервного ствола, называется невриномой или нейриномой, при этом, если в формировании опухоли участвуют шванновские клетки, то такая опухоль называется шванномой. Эта опухоль может вызывать компрессию и дисфункцию прилегающих к ней тканей и органов. Наиболее часто встречаются невриномы слухового нерва (1 случай на 100 тыс. населения в год), реже – головного и спинного мозга. В мировой литературе отсутствуют сведения о частоте встречаемости шванномы в области малого таза.

Описание. Представлено клиническое наблюдение пациентки 30 лет, которой планировалось проведение миомэктомии. В ходе выполнения лапароскопии была обнаружена опухоль малого таза неясной этиологии, которая была радикально удалена лапароскопическим доступом. Морфологическое исследование позволило идентифицировать удаленное новообразование – шваннома.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение показывает, что любая опухоль может скрываться под клинической «маской» другого заболевания. Квалификация врача, планирующего выполнение лапароскопической миомэктомии, должна быть достаточной для проведения при необходимости и иного объема оперативного вмешательства.

Ключевые слова: невринома, шваннома, органы малого таза, лапароскопия.

Для цитирования: Синчихин С.П., Магакян С.Г., Магакян О.Г. Шваннома малого таза. Гинекология. 2020; 22 (5): 84–86. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200216

Clinical Case

Pelvic schwannoma

Sergei P. Sinchikhin[✉], Sarkis G. Magakyan, Oganeg G. Magakyan

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

[✉]doc_sinchihin@mail.ru**Abstract**

Relevance. A neoplasm originated from the myelonic sheath of the nerve trunk is called neurinoma or neurilemmoma, neurinoma, schwannoglioma, schwannoma. This tumor can cause compression and dysfunction of adjacent tissues and organs. The most common are the auditory nerve neurinomas (1 case per 100 000 population per year), the brain and spinal cord neurinomas are rare. In the world literature, there is no information on the occurrences of this tumor in the pelvic region.

Description. Presented below is a clinical observation of a 30-year-old patient who was scheduled for myomectomy. During laparoscopy, an unusual tumor of the small pelvis was found and radically removed. A morphological study allowed to identify the remote neoplasm as a neuroma.

Conclusion. The presented practical case shows that any tumor can hide under a clinical "mask" of another disease. The qualification of the doctor performing laparoscopic myomectomy should be sufficient to carry out, if necessary, another surgical volume.

Key words: neurinoma, schwannoma, pelvic organs, laparoscopy.

For citation: Sinchikhin S.P., Magakyan S.G., Magakyan O.G. Pelvic schwannoma. Gynecology. 2020; 22 (5): 84–86. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200216

Одной из часто встречающихся опухолей внутренних половых органов у женщин является миома матки. Это заболевание наблюдается в европейских государствах у 24 млн женщин, а в североамериканских странах – у 20 млн пациенток [1–4]. Результаты собственных исследований показывают, что миома матки при профосмотре выявляется у 18–20% женщин, среди больных гинекологических стационаров – у 25–30% из них, а проведение ультразвукового исследования во время беременности позволяет диагностировать различные виды фиброматозных узлов в матке у 8–10% пациенток [4].

По нашим данным миома матки чаще (до 65%) выявляется в возрасте 40–50 лет, когда клинические проявления заболевания заставляют женщину обращаться за медицинской помощью. В возрасте от 21 до 36 лет миома матки наиболее часто сочетается с бесплодием (до 21%), невынашиванием беременности (до 27%), дисфункцией яичников (до 29%) [4].

Миома матки относится к доброкачественной опухоли. Однако общность в определенной степени патогенетических механизмов обуславливает в некоторых случаях сочетание миомы матки со злокачественными заболеваниями молочных желез и эндометрия, особенно в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах. Поэтому перед началом лечения важно исключить указанную онкопатофизиологию. Данные сонографии, маммографии, гистероскопии и пайпель-биопсии эндометрия являются важными в комплексе диагностических мероприятий пациенток с миомой матки [1].

В последние годы наряду с консервативными методами лечения активно выполняются органосохраняющие операции [1, 3, 4].

Опыт нашей работы показывает, что миомэктомию можно выполнить лапароскопическим доступом при любой локализации, с различными размерами и формой миоматозных узлов. Однако необходимо тщательно взвешивать целесообразность применения различных видов оперативного вмешательства при разных клинических ситуациях. Наряду с этим оперирующий хирург должен четко понимать, что интраоперационная ситуация может отличаться от предполагаемой клинической картины заболевания перед оперативным вмешательством. В практической работе могут встречаться необычные (казуистические) случаи, один из которых приводим в данной публикации.

Клиническое наблюдение

Пациентка С.А., 30 лет, после стандартного предоперационного обследования пациенток с миомой матки поступила в стационар для проведения миомэктомии. Из анамнеза известно, что 6 лет назад выполнялась миомэктомия через лапаротомный разрез по Пфанненштилю по поводу 2 интерстициально-субсерозных узлов миомы матки, расположенных на передней и задней стенке матки.

Показанием к предстоящему хирургическому лечению пациентки, не реализовавшей свою репродуктивную функцию, являлось наличие миоматозного узла размерами 8×6 см, расположенного по правому ребру матки и деформирующего ее полость. Несмотря на наличие послеоперационного рубца после лапаротомии, принято решение выполнить органосохраняющее оперативное вмешательство лапароскопическим доступом.

Визуальный эндоскопический осмотр показал наличие незначительного спаечного процесса между органами ма-

Рис. 1. Интралигаментарное изображение опухолевидного образования.
Fig. 1. Intraligamentary image of a tumor-like mass.

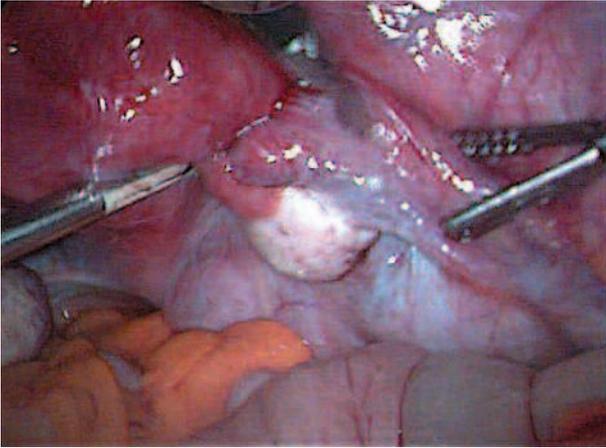


Рис. 2. Вскрытие листка широкой связки в месте наиболее выступающей части образования.
Fig. 2. Dissection of the broad ligament leaf in the most protruded part of the mass.

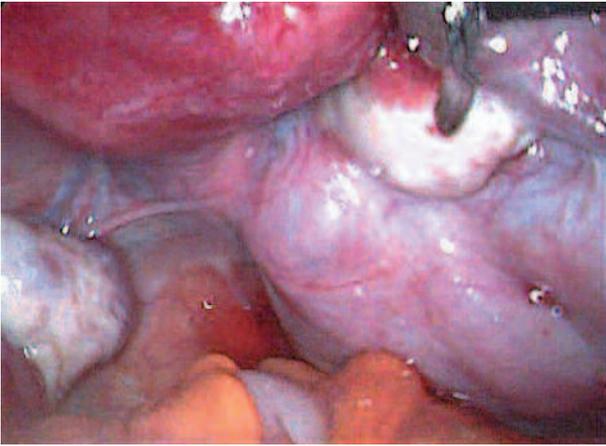
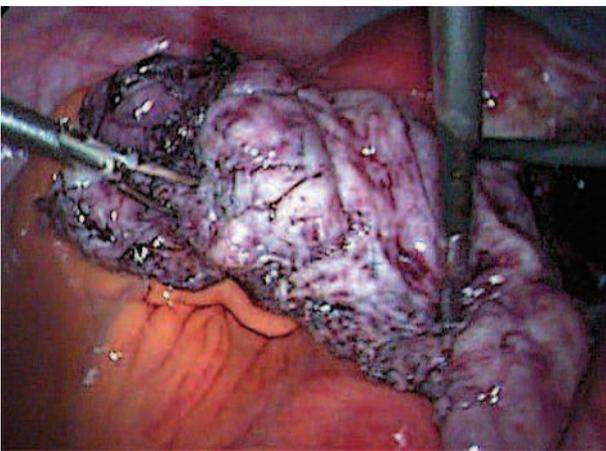
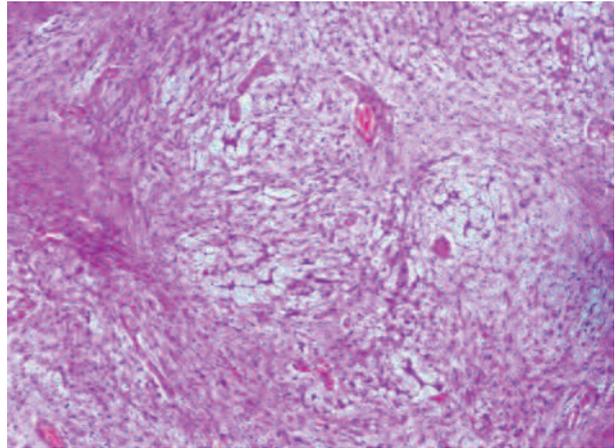


Рис. 3. Макропрепарат удаленного опухолевидного образования малого таза.
Fig. 3. Gross specimen of the removed tumor-like mass of the small pelvis.



лого таза, а также наличие опухолевидного образования, вероятно, связанного с маткой, расположенного между листками широкой связки справа и доходящего до правой боковой стенки малого таза. Указанное образование было

Рис. 4. Микропрепарат – шваннома.
Fig. 4. Slide – schwannoma.



расценено как миоматозный узел, имеющий интралигаментарное расположение (рис. 1).

В месте наиболее выступающей части образования (рис. 2) был вскрыт задний листок широкой связки и началось освобождение опухолевидного образования от прилегающих к нему тканей. В ходе выполнения технических действий стало понятно, что освобождаемое новообразование не имеет характерную для миоматозного узла мышечную капсулу, а по структуре и консистенции отличается от лейомиомы (рис. 3). Другой необычной и неожиданной особенностью являлся факт прохождения маточной артерии через всю толщу этого опухолевидного образования. После биполярной коагуляции а. uterina в местах отхождения от а. ilaca interna новообразование было выделено и отделено от правой стенки («ребра») матки и удалено. Для предупреждения распространенности содержимого опухоли применяли специальный пластиковый контейнер, в который помещалось новообразование при извлечении из брюшной полости. По результатам операции было принято решение изменить диагноз на «опухолевидное образование органов малого таза неясной этиологии», завершить хирургическое вмешательство и дождаться результата морфологического исследования. Провести cito (интраоперационно) гистологическое исследование не представлялось возможным. Вместе с тем не исключалось после получения результата морфологического исследования проведение в последующем при необходимости расширенного объема оперативного вмешательства.

По данным гистологического заключения установлено, что удаленная опухоль является шванномой без признаков атипичии (рис. 4).

Известно, что эта опухоль формируется из шванновских клеток, образующих определенную часть оболочки нервов. Невриномы, как правило, являются доброкачественными опухолями, наблюдаются в любом возрасте, чаще у женщин. Наиболее частой локализацией является слуховой нерв, реже другие области головного и спинного мозга. Однако теоретически периневральная фибробластома может возникать в нервных структурах любой локализации человеческого организма [5, 6].

Заключение

В отечественной литературе отсутствуют сведения о частоте встречаемости шванномы в малом тазу. В доступной нам зарубежной литературе мы обнаружили единичные публикации, в которых приводились случаи обнаружения этой опухоли в забрюшинном пространстве малого таза, в параметрии [5–8]. При этом в указанных работах приводятся данные, что удаление шванномы выполнялось абдоминально вместе с проведением гистерэктомии. Во всех публикациях авторы отмечали технические трудности

выполнения операции, связанные с локализацией опухоли.

Единые сведения о шванноме малого таза побудили нас поделиться необычным клиническим наблюдением. Кроме того, мы дополнительно убедились в преимуществах лапароскопического доступа при выполнении органосохраняющих операций. Четкий макровизуальный контроль операционного поля позволил максимально бережно относиться к тканям и провести радикальное удаление необычной для акушера-гинеколога опухоли лапароскопическим доступом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Адамян Л.В., Андреева Н.В., Артымук Н.В. и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М., 2015.
[Adamyan L.V., Andreeva N.V., Artyuk N.V. et al. Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for patient management. Moscow, 2015 (in Russian).]
2. Никитина Е.С., Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л. и др. Микробиоценоз влагалища при миоме матки. Таврический медико-биологический вестник. 2016; 2: 104–7.
[Nikitina E.S., Rymashevsky A.N., Naboka Yu.L. et al. Vaginal microbiocenosis with uterine myoma. Tauride Medical and Biological Bulletin. 2016; 2: 104–7 (in Russian).]
3. Тихомиров А.Л. Современное медикаментозное лечение миомы матки – возможность избежать гистерэктомии и ее негативных последствий. Мед. алфавит. 2017; 10: 17–22.
[Tikhomirov A.L. Modern drug treatment of uterine fibroids is an opportunity to avoid hysterectomy and its negative consequences. Medical alphabet. 2017; 10: 17–22 (in Russian).]
4. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Магакян С.Г. Алгоритм лечебно-профилактической тактики ведения пациенток с миомой матки. Гинекология. 2015; 3: 4–8.
[Sinchikhin S.P., Mamiev O.B., Magakyan S.G. Algorithm for the treatment and prophylactic tactics of managing patients with uterine myoma. Gynecology. 2015; 3: 4–8 (in Russian).]
5. Karaköse O, Pülüt H, Oğuz S et al. A giant ancient schwannoma mimicking an adnexal mass. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (30): 4240.
6. Di Furia M, Salvatorelli A, Della Penna A et al. Advantage of laparoscopic resection for pelvic Schwannoma: Case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep 2018; 45: 38–41.
7. Padmanaban N, Chandrabose PS, Esakki M et al. Gynaecological Perspective of Schwannoma: A Rare Pelvic Tumour. J Clin Diagn Res 2016; 10 (4): QD03–5.
8. Machairiotis N, Zarogoulidis P, Stylianaki A et al. Pelvic schwannoma in the right parametrium. Int J Gen Med 2013; 6: 123–6.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Синчихин Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: doc_sinchihin@mail.ru

Магакян Саркис Геворкович – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: magakyan.s@yandex.ru

Магакян Оганес Геворкович – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: og-magakyan@mail.ru

Sergei P. Sinchikhin – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University. E-mail: doc_sinchihin@mail.ru

Sarkis G. Magakyan – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: magakyan.s@yandex.ru

Oganes G. Magakyan – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: og-magakyan@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020

Дефицит витамина D и железодефицитная анемия у женщин в переходном менопаузальном периоде. Клинический случай

Н.А. Татарова[✉], М.С. Айрапетян

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

[✉]nina-tatarova@yandex.ru

Аннотация

Витамин D является регулятором иммунного ответа, играет роль в развитии сердечно-сосудистой патологии, инсулинорезистентности и сахарного диабета, ожирения, аутоиммунных расстройств, связывании железа, анемии, респираторно-вирусных и других заболеваний. Кроме того, недостаточность витамина D вносит вклад в хронизацию инфекций и повышение риска развития ряда видов онкологической патологии. Развивающаяся иммуносупрессия у женщин с железодефицитной анемией в переходном менопаузальном периоде жизни не позволяет полностью компенсировать железодефицитные состояния монотерапией на фоне дефицита витамина D. Препаратом выбора в данной ситуации является мицеллированный (водорастворимый) витамин D₃ (Аквадетрим®).

Ключевые слова: витамин D, железодефицитная анемия, Аквадетрим.

Для цитирования: Татарова Н.А., Айрапетян М.С. Дефицит витамина D и железодефицитная анемия у женщин в переходном менопаузальном периоде. Клинический случай. Гинекология. 2020; 22 (5): 87–90. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200446

Clinical Case

Vitamin D deficiency and iron deficiency anemia in women in menopausal transition period. Clinical case

Nina A. Tatarova[✉], Margarita S. Airapetian

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia

[✉]nina-tatarova@yandex.ru

Abstract

Vitamin D is a regulator of immune response, and plays a role in the development of cardiovascular diseases, insulin resistance and diabetes mellitus, obesity, autoimmune disorders, iron binding, anemia, respiratory viral and other diseases. In addition, vitamin D deficiency contributes to the chronicity of infections and an increased risk for number of oncological pathology. The developing immunosuppression in women with iron deficiency anemia in the menopausal transition period does not allow to fully compensate for iron deficiency with monotherapy if vitamin D deficiency is present. The drug of choice in this situation is micellized (water-soluble) vitamin D₃ (Aquadetrim®).

Key words: vitamin D, iron deficiency anemia, Aquadetrim.

For citation: Tatarova N.A., Airapetian M.S. Vitamin D deficiency and iron deficiency anemia in women in menopausal transition period. Clinical case. Gynecology. 2020; 22 (5): 87–90. DOI: 10.26442/20795696.2020.5.200446

По данным Всемирной организации здравоохранения, недостаточность витамина D носит пандемический характер, охватывая свыше 1 млрд жителей планеты [1–3]. Между тем результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что витамин D является биорегулятором с широким диапазоном свойств [4, 5]. Это подчеркивает важность своевременной коррекции гиповитаминоза D и открывает широкие возможности применения данного нутриента, в том числе в профилактике острых респираторных вирусных инфекций. Ранее продемонстрировано, что применение витамина D снижает частоту респираторных инфекций, особенно у пациентов с его дефицитом. В последних обзорах клинических наблюдений в условиях пандемии COVID-19 (О.А. Громова и соавт., 2020) показано, что биологические роли витамина D в поддержании противовирусного иммунитета значительны, поэтому компенсация недостаточности витамина D необходима для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 [5].

Известно, что действие витамина D на организм осуществляется при участии VDR (vitamin D receptor), который специфически активируется кальцитриолом и приводит к изменениям экспрессии более 2700 генов человека. Эффекты витамина D осуществляются посредством геномных и негеномных механизмов. Геномные механизмы опосредованы взаимодействиями рецептора вита-

мина D (VDR) с геномной ДНК [4]. Наиболее биологически активным витамином D, активирующим рецепторы VDR, является кальцитриол [1,25-дигидроксивитамин D, или 1,25(OH)₂D]. Кальцитриол синтезируется из попадающего в организм колекальциферола (провитамин D). Основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках. В коже под действием ультрафиолетового облучения образуется витамин D₃. В печени витамин D₃, гидроксилируясь, превращается в 25-оксихолекальциферол (25-OH-D₃) при участии 25-гидроксилазы. В почках при их нормальном функционировании 25-OH-D₃ трансформируется в 1,25-дихолекальциферол – 1,25-(OH)₂D₃, наиболее активную форму витамина, которая переносится в кровяном русле витамин D-связывающим белком. Рецептор витамина D, подобно стероидным и многим другим гормональным рецепторам, является фактором транскрипции, который регулирует экспрессию нескольких тысяч генов в геноме человека. Известно, что недостаточность витамина D – важный фактор повышения уровней провоспалительных цитокинов, что существенно снижает эффективность иммунного ответа [4, 5]. Участие 1,25(OH)₂D в регуляции натуральных Т-киллеров и Т-цитотоксических лимфоцитов способствует поддержанию нормального цитокинового баланса, что очень важно для предупреждения аутоиммунных расстройств. Дефицит витамина D, снижая ак-

тивацию рецептора VDR, будет осложнять течение заболеваний, дистрофических процессов, таких как анемия и иммунодефицитные состояния.

25-гидроксивитамин D – 25(OH)D – сыворотки крови является основным циркулирующим метаболитом витамина D, который, как принято считать, лучше всего указывает на общий статус витамина D, поскольку он отражает поступление витамина D из различных источников. 25(OH)D имеет период полураспада приблизительно 2–3 нед, тогда как сам витамин D имеет период полураспада всего 1 день, далее он преобразуется в 25(OH)D или другие метаболиты. В кровотоке приблизительно от 85 до 90% 25(OH)D связано с белком, связывающим витамин D, и от 10 до 15% – с альбумином, так что менее 1% 25(OH)D в сыворотке крови находится в несвязанном, свободном состоянии [5]. Классификация статуса витамина D в настоящее время основана на общих концентрациях 25(OH)D в крови, т.е. сумме связанных и свободных фракций 25(OH)D₂ и 25(OH)D₃. При проведении коррекции недостаточности витамина D следует стремиться к достижению значений 25(OH)D в диапазоне от 30 до 70 нг/мл. Именно при таких уровнях 25(OH)D в крови будут осуществляться геномные эффекты витамина D.

Биологическая роль витамина D многофункциональна: регуляция артериального давления, метаболизма соединительной ткани (в том числе кости), в условиях дефицита формирование инсулинорезистентности и сахарного диабета, ожирения и метаболического синдрома, поддержка иммунитета (антивирусный иммунитет, активация синтеза интерферона I), регулировка эмбриогенеза, регуляция свертывания крови, метаболизм витаминов и связывание ионов железа. Доказана роль витамина D в регуляции обмена железа [2, 4]. Железо относится к незаменимым микроэлементам, биологическая роль его велика и определяется участием в окислительно-восстановительных процессах, реакциях кислородозависимого свободнорадикального окисления и антиокислительной системе, росте и старении тканей, механизмах общей и тканевой резистентности, кроветворении, снабжении органов и тканей кислородом, активации и ингибирования целого ряда ферментов. Многие метаболические процессы протекают с участием железа: синтез стероидов, метаболизм лекарственных препаратов, синтез ДНК, пролиферация и дифференциация клеток, регуляция генов. Поэтому дефицит железа в организме в той или иной мере сказывается на перечисленных процессах и затрагивает все уровни: генетический, молекулярный, клеточный, тканевой, органный, системный [6].

Железодефицитные состояния – самая распространенная патология в мире после респираторных вирусных инфекций [6]. Железо является компонентом многих ферментов и входит в состав гема – структурной части гемоглобина. Его недостаток ведет к нарушению работы таких внутриклеточных ферментов эритроцитов, как каталаза и глутатионпероксидаза, что, в свою очередь, влечет за собой снижение активности антиоксидантных факторов, усиление перекисного окисления липидов. Следствием этого становится снижение резистентности эритроцитов к повреждающему действию перекисных соединений и повышенный гемолиз поврежденных эритроцитов. Также в клетках паренхиматозных органов нарушается функция железосодержащих соединений и ферментов – цитохрома, миоглобина, пероксидазы, каталазы, гидролазы, глутатионпероксидазы и других, что вызывает повреждение клеток и интенсификацию перекисного окисления. Страдают различные ткани и органы, в которых развиваются дистрофические процессы. Дефицит железа ведет к снижению общей концентрации гемоглобина в крови вследствие замедления синтеза гема. Поскольку гем определяет транспорт кислорода и углекислоты, железодефицитная анемия (ЖДА) приводит к снижению дыхательной функции крови и развитию кислородного голодания тканей (гемической гипоксии). Железодефицитные состояния у женщин – часто встречающийся клинико-гематологический синдром, наблюдаемый в любом возрасте (с раннего детства до периода менопаузы). Клинические проявления си-

деропенического синдрома связаны с тканевым дефицитом железа, который вызывает нарушение функций различных органов и систем в результате снижения активности внутриклеточных железосодержащих ферментов (цитохромов). Недостаток миоглобина и дыхательных ферментов обуславливает выраженную мышечную слабость, включая ослабление сфинктеров, клиническим проявлением которого являются императивные позывы на мочеиспускание, невозможность удерживать мочу при смехе, кашле. Когнитивная функция также зависит от метаболизма железа. Установлено, что такие показатели, как внимание, память и способность к обучению, у женщин в возрасте 45–50 лет с доказанным дефицитом железа статистически достоверно ниже, чем у их ровесниц с нормальным уровнем железа [6]. Поэтому актуальным в клинической практике является выбор препаратов железа для коррекции ЖДА. В случае развития анемии на фоне дефицита витамина D необходима дотация витамина D, в зависимости от сывороточного уровня 25(OH)D. Такая комплексная терапия позволяет в более короткие сроки получить клинические эффекты дефицита железа и витамина D.

Выбор препарата витамина D

На российском рынке представлено большое количество различных витаминов D: лекарственные препараты – водная и масляная форма, а также биологически активные добавки (БАД). Области применения БАД и лекарственных средств различны: лекарственные препараты используются для диагностики, профилактики, лечения заболеваний, тогда как БАД – в качестве добавки для дополнения пищевого рациона витаминами и минералами. Эффективность и приемлемость жирорастворимого витамина D определяется способностью всасываться из тонкого кишечника благодаря мицеллообразованию (эмульгации) при участии желчных и жирных кислот. Соли желчных кислот стимулируют мицеллообразование жирных кислот, что и обеспечивает всасывание сложных липидов и жирорастворимых витаминов (A, D, E, K) в тонком кишечнике. Именно за счет образования мицелл происходит переход жирорастворимого витамина D в водорастворимую форму. У пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (холестаз, неалкогольная жировая болезнь печени, диета со сниженным содержанием жиров) затрудняется мицеллообразование за счет снижения секреции желчных кислот. Не все пищевые жиры способствуют всасыванию витамина D (пальмовое масло в составе синтетических продуктов и пальмитаты в составе свиного жира). Все эти процессы затрудняют мицеллообразование, и резко снижается усвоение не только жирорастворимых витаминов, в том числе и витамина D, но и масляных растворов витаминов. В клинических исследованиях представлены очевидные доказательства актуального применения водорастворимых мицеллированных форм витамина D (Аквдетрим®). Мицеллированные (водорастворимые) формы витамина D (Аквдетрим®) обеспечивают всасывание витамина D независимо от заболевания желудочно-кишечного тракта, диеты и биосинтеза желчных кислот [3].

На фармакологическом рынке имеется лекарственная форма витамина D (Аквдетрим®). Преимуществами водного раствора витамина D являются:

- лучшее всасывание из желудочно-кишечного тракта (водный раствор всасывается в 5 раз быстрее, а концентрация в печени в 7 раз выше);
- более продолжительный эффект при применении водного раствора (сохраняется до 3 мес, а масляного – до 1–1,5 мес);
- большая активность, быстрое наступление клинического эффекта (через 5–7 дней после назначения);
- удобство дозирования и безопасность лекарственной формы [3].

Клинический случай

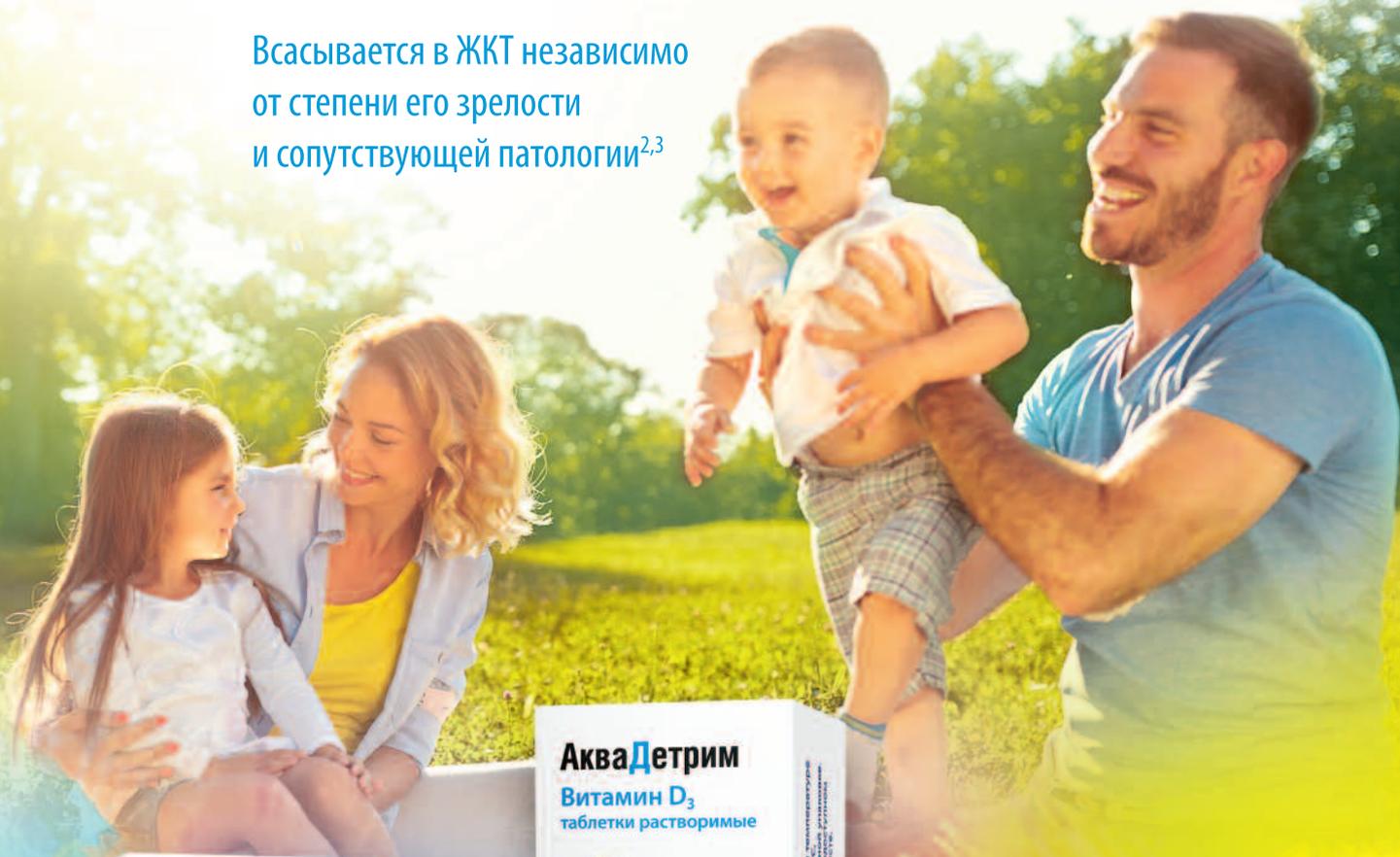
Пациентка Б., 1970 г.р. Жалобы на психоэмоциональные расстройства, головные боли, нарушение сна, головокру-

АкваДетрим®

Витамин D №1

по назначениям врачей России¹

Всасывается в ЖКТ независимо
от степени его зрелости
и сопутствующей патологии^{2,3}



Реклама

1. Ipsos COMCON Pharma-Q 2020 (Autumn wave) & Prindex Autumn 2020 - shares %, Pharma-Q autumn 2020.

2. ИМП препарата Аквадетрим® от 06.10.2008; ИМП препарата Аквадетрим от 10.04.2020

3. Стенина О.И. Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни // Практика педиатра, февраль 2013

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

жения, снижение работоспособности, снижение либидо, нерегулярные менструальные реакции, обильные.

Многообразие симптомов может свидетельствовать о наличии климактерического синдрома, синдрома хронической усталости, сексуальной дисфункции, депрессии, аномальных маточных кровотечениях.

В январе 2020 г. выполнена гистероскопия с разделным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала. Патологических процессов не диагностировано. В феврале 2020 г. концентрация ферритина 9,4 мкг/л (референсные значения 10,00–120,00 мкг/л). Показатель гемоглобина – 109 г/л. Уровень 25(OH)D – 10 нг/мл (адекватные уровни выше 30 нг/мл). Гормональный статус: фолликулостимулирующий гормон – 47 мМЕ/мл, эстрадиол – 86 пг/мл, тиреотропный гормон – 1,9 мМЕ/мл.

Диагноз: нарушения менопаузы и другие нарушения в околomenopausalном периоде (N95. Международная классификация болезней 10-го пересмотра). Нарушения менструального цикла. ЖДА. Дефицит витамина D.

В течение 3 мес проводилось лечение только ЖДА. Тотема (Fe²⁺, Cu, Mn) 100 мг 1 ампула питьевого раствора 2 раза в день.

В мае 2020 г. концентрация ферритина увеличилась до 10,1 мкг/л (референсные значения 10,00–120,00 мкг/л). Показатель гемоглобина – 111 г/л. Пациентка отметила улучшение состояния, но оставались симптомы психоэмоциональных расстройств (головокружения, быстрая утомляемость, нарушение сна).

Добавлен курс лечения витамина D (Аквдетрим®) 7000 МЕ (14 капель в день) в течение 8 нед, поддерживающая терапия препаратом железа Тотема 50 мг (1 ампула 1 раз в день). При повторном визите пациентка отметила значительное улучшение общего состояния здоровья. При анализе лабораторных показателей сывороточный уровень ферритина поднялся до нормальных цифр – 44,5 мкг/л. Уровень 25(OH)D через 8 нед – 38 нг/мл. Рекомендована поддерживающая дозировка лекарственного препарата Аквдетрим® 500 МЕ (1 капля в сутки) длительно.

Обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем ферритина и сывороточным уровнем 25-ОН витамин D. Результаты наших исследований свидетельствуют о сложном взаимодействии витамина D и статуса железа в организме. Необходимы дальнейшие исследования по оптимизации диагностики и лечения данных состояний.

Безусловно, препаратом выбора при сочетании данной патологии (ЖДА и дефицита витамина D) является кальциферол (Аквдетрим®) – лекарственный препарат витамина D в готовой для усвоения и удобной для дозирования форме. Данный препарат характеризуется высокой эффективностью и комплаентностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Витамин D и репродуктивное здоровье. Под ред. И.Е.Зазерской. СПб.: Эктовектор, 2017.
[Vitamin D and Reproductive Health. Pod red. I.E.Zazerskoi. Saint Petersburg: Ektovektor, 2017 (in Russian).]
2. Пицарова Е.А., Поваляева А.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Роль витамина D в профилактике и лечении остеопороза – новый взгляд на известную проблему. РМЖ. Мед. обозрение. 2019; 10 (II): 102–6.
[Pigarova E.A., Povaliaeva A.A., Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Ya. Rol' vitamina D v profilaktike i lechenii osteoporoz – novyi vzglyad na izvestnuiu problemu. RMZh. Med. obozrenie. 2019; 10 (II): 102–6 (in Russian).]
3. Аквдетрим. Инструкция по применению.
[Akvadetrim. Instruktsiia po primeneniiu (in Russian).]
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. Мед. совет. 2016; 1: 12–21.
[Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. Polnogenomnyi analiz saitov svyazyvaniia retseptora vitamina D ukazyvaet na shirokii spektr potentsial'nykh primenenii vitamina D v terapii. Med. sovet. 2016; 1: 12–21 (in Russian).]
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Малиевская С.И., Лапочкина Н.П. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19. РМЖ. 2020; 9: 32–8.
[Gromova O.A., Torshin I.Yu., Maliavskaya S.I., Lapochkina N.P. O perspektivakh ispol'zovaniia vitamina D i drugikh mikronutrientov v profilaktike i terapii COVID-19. RMZh. 2020; 9: 32–8 (in Russian).]
6. Хашукоева А.З., Агаева М.И. и др. Современные подходы к лечению железодефицитной анемии у больных с гинекологической патологией. Лечащий Врач. 2017; 12: 23–9.
[Khashukoeva A.Z., Agaeva M.I. et al. Sovremennye podkhody k lecheniiu zhelezodefitsitnoi anemii u bol'nykh s ginekologicheskoi patologiei. Lechashchii Vrach. 2017; 12: 23–9 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Татарова Нина Александровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», зав. каф. акушерства и гинекологии ЧОУ ВО СПбМСИ. E-mail: nina-tatarova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6058-8801

Айрапетян Маргарита Саргисовна – ассистент каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», ст. преподаватель каф. акушерства и гинекологии ЧОУ ВО СПбМСИ. E-mail: manar03@mail.ru

Nina A. Tatarova – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg Medico-Social Institute. E-mail: nina-tatarova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6058-8801

Margarita S. Airapetian – Assistant, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg Medico-Social Institute. E-mail: manar03@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.10.2020



XV Международный конгресс ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общество по репродуктивной медицине и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
(ул. Академика Опарина, д.4)



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

С 19 по 22 января 2021 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации пройдет XV Международный конгресс по репродуктивной медицине.

Для работы в конгрессе приглашены как ведущие российские ученые и специалисты, так и зарубежные эксперты: S. Angioni (Италия), J. Namou (Франция), V. Arabin (Германия), Z.B. Rafael (Израиль), A. Watrelot (Франция), A. Wattiez (ОАЭ), S. Gordts (Бельгия), A. Graziottin (Италия), J. Deprest (Бельгия), A. Genazzani (Италия), G.C. Di Renzo (Италия), Ph. Koninckx (Бельгия), M. Nisolle (Бельгия), Y. Ota (Япония), I. Ota (Япония), J. Ott (Австрия), Sh. Puntambekar (Индия), A. Romeo (Италия), V. Senikas (Канада), A. Setubal (Португалия), T. Simoncini (Италия), E. Somigliana (Италия), A. Stepanian (США), R. Tozzi (Великобритания), K. Hiraoka (Япония), N. Treff (США), D. Marin (США), D. Querleu (Франция), E. Leblanc (Франция).

В фокусе научной программы конгресса – наиболее актуальные вопросы современной репродуктивной медицины – профилактика репродуктивных потерь; сохранение репродуктивного здоровья и качества жизни при различных заболеваниях; научные, клинические, этические и социальные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий; ведение беременности высокого риска. Традиционно в научную программу конгресса войдут мастер-классы по эндоскопической хирургии, а также трансляция сложных операций по репродуктивной хирургии, проходящих в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова в режиме реального времени. Помимо этого, предусмотрены многочисленные школы экспертов по различным направлениям и конкурс молодых учёных.

Будет проведено совещание главных специалистов акушеров-гинекологов Минздрава России из всех федеральных округов и регионов.

Во время конгресса будет работать выставочная экспозиция ведущих российских и зарубежных производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования.

Будет подана заявка на аккредитацию конгресса по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.

РУКОВОДИТЕЛИ КОНГРЕССА:

- **Г.Т. Сухих**
Академик РАН, профессор
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- **Л.В. Адамян**
Академик РАН, профессор
Главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

ONLINE-РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТАХ:
MEDIEXPO.RU,
REPRODUCTIVE-CONGRESS.RU

РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ

Скибин Николай
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111),
моб.: +7 (929) 646-51-66
e-mail: reg@mediexpo.ru

ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕССЕ С ДОКЛАДОМ

Оргкомитет конгресса
тел.: +7 (495) 438-40-68, +7 (495) 545-89-91
e-mail: congrepmomed@mail.ru

OmniDoctor

www.omnidocor.ru

Портал для врачей, провизоров и фармацевтов



17 периодических изданий в электронном виде

Издаем научные журналы и газеты для врачей, провизоров и фармацевтов



Удобство получения информации

Печатные издания, электронная библиотека, видеоматериалы доступны на различных видах устройств



+5000 авторов

Лучшие отечественные и зарубежные специалисты, ведущие эксперты из различных областей медицины



Издаем журналы 1999 года

Специалисты в области здравоохранения доверяют нам с 1999 года!



Мероприятия

Проводим собственные вебинары с ведущими экспертами из различных областей медицины, а также предлагаем тематические конференции и выставки партнеров.



17 периодических изданий для врачей и провизоров



Медiateка

Полезные материалы для врачей, провизоров и фармацевтов. Записи вебинаров и подкастов.



127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31с4
Телефон: +7 (495) 098-03-59
Сайт: omnidocor.ru
E-mail: subscribe@omnidocor.ru