

## ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

### Авторы номера

Мельниченко Г. А.  
Ашрафян Л. А.  
Киселев В. И.  
Курцер М. А.  
Роговская С. И.  
Мкртумян А. М.  
Кузнецова И. В.  
Довженко Т. В.  
Хамошина М. Б.  
Бибнева Т. Н.  
Гродницкая Е. Э.  
Евтушенко И. Д.  
Исаев А. А.  
Кравченко Е. Н.  
Муйжнек Е. Л.  
Обоскалова Т. А.  
Охлопков В. А.  
Дубровина С. О.  
Духин А. О.  
Воронцова А. В.  
Латышкевич О. А.  
Покуль Л. В.  
и другие

### Нина Александровна Петунина

Интервью с профессором, главным эндокринологом  
Центрального федерального округа РФ,  
заведующей кафедрой эндокринологии  
Института профессионального образования  
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова»  
Минздрава России  
читайте на с. 52–54

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 3 (120), 2016

При поддержке



Ассоциации гинекологов-эндокринологов России



Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазиям

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру»  
Гинекология Эндокринология  
№ 3 (120), 2016 год

Включен в Перечень российских рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Главный редактор  
журнала «Доктор.Ру»  
Гинекология Эндокринология

ХАМОШИНА М. Б.,  
д. м. н., профессор, Российский университет дружбы народов

Редакционный совет  
журнала «Доктор.Ру»  
Гинекология Эндокринология

АНДРЕЕВА Е. Н.,  
д. м. н., профессор

АНЦИФЕРОВ М. Б.,  
д. м. н., профессор

ДЕДОВ И. И.,  
д. м. н., профессор, академик РАН

МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.,  
д. м. н., профессор, академик РАН

ПЕТУНИНА Н. А.,  
д. м. н., профессор

ПРИЛЕПСКАЯ В. Н.,  
д. м. н., профессор

РАДЗИНСКИЙ В. Е.,  
д. м. н., профессор

САВЕЛЬЕВА Г. М.,  
д. м. н., профессор, академик РАН

СЕРОВ В. Н.,  
д. м. н., профессор, академик РАН

СУТУРИНА Л. В.,  
д. м. н., профессор

ФАТКУЛЛИН И. Ф.,  
д. м. н., профессор

ШЕСТАКОВА М. В.,  
д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН

С полной версией списка членов редакционного совета журнала «Доктор.Ру» можно ознакомиться на сайте [www.medicina-journal.ru](http://www.medicina-journal.ru)

## СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



### Хамошина Марина Борисовна

Профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института Российского университета дружбы народов, доктор медицинских наук, профессор

Здравствуйтесь, дорогие коллеги!

Что отличает профессию врача от других, безусловно, не менее замечательных? На ум приходят благородство, самоотверженность, бесконечность познания... Список можно

продолжать и продолжать. Но что еще отличает человека, работающего практикующим врачом? На мой взгляд, это увлеченность своей профессией. Если собрались двое, а тем более трое врачей, разговор непременно пойдет о медицине, о новых технологиях, об интересных пациентах... Мы говорим об этом всегда и везде, потому что медицина — наша жизнь, наша профессия, которой мы увлечены навсегда. Именно поэтому врачи постоянно читают профессиональную литературу, и мы рады предложить вам, дорогие читатели, в печатном виде, в электронном виде на нашем сайте [rusmg.ru](http://rusmg.ru) и в полнотекстовом варианте в научной библиотеке E-library очередной номер журнала, который, надеюсь, поможет ответить на конкретные вопросы, даст возможность пополнить свои профессиональные знания, ознакомиться с результатами научных исследований и литературными обзорами по актуальным для акушеров-гинекологов, репродуктологов и эндокринологов проблемам пролиферативных гинекологических заболеваний, аномальных маточных кровотечений, болезней молочных желез, сахарного диабета, синдрома поликистозных яичников.

Любой врач рано или поздно всегда становится наставником. Профессиональные педагоги высшей медицинской школы — особая каста. Грани непростого бытия современного педагога и врача удивительным образом представлены в интервью с представителем врачебной династии Ниной Александровной Петуниной, д. м. н., профессором, заведующей кафедрой эндокринологии Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, главным эндокринологом Центрального федерального округа РФ. Красной нитью через него проходит фантастическая увлеченность своей профессией. Интервью, несомненно, вызовет ваш интерес.

Писать о хороших врачах и просто хороших людях всегда радостно. Но выпускать специализированный рецензируемый журнал для врачей сегодня вдвойне ответственно и очень сложно. Если бы наши редакторы, корректоры, верстальщики и другие члены коллектива, а также уважаемые авторы не были так увлечены своей профессией, это было бы просто невозможно. Спасибо всем вам за то, что вы профессионалы и любите свое дело! Желаю вам, дорогие коллеги и единомышленники, радости бытия, познавательного чтения, неизменно хорошего настроения и профессиональных побед!

**Директор  
журнала** Антониади Е. Г.,  
antoniadi@rusmg.ru

**Научные  
редакторы** Бобров А. Е., д. м. н.,  
профессор  
Дубинская Е. Д., д. м. н.,  
профессор  
Костин И. Н., д. м. н.,  
доцент  
Покуль Л. В., д. м. н.  
Рагозин А. К., к. м. н.  
Сохова З. М., к. м. н.  
Сутурина Л. В., д. м. н.,  
профессор  
Чечнева М. А., д. м. н.

**Руководитель  
проекта** Елисова О. В., к. м. н.,  
proekt@rusmg.ru

**Редакция** redaktor@rusmg.ru

**Реклама** reklama@rusmg.ru

**Отдел развития** Калинина А. О.,  
obrazovanie@rusmg.ru

**Офис-менеджер** reception@rusmg.ru

**Макет и  
цветокоррекция** Белесева Е. А.,  
design@rusmg.ru

**Фото** на первой обложке, с. 52,  
66-68 из архива  
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»  
на с. 1 из личного архива

**Адрес редакции** 107078, г. Москва,  
ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а, а/я 52.  
Тел.: (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы.

Учредитель Некоммерческое  
партнерство содействия развитию  
системы здравоохранения и медицины  
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Свидетельство о регистрации  
средства массовой информации  
ПИ ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.

При перепечатке текстов и фотографий,  
а также при цитировании материалов  
журнала ссылка обязательна.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов.

За точность цитат и библиографических  
данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».  
Периодичность: 12 номеров в год.  
Тираж: 10 000 экз.

В научной электронной библиотеке  
eLIBRARY.ru доступны полные тексты статей.  
Индексируется импакт-фактор РИНЦ.

Подписной индекс журнала в каталоге  
Агентства «Роспечать»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366.

Электронная версия:  
www.medicina-journal.ru

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

№ 3 (120), 2016 ГОД

## ГИНЕКОЛОГИЯ

- 5–8 **Роль пролиферации и апоптоза при аденомиозе, сопровождающемся синдромом хронической тазовой боли.**  
Оразов М. Р., Духин А. О., Носенко Е. Н.
- 9–14 **Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы.**  
Бибнева Т. Н., Муйжнек Е. Л., Роговская С. И., Киселёв В. И., Ашрафян Л. А., Хамошина М. Б.
- 15–17 **Гормональная контрацепция и маммологические риски.**  
Леонидова Т. Н., Микова В. Н.
- 18–24 **Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции.**  
Покуль Л. В., Чугунова Н. А.
- 25–29 **Менопаузальная гормональная терапия у женщин в перименопаузе с аномальными маточными кровотечениями.**  
Кузнецова И. В., Тихоновская И. В.
- 30–33 **Коррекция симптомов вагинальной атрофии при терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.**  
Обоскалова Т. А., Лаврентьева И. В., Прохорова О. В., Воронцова А. В.
- 34–38 **Современные представления о спячном процессе.**  
Дубровина С. О.
- 39–42 **Антибактериальная терапия хламидийной инфекции во время беременности.**  
Кравченко Е. Н., Охлопков В. А., Набока М. В.
- 43–51 **Клиническая и экономическая эффективность методов пренатальной диагностики хромосомных аномалий.**  
Емельяненко Е. С., Ветрова Н. В., Масюк С. В., Исаев А. А., Евтушенко И. Д.

## ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 52–54 Профессор Н. А. Петунина: «Особое удовольствие приносит способность помочь больному, сохранить качество жизни»

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 55–58 **Влияние ингибиторов натрий-зависимых котранспортеров глюкозы 2 типа на уровень гликированного гемоглобина и массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа.**  
Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Мищенко Н. К.
- 59–65 **Синдром поликистозных яичников — междисциплинарная проблема.**  
Гродницкая Е. Э., Ильина Н. А., Довженко Т. В., Латышкевич О. А., Курцер М. А., Мельниченко Г. А.

## 65 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

## 66–72 НОВОСТИ

## GYNECOLOGY

- 5–8 Proliferation and Apoptosis' Role in Adenomyosis Accompanied by Chronic Pelvic Pain.**  
M. R. Orazov, A. O. Dukhin, E. N. Nosenko
- 9–14 Cervical Neoplasia: New Approaches to Pathogenesis-Oriented Treatment.**  
T. N. Bebneva, E. L. Muizhnek, S. I. Rogovskaya, V. I. Kiselev, L. A. Ashrafyan, M. B. Khamoshina
- 15–17 Hormonal Contraception and Risks for Breast Disorders.**  
T. N. Leonidova, V. N. Mikova
- 18–24 Oxidative Stress as One of The Causes of Benign Mammary Dysplasias and Potentials for Its Management.**  
L. V. Pokul, N. A. Chugunova
- 25–29 Menopausal Hormone Therapy for Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopause.**  
I. V. Kuznetsova, I. V. Tikhonovskaya
- 30–33 Managing Symptoms of Vaginal Atrophy during Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists.**  
T. A. Oboskalova, I. V. Lavrentieva, O. V. Prokhorova, A. V. Vorontsova
- 34–38 Current Insights into Problem of Adhesions.**  
S. O. Dubrovina
- 39–42 Antibacterial Treatment for Chlamydia Infection During Pregnancy.**  
E. N. Kravchenko, V. A. Okhlopov, M. V. Naboka
- 43–51 Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities: Clinical- and Cost-Effectiveness.**  
E. S. Emeliaynenko, N. V. Vetrova, S. V. Masyuk, A. A. Isaev, I. D. Evtushenko

## INTERVIEW

- 52–54** Prof. N. A. Petunina: "Being able to help a patient and to maintain their quality of life gives you a particular satisfaction..."

## ENDOCRINOLOGY

- 55–58 Effects of Sodium-Glucose Linked Cotransporter 2 Inhibitors on Glycosylated Hemoglobin Levels and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.**  
A. M. Mkrtumyan, T. N. Markova, N. K. Mishchenko
- 59–65 Polycystic Ovary Syndrome: Multidisciplinary Issue.**  
E. E. Grodnitskaya, N. A. Ilina, T. V. Dovzhenko, O. A. Latyshkevich, M. A. Kurtser, G. A. Melnichenko

## 65 LIST OF ABBREVIATIONS

## 66–72 NEWS

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru Gynecology Endocrinology  
No. 3 (120), 2016

The Journal is on an exclusive list of Russian peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations.

**Editor-in-Chief**  
Doctor.Ru, Gynecology Endocrinology  
M. B. KHAMOSHINA

**Editorial Board**  
Doctor.Ru, Gynecology Endocrinology

E. N. ANDREEVA  
M. B. ANTSIFEROV  
I. I. DEDOV  
G. A. MEL'NICHENKO  
N. A. PETUNINA  
V. N. PRILEPSKAYA  
V. E. RADZINSKIY  
G. M. SAVELIEVA  
V. N. SEROV  
L. V. SUTURINA  
I. F. FATKULLIN  
M. V. SHESTAKOVA

**Journal Director**  
E. G. Antoniadi, antoniadi@rusmg.ru

### Science Editors

A. E. Bobrov  
E. D. Dubinskaya  
I. N. Kostin  
L. V. Pokul  
A. K. Ragozin  
Z. M. Sokhova  
L. V. Sutura  
M. A. Tchechneva

**Project Manager**  
O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

**Editorial Board:**  
redaktor@rusmg.ru

**Development Team**  
A. O. Kalinina, obrazovanie@rusmg.ru

**Photos:** front cover, page 52, 66–68 come from Nonprofit Partnership RUSMEDICAL GROUP archive page 1 comes from the authors' personal archive

**Journal Central Office**  
23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078  
or P.O. Box 52, Moscow, 107078  
Tel.: (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information.

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems.

Certificate of mass-media registration  
ПН ФС77-31946 issued April 23, 2008

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included.

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials.

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the Editorial Board.

Authors are solely responsible for the factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORE Agency  
Frequency: 12 issues a year  
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at the scientific electronic library eLIBRARY.ru.

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index.

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)

Our site:  
<http://medicina-journal.ru>



# Роль пролиферации и апоптоза при аденомиозе, сопровождающемся синдромом хронической тазовой боли

М. Р. Оразов<sup>1</sup>, А. О. Духин<sup>1</sup>, Е. Н. Носенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

<sup>2</sup> Одесский национальный медицинский университет Минздрава Украины

**Цель исследования:** оценить состояние механизмов пролиферации и апоптоза в экто- и эутопическом эндометрии в теле матки при аденомиозе, сопровождающемся хронической тазовой болью (ХТБ).

**Дизайн:** проспективный морфологический анализ.

**Материалы и методы.** Проведено морфологическое исследование макропрепаратов тела матки, полученных после гистерэктомии у 60 пациенток с диффузным аденомиозом II–III степени, сопровождавшимся выраженной ХТБ. Для изучения кинетики клеток оценивали их пролиферацию и апоптоз с помощью моноклональных антител к Ki-67 и p53 соответственно. Чувствительность к эстрогенам определяли с использованием моноклональных антител к эстрогеновым рецепторам.

**Результаты.** Выявлено, что покровный эпителий характеризуется присутствием большого количества пролиферирующих клеток ( $12,8 \pm 2,7\%$ ; 95%-й ДИ: 6,5–20,7%) и признаками незрелости, к числу которых относились высокое ядерно-цитоплазматическое отношение и отсутствие развитого апикального полюса. Железы составляли  $28,4 \pm 3,2\%$  (95%-й ДИ: 23,4–33,2%) объема эндометрия, имели местами извитой ход с формированием локальных расширений, преимущественно в глубине эндометрия. В структуре маточных желез максимальное количество митозов отмечали в областях шейки и дна, где Ki-67-иммунопозитивных клеток было соответственно  $17,3 \pm 2,8\%$  и  $23,5 \pm 3,6\%$ . В области тела маточных желез доля пролиферирующих клеток не превышала 6%. В строме эутопического эндометрия также наблюдали пролиферацию клеток, однако численность пролиферирующих клеток оказалась ниже, чем в эпителиальных структурах эндометрия ( $8,8 \pm 4,2\%$ ; 95%-й ДИ: 5,3–11,8%).

**Заключение.** При ХТБ, обусловленной аденомиозом, регистрируется нарушение эпителиально-мезенхимальных отношений, отражающее дефектный морфогенез маточных желез. Это сопровождается усилением пролиферации эпителиальных клеток на фоне высокой чувствительности эпителиальных и стромальных клеток к эстрогенам.

**Ключевые слова:** аденомиоз, хроническая тазовая боль, эутопический эндометрий, эктопический эндометрий, морфология, Ki-67, p53, рецепторы к эстрогенам.

## Proliferation and Apoptosis' Role in Adenomyosis Accompanied by Chronic Pelvic Pain

M. R. Orazov<sup>1</sup>, A. O. Dukhin<sup>1</sup>, E. N. Nosenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine

**Study Objective:** To assess proliferation and apoptosis in the ectopic and eutopic endometrium in the uterine body in women with adenomyosis accompanied by chronic pelvic pain (CPP).

**Study Design:** This was a prospective morphological analysis.

**Materials and Methods:** The study included a morphological examination of gross specimens of uterine bodies obtained during hysterectomies in 60 patients with grade II–III diffuse adenomyosis accompanied by severe CPP. Cell proliferation and apoptosis, using Ki-67 and p53 monoclonal antibodies, respectively, were investigated to evaluate cell kinetics. The sensitivity to estrogens was assessed using monoclonal antibodies to estrogen receptors.

**Study Results:** The study showed many proliferating cells ( $12.8 \pm 2.7\%$ ; 95% CI: 6.5-20.7%) in the surface epithelium and their immaturity. The latter was reflected by a high nuclear/cytoplasmic ratio and the absence of a well-developed apical pole. Glands took  $28.4 \pm 3.2\%$  (95% CI: 23.4-33.2%) of the endometrial volume. Some of them appeared as tortuous structures that were focally dilated, particularly in the deep layers of the endometrium. The highest number of mitoses was seen in the necks and fundi of the uterine glands, where the number of Ki-67 immune positive cells was  $17.3 \pm 2.8\%$  and  $23.5 \pm 3.6\%$ , respectively. In the bodies of the uterine glands, the proportion of proliferating cells did not exceed 6%. Proliferating cells were also present in the stroma of the eutopic endometrium; however, the number of multiplying cells here was lower than in the endometrial epithelial structures ( $8.8 \pm 4.2\%$ ; 95% CI: 5.3-11.8%).

**Conclusion:** Chronic pelvic pain caused by adenomyosis is accompanied by disturbed epithelial-mesenchymal interactions, which reflects impaired morphogenesis in the uterine glands. This is accompanied by enhanced proliferation of epithelial cells and increased sensitivity of epithelial and stromal cells to estrogens.

**Keywords:** adenomyosis, chronic pelvic pain, eutopic endometrium, ectopic endometrium, morphology, Ki-67, p53, estrogen receptors.

**Х**роническая тазовая боль (ХТБ) является общей потенциально подрывающей здоровье проблемой женщин как репродуктивного, так и перименопаузального возраста [2]. Неуклонное увеличение ее распространенности, а также

низкая эффективность лечения привели к тому, что в последние годы научный интерес к ХТБ значительно возрос.

Считают, что ХТБ в 73,1% случаев — симптом гинекологических заболеваний, в 23,9% — экстрагенитальных,

**Духин Армен Олегович** — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФGAOU ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Носенко Елена Николаевна** — профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ОНМедУ Минздрава Украины, д. м. н., профессор. 65082, г. Одесса, Валиховский пер., д. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФGAOU ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. E-mail: otekan@mail.ru

в 1,5% — психических нарушений и в 1,5% случаев имеет самостоятельное нозологическое значение. В последнее время, особенно во франко- и испаноязычных медицинских кругах, значительно изменился подход к патогенезу, диагностике и лечению заболеваний органов малого таза, сопровождающихся ХТБ [3]. Аденомиоз является одной из существенных, а по данным некоторых авторов, определяющей причиной развития ХТБ, равно как и дисменореи и гиперменореи [1, 4, 11].

В последние годы аденомиоз рассматривают как самостоятельную нозологическую единицу, отличающуюся автономным и инвазивным ростом, изменением молекулярно-биологических свойств клеток как эктопического, так и эндометриального эндометрия [1]. В связи с этим перспективным направлением в изучении этиологии и патогенеза ХТБ при аденомиозе признано исследование молекулярно-биологических особенностей эндометриального и эктопического эндометрия — экспрессии рецепторов эстрогенов (ER), маркеров пролиферации, апоптоза, адгезии, ангиогенеза, клеточной инвазии.

Равновесие в жизнедеятельности клеток связано с двумя динамическими разнонаправленными процессами: митотической активностью и гибелью клеточных популяций. Нарушение нормального контроля гибели клеток вызывает изменение гомеостаза и приводит к различным заболеваниям. Апоптоз (запрограммированная гибель клеток) запускается внутренними и внешними сигналами и требует затраты энергии, транскрипции генов и синтеза белка *de novo*. Апоптоз играет одну из главных ролей в патофизиологии аденомиоза. В то же время уровень клеточной пролиферации отражает тканевую активность. Проллиферирующие клетки могут быть идентифицированы путем изучения ядерной экспрессии Ki-67 — протеина, который вырабатывается в течение всех фаз менструального цикла. Во многих исследованиях установлена корреляция между экспрессией Ki-67 и количеством митотических клеток [7]. Снижение восприимчивости эндометриальных эпителиальных и стромальных клеток к апоптозу ассоциируется с ХТБ при аденомиозе [11].

Несмотря на большое количество теорий, посвященных причинам развития аденомиоза, механизмы его патогенеза до настоящего времени до конца не изучены. Настоящее исследование выполнено для расширения представлений о роли пролиферации и апоптоза эктопического и эндометриального эндометрия при аденомиозе, сопровождающемся синдромом ХТБ.

**Цель работы:** оценить состояние механизмов пролиферации и апоптоза в экто- и эндометриальном эндометрии в теле матки при аденомиозе, сопровождающемся ХТБ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Морфологические и иммуногистохимические исследования выполняли в отделе патоморфологии ЦНИЛ Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького и в патолого-анатомическом отделении НИИ урологии Минздрава России (заведующий отделением — к. м. н. Г. Д. Ефремов). Процедуру подсчета выполняли дважды два независимых эксперта (двойное слепое исследование), не осведомленные о диагнозе и клинических характеристиках пациенток. Уровень конкордантности морфометрических результатов, полученных от независимых экспертов, составлял более 95%.

Для морфологического исследования использовали фрагменты макропрепаратов стенок 60 маток, полученных при гистерэктомии у пациенток с диффузным аденомиозом II–III степени, сопровождавшимся выраженным болевым

синдромом длительностью более 6 месяцев. Женщины были прооперированы в пролиферативную фазу цикла.

После гистерэктомии участки стенки матки, включавшие эндометрий и миометрий, фиксировали в нейтральном забуференном 10%-м формалине (pH = 7,4) в течение 24 часов. После дегидратации материал заливали в высокоочищенный парафин с полимерными добавками (Richard-Allan Scientific, США) при температуре не выше 60 °С. Срезы толщиной 1–5 мкм получали на ротационном микротоме Microm HM325 с системой переноса срезов STS (Carl Zeiss, Германия). По два среза с каждого блока помещали на адгезивное предметное стекло SuperFrost Plus (Menzel, Германия). Общую морфологическую оценку срезов проводили при окраске гематоксилином и эозином. При этом оценивали наличие, количество и глубину расположения маточных желез (эктопического эндометрия) в миометрии. Для оценки характера межклеточных коопераций иммуногистохимически визуализировали различные линии клеток.

Для изучения кинетики клеток оценивали их пролиферацию и апоптоз с помощью моноклональных антител (МАТ) к Ki-67 (клон DO-7) и p53 (клон MM1; DAKO, Дания) соответственно. Чувствительность к эстрогенам определяли с использованием МАТ к ER. Для «демаскировки» антигенов регидратированные срезы подвергали термической обработке в растворе Target Retrieval Solution (DAKO) с использованием бытовой микроволновой печи Samsung CE118KFR при 450 Вт 3 раза по 3,5 минуты. После блокирования эндогенной пероксидазной активности пероксидазным блоком (DAKO) и неспецифического связывания белков протеиновым блоком (DAKO) наносили первичные антитела. Визуализацию первичных антител проводили с помощью полимерной системы детекции DAKO EnVision+. В качестве субстрата для пероксидазы хрена использовали DAB+ (DAKO). Препараты докрасивали гематоксилином Майера. Далее окрашенные срезы заключали в полусинтетическую среду Permanent Mounting Medium (DAKO).

С целью объективизации морфологического исследования использовали комплексный морфометрический анализ, который производили с помощью специального программного обеспечения ImageTool (version 3.0) и графического редактора Adobe Photoshop CS4 Extended (version 11.0.1). Снимки выполнены на микроскопе Olympus BX51 с цифровой камерой DP70 (Olympus, Япония).

В исследованиях с использованием МАТ к Ki-67, p53 оценивали удельную плотность иммунопозитивных клеток (количество окрашенных в коричневый цвет клеток на сотню клеток в поле зрения). Оценку количества клеток проводили в 10 разных полях зрения каждого препарата при 200-кратном увеличении (окуляр 10, объектив 40), соответствовавшем 0,785 мм<sup>2</sup>/поле зрения, с участием двух независимых специалистов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эндометриального эндометрия у пациенток с аденомиозом продемонстрировала соответствие структуры фазе пролиферации менструального цикла. Покровный эпителий характеризовался присутствием большого количества пролиферирующих клеток ( $12,8 \pm 2,7\%$ ; 95%-й ДИ: 6,5–20,7%) и признаками незрелости, к числу которых относились высокое ядерно-цитоплазматическое отношение и отсутствие развитого апикального полюса. Железы составляли  $28,4 \pm 3,2\%$  (95%-й ДИ: 23,4–33,2%) объема эндометрия, имели местами извитой ход с формированием локальных расширений, преимущественно в глубине эндометрия.

В структуре маточных желез максимальное количество митозов отмечали в областях шейки и дна, где Ki-67-иммунопозитивных клеток было соответственно  $17,3 \pm 2,8\%$  и  $23,5 \pm 3,6\%$ . В области тела маточных желез доля пролиферирующих клеток не превышала 6%. При этом высокая скорость пролиферации эпителия эндометрия вела к формированию картины псевдомногоядерности (за счет тесного расположения ядер при отсутствии четко выраженного апоикального полюса клеток маточных желез).

Характерно, что в строме эутопического эндометрия также наблюдали пролиферацию клеток, однако численность пролиферирующих клеток была ниже, чем в эпителиальных структурах эндометрия, — она составляла  $8,8 \pm 4,2\%$  (95%-й ДИ: 5,3–11,8%), — хотя строма характеризовалась высокой плотностью расположения клеток. Последнее было связано с наличием лимфоцитарной инфильтрации. При этом количество клеток, экспрессирующих маркер апоптоза p53, было крайне низким и не превышало 2% у всех пациенток с аденомиозом.

Важно также отметить, что формирующийся функциональный слой эндометрия был богат кровеносными сосудами, часть которых была дилатирована и заполнена эритроцитами. Полученные нами данные в целом согласуются с результатами исследований, выявлявших различное по степени повышение пролиферативной активности и снижение интенсивности процессов апоптоза в клетках эутопического эндометрия при разных формах эндометриоза [5, 6, 8, 9].

В некоторых участках стенки матки отмечали инвазию маточных желез вглубь эндометрия. Форма и размер желез при этом варьировали. В отдельных случаях наблюдали инвазию единичных трубчатых неразветвленных желез в миометрий. Однако чаще всего имело место гроздевидное вращение маточных желез вглубь миометрия. Последнее ассоциировалось с нарушением морфогенеза желез и усилением их ветвлений.

Такая картина, по сути, отражает нарушение эпителиально-мезенхимальных взаимодействий, лежащих в основе не только эмбрионального роста, но и физиологического и патологического ремоделирования тканей и органов. С нарушением межтканевых отношений при эндометриозе связывают также развитие эпителиально-мезенхимальной трансформации, сопровождающейся изменением локального микроокружения и концентрации факторов роста [10]. Неудивительно, что гроздевидные очаги эктопических маточных желез, в отличие от очагов единичной инвазии, были окружены большим объемом стромы.

Интересно, что количество делящихся клеток в кистозно расширенных участках было меньше, чем в железах, сохранявших трубчатую структуру. Даже на участках десквамации клеток в просвет расширенных желез определялись Ki-67-позитивные клетки. Кроме того, обращала на себя внимание относительно низкая экспрессия Ki-67 в миометрии, несмотря на наличие признаков гиперплазии, предопределяющих увеличение размеров матки. Данный маркер визуализирова-

ли лишь в незначительном (до 1%) количестве гладких миоцитов при диффузном распределении иммунопозитивных клеток в миометрии. Несмотря на высокую скорость пролиферации эпителиальных клеток эндометрия, в них оказалась чрезвычайно низкой экспрессия p53, что отражает снижение интенсивности апоптоза.

Данный феномен может быть обусловлен высокой экспрессией ER и действием эстрогенов, для которых характерен выраженный антиапоптогенный эффект. Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало максимальную экспрессию ER в эпителиальных клетках как эутопического, так и эктопического эндометрия, которая охватывала 99–100% клеток, что вполне закономерно в фазу пролиферации менструального цикла и согласуется с данными литературы о выраженной зависимости интенсивности тазовой боли вследствие эндометриоза от уровня эстрогенов [12].

Высокой оказалась и чувствительность стромальных клеток эндометрия к эстрогенам. Интересно, что при этом интенсивность и пространственные характеристики экспрессии ER в строме эндометрия не были связаны с пролиферативными процессами. Кроме того, данный вид рецепторов визуализировался как в ядрах фибробластоподобных клеток эндометрия, так и в мигрирующем пуле, за исключением незначительного количества лимфоцитов.

Характерно, что в миометрии выраженность экспрессии ER оказалась существенно ниже по сравнению с эндометрием. Более того, некоторые гладкие миоциты оказались иммунонегативными: до 20% клеток миометрия не экспрессировали ER, что отражает мозаичное выпадение экспрессии рецепторов к половым стероидам в миометрии. При этом многочисленные тонкие пучки гладких миоцитов были дезорганизованы (разнонаправлены) и разделены прослойками стромы с многочисленными кровеносными сосудами во всех слоях эндометрия. Интересно, что в строме между пучками гладких миоцитов была выявлена низкая экспрессия ER, что, вероятно, связано с инфильтрацией стромы лимфоцитами.

Однако отдельные наши предположения не нашли подтверждения, в частности гипотеза о пролиферативной активности индукторов и ингибиторов апоптоза, уровнях экспрессии ER [12]. В определенной мере это, по-видимому, связано с тем, что изучению и сравнению были подвергнуты образцы с различными изменениями эутопического эндометрия, включая гиперпластические и воспалительные, взятые в разные фазы менструального цикла и в постменопаузе у женщин с разными формами и стадиями развития внутреннего и наружного генитального эндометриоза.


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хронической тазовой боли, обусловленной аденомиозом, регистрируется нарушение эпителиально-мезенхимальных отношений, отражающее дефектный морфогенез маточных желез. Это сопровождается усилением пролиферации эпителиальных клеток на фоне высокой чувствительности эпителиальных и стромальных клеток к эстрогенам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Зайратьянц О. В., Осипова А. А., Сонова М. М. и др. Роль пролиферации и апоптоза в патогенезе генитального эндометриоза // Спец. выпуск. 3-й Междунар. науч. конгресс «Новые технологии в акушерстве и гинекологии». 2007. С. 123–124.
2. Дамиров М. М., Олейникова О. Н., Майорова О. В. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача: монография. М.: БИНОМ, 2013. 152 с.

3. Носенко О. М. Клініко-морфологічна діагностика внутрішнього ендометріозу матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ, 1999. 21 с.
4. Сонова М. М. Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и лечебные факторы генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 22 с.
5. Сорокина А. В. Патогенез, прогнозирование и постгеномная диагностика аденомиоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 39 с.

6. Эзимова А. С., Плескановская С. А. Критерии диагностики и прогнозирования неоплазии органов репродуктивной системы женщин // *Аллергология и иммунология*. 2011. Т. 12. № 1. С. 83.
7. Cockerham A. Z. Adenomyosis: a challenge in clinical gynecology // *J. Midwifery Womens Health*. 2012. Vol. 57. N 3. P. 212–220.
8. Fusi L., Cloke B., Brosens J. J. The uterine junctional zone // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2015. Vol. 20. N 4. P. 479–491.
9. Garcia L., Isaacson K. Adenomyosis: review of the literature // *J. Minim. Invasive. Gynecol*. 2015. Vol. 18. N 4. P. 428–437.
10. Leyendecker G., Wildt L., Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair // *Arch. Gynecol. Obstet*. 2014. Vol. 280. N 4. P. 529–538.
11. Taran F. A., Wallwiener M., Kabashi D., Rothmund R. et al. Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: a retrospective study in 291 patients // *Arch. Gynecol. Obstet*. 2012. Vol. 285. N 6. P. 1571–1576.
12. Triolo O., Laganà A. S., Sturlese E. Chronic pelvic pain in endometriosis: an overview // *J. Clin. Med. Res*. 2013. Vol. 5. N 3. P. 153–163. 

Библиографическая ссылка:

Оразов М. Р., Духин А. О., Носенко Е. Н. Роль пролиферации и апоптоза при аденомиозе, сопровождающемся синдромом хронической тазовой боли // *Доктор.Ру*. 2016. № 3 (120). С. 5–8.



# Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы

Т. Н. Бебнева<sup>1</sup>, Е. Л. Муйжнек<sup>2</sup>, С. И. Роговская<sup>3, 4</sup>, В. И. Киселёв<sup>5</sup>, Л. А. Ашрафян<sup>6</sup>, М. Б. Хамошина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

<sup>2</sup> МираксБиоФарма, г. Москва

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, г. Москва

<sup>4</sup> Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, г. Москва

<sup>5</sup> Институт биохимической физики имени Н. М. Эмануэля, г. Москва

<sup>6</sup> Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, г. Москва

**Цель обзора:** раскрыть молекулярные механизмы развития неопластических процессов шейки матки, обосновать новые подходы к их патогенетическому лечению.

**Основные положения.** Ключевыми механизмами развития патологических процессов в тканях шейки матки служат инфицирование цервикальных тканей вирусом папилломы человека (ВПЧ), усиление пролиферативной активности инфицированных тканей, снижение апоптоза, нарушение баланса метаболитов эстрогенов, аномальные эпигенетические изменения.

К настоящему времени известны природные соединения с широким спектром противоопухолевой активности — индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, которые доказанно способны блокировать развитие гиперпластических процессов в эпителиальных тканях.

**Заключение.** Понимание патогенеза предраковых изменений позволяет практическому врачу найти рациональный подход к ведению пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями. Применение природных веществ, обладающих противоопухолевой активностью, дает возможность таргетно воздействовать на молекулярные механизмы патологических процессов в тканях шейки матки.

**Ключевые слова:** дисплазия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, пролиферация, апоптоз, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат, аномальные эпигенетические изменения.

## Cervical Neoplasia: New Approaches to Pathogenesis-Oriented Treatment

T. N. Bebneva<sup>1</sup>, E. L. Muizhnek<sup>2</sup>, S. I. Rogovskaya<sup>3, 4</sup>, V. I. Kiselev<sup>5</sup>, L. A. Ashrafyan<sup>6</sup>, M. B. Khamoshina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>2</sup> MiraxBioPharma, Moscow

<sup>3</sup> Central State Medical Academy at the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>5</sup> Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow

<sup>6</sup> Russian Scientific Center of Roentgeno-Radiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

**Objective of the Review:** To provide insights into the molecular mechanisms that underlie the occurrence of cervical neoplastic lesions and provide a rationale for new approaches to pathogenesis-based treatment of these lesions.

**Key Points:** Key mechanisms that cause pathogenic changes in the cervix include: human papilloma virus (HPV) infection of the cervix, enhanced proliferation in infected tissues, reduced apoptosis, disturbed balance of estrogen metabolites, and abnormal epigenetic modifications. Today, a number of natural compounds — such as indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate — have been confirmed to have a wide spectrum of antitumor activity and inhibit hyperplastic changes in epithelial tissues.

**Conclusion:** Understanding the pathogenesis of precancerous lesions helps practitioners find a reasonable approach to managing HPV-associated disorders. Using natural agents that have antitumor properties, we can target the molecular mechanisms underlying pathogenic changes in cervical tissues.

**Keywords:** dysplasia, cervical intraepithelial neoplasia, human papilloma virus, proliferation, apoptosis, indole-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate, abnormal epigenetic modifications.

Рак шейки матки (РШМ) — распространенная форма злокачественных новообразований у женщин, которая остается важной медицинской и социальной проблемой, далекой от окончательного решения во всем мире, в том числе в экономически развитых странах.

В структуре причин смерти женщин в России в 2012 г. наибольший удельный вес имели злокачественные новообразования молочной железы (17,1%). Новообразования шейки матки (ШМ) составили 4,7%, заняв при этом первое место среди женщин в возрасте от 30 до 39 лет (24,0%).

**Ашрафян Лев Андреевич** — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель лаборатории комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. E-mail: levaa2004@yahoo.com

**Бибнева Тамара Николаевна** — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. E-mail: bebn@mail.ru

**Киселёв Всеволод Иванович** — д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, ведущий научный сотрудник ФГБУН «ИБХФ им. Н. М. Эмануэля». 119334, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4. E-mail: vkis10@mail.ru

**Муйжнек Екатерина Леонидовна** — к. б. н., директор по науке ЗАО «МираксБиоФарма». 121248, г. Москва, Кутузовский пр-т, д. 12, стр. 2. E-mail: MuizhnekEL@iltmixgroup.ru

**Роговская Светлана Ивановна** — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России; профессор кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. 105264, г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 57. E-mail: srogovskaya@mail.ru

**Хамошина Марина Борисовна** — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. E-mail: mba999@mail.ru

Высокие показатели смертности от РШМ наблюдаются и среди женщин моложе 30 лет (8,9%) [2].

Развитию РШМ предшествует предрак, или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), — морфологические изменения тканей с признаками патологического размножения клеток с атипией. По степени выраженности патологических морфологических изменений и клинических проявлений выделяют три основные формы CIN: легкую (CIN I), среднюю (CIN II) и тяжелую (CIN III). Известно, что при отсутствии отягощающих факторов интраэпителиальные поражения легкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) в течение 3–5 лет регрессируют в 30–60% наблюдений [37]. В то же время у 10–30% женщин, имеющих нормальную цитологическую картину цервикального эпителия и являющихся носительницами ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, наблюдается прогрессирование CIN I до CIN III и карциномы *in situ*, а у 1,5% развивается инвазивный РШМ [29, 31].

На трансформацию латентного носительства ВПЧ в неоплазию ШМ влияют такие факторы, как гормональный дисбаланс, частая смена сексуальных партнеров, хронические инфекционно-воспалительные заболевания генитального тракта, травматизация тканей ШМ во время аборт, родов и диагностических выскабливаний, иммунодефицитные состояния [19]. Роль длительного приема оральных контрацептивов в повышении риска возникновения неоплазий и РШМ в настоящее время окончательно не установлена [25, 28].

Общепризнано, что главным этиологическим фактором CIN и РШМ является инфицирование цервикального эпителия высокоонкогенными штаммами ВПЧ. ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска (преимущественно 16-го и 18-го типов) обнаруживают в 50–80% образцов умеренной и тяжелой дисплазии плоского эпителия ШМ и в 90% образцов инвазивного РШМ [32].

Различают два способа существования ВПЧ в инфицированной клетке:

- 1) продуктивная (пермиссивная) инфекция, при которой ДНК ВПЧ находится в инфицированной клетке в эписомальном состоянии;
- 2) непродуктивная, или трансформирующая (непермиссивная), инфекция, при которой ДНК вируса встраивается в геном инфицированной клетки.

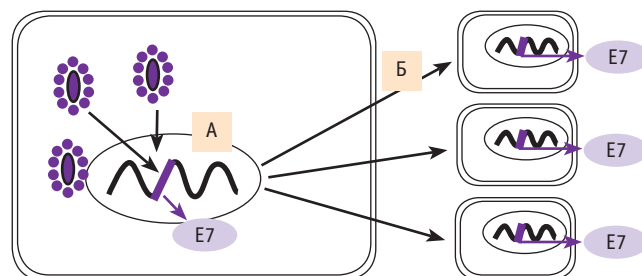
Продуктивная инфекция обратима. При ее благополучном исходе у многих ВПЧ-инфицированных наступает ремиссия. В этом случае в процессе активной репродукции вируса экспрессия онкогенов *E6* и *E7* регулируется белковым продуктом гена *E2* — репрессором их транскрипции — и носит умеренный характер [5].

Продуктивная ВПЧ-инфекция, при которой ДНК ВПЧ находится в инфицированной клетке в эписомальной форме, гистологически характеризуется как CIN I–II. Практически любой тип вируса, поражающий эпителий ШМ, может быть обнаружен при CIN I, и все они вызывают однотипные гистологические и цитологические изменения. До тех пор, пока не обнаружены фигуры атипичных митозов, указывающие на анеуплоидность (диагностический признак злокачественности), невозможно отличить повреждения эпителия ШМ, вызванные низкоонкогенными типами ВПЧ, от повреждений, вызванных высокоонкогенными типами. Появление анеуплоидности, клеточной атипии, митотической активности соответствует CIN II или CIN II+ [6].

В отличие от продуктивной ВПЧ-инфекции, инфицирование эпителиальной клетки по второму типу является первым

Рис. Встраивание дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса папилломы человека (ДНК ВПЧ) в хромосому инфицированной клетки, синтез онкобелка *E7* [5].

Примечание: А — встраивание ДНК ВПЧ в хромосому; Б — активное деление клетки с интегрированной копией вирусной ДНК, формирование клона опухолевых клеток, синтезирующих онкобелки *E6* и *E7*



шагом к ее опухолевому перерождению и часто заканчивается развитием цервикальной карциномы (рис.). Поэтому данная форма существования ВПЧ в клетке имеет второе название — трансформирующая ВПЧ-инфекция. В результате включения вирусной ДНК в геном клетки-хозяина происходит частичная потеря вирусного генетического материала, но обязательно сохраняются, а затем гиперэкспрессируются ключевые вирусные онкогены *E6* и *E7*. Эти события влекут за собой изменения метаболизма инфицированной вирусом клетки, направленные на ее опухолевую трансформацию и малигнизацию.

ВПЧ-инфекция, при которой ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска интегрирована в геном клетки-хозяина, гистологически диагностируется как CIN II–III. Повышенная продукция вирусных онкогенов *E6* и *E7* при трансформирующих CIN инициирует запуск целого комплекса внутриклеточных молекулярных механизмов, которые направлены на подчинение интересов инфицированной клетки реализации малигнизирующих свойств проникшего в нее ВПЧ. При этом усиливается клеточное деление, т. е. наблюдается патологическая гиперпролиферация, нарушаются механизмы апоптоза, клеточной адгезии, ДНК-репарации, индуцируются процессы хромосомной нестабильности, развивается выраженная иммуносупрессия [27].

В ДНК клетки-хозяина происходят множественные эпигенетические модификации (аномальное метилирование, модификация гистонов хроматина, экспрессия проканцерогенных микроРНК), приводящие к функциональному выключению генов опухолевой супрессии и, как следствие, к усиленной опухолевой трансформации инфицированных клеток вирусом.

Таким образом, интеграция ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска в геном инфицированных эпителиальных клеток ШМ и последующая гиперэкспрессия онкогенов *E6* и *E7* фактически означают начало процессов цервикального канцерогенеза [5].

### АНОМАЛЬНАЯ ГИПЕРПРОЛИФЕРАЦИЯ КЛЕТОК, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Общеизвестно, что в основе развития неопластического процесса лежат бесконтрольное клеточное деление (клеточная пролиферация) и дисрегуляция нормального клеточного цикла.

Достоверно установлено, что онкобелки *E6* и *E7* ВПЧ высокого онкогенного риска, блокируя остановку клеточ-

ного цикла в начальной G-фазе (нормальная реакция организма на повреждение ДНК, вызванное инфицирующим агентом), индуцируют аномальный переход в S-фазу цикла. Примечательно, что способностью отменять остановку клеточного цикла в случае повреждения ДНК обладают исключительно высокоонкогенные штаммы ВПЧ, в частности ВПЧ-16. Низкоонкогенные штаммы ВПЧ (ВПЧ-6) подобным свойством не обладают. Данный факт был установлен независимо в разных лабораториях [23].

На скорость клеточной пролиферации важнейшее влияние оказывает гормональный фон. Гиперэстрогения играет ключевую роль в развитии гиперпластических и опухолевых процессов в гормонзависимых органах и тканях репродуктивной системы. Доказано, что ВПЧ-зависимая патологическая пролиферация в тканях ШМ, как и аномальная гиперпролиферация в других эстрогензависимых тканях, в значительной степени определяется нарушением метаболизма эстрогенов [30].

Основной пул эндогенных эстрогенов утилизируется в печени посредством монооксигеназной системы цитохромов P-450, катализирующей образование гидроксипроизводных эстрадиола. CYP1A2 окисляет эстрогены до 2-гидроксиэстрона (2-OHE1). В меньшей степени этот фермент участвует в 4-гидроксилировании. CYP1B1 способствует образованию 4-гидроксиэстрогенов, которые обладают более низкой активностью, чем эстрадиол, но могут повреждать ДНК клетки и приводить к мутациям. CYP3A4 окисляет эстрогены до 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона (16 $\alpha$ -OHE1).

16 $\alpha$ -OHE1 как мощный агонист эстрадиола обладает в несколько раз большей биологической активностью, чем свободные фракции эстрогенов, и относится к категории «агрессивных» гормонов, имеющих проканцерогенный эффект. Показано, что этот эффект обусловлен образованием прочных ковалентных связей 16 $\alpha$ -OHE1 с ядерными эстрогеновыми рецепторами. Есть также сведения о генотоксических свойствах 16 $\alpha$ -OHE1 [15]. В то же время 2-OHE1 практически не влияет на клеточную пролиферативную активность, действуя как слабый агонист эстрадиола (низкоактивный эстроген), а в некоторых опытных моделях даже как антиэстроген. При повышении уровня 2-OHE1 наблюдается тенденция к гибели опухолевых клеток и предупреждению их дальнейшего образования.

Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную прямую связь между уровнем 16 $\alpha$ -OHE1 и риском развития опухолей в эстрогензависимых тканях и заключить, что отношение 2-OHE1 к 16 $\alpha$ -OHE1 является универсальным биомаркером и надежным диагностическим критерием риска и прогноза развития эстрогензависимых опухолей. Отношение 2-OHE1 к 16 $\alpha$ -OHE1 должно быть более 2 : 1 [9].

В норме в эпителиальных клетках ШМ не происходит конверсии эстрадиола в 16 $\alpha$ -OHE1. При инфицировании ДНК ВПЧ изменяется программу работы клеток [18]. Установлено, что гиперпродукция 16 $\alpha$ -OHE1 увеличивает злокачественный потенциал ВПЧ-инфицированных эпителиальных клеток [36]. В эпителиальных клетках ШМ, содержащих ВПЧ-16, эстрадиол конвертируется в 16 $\alpha$ -OHE1 в 200 раз более активно, чем в 2-OHE1, что, в свою очередь, приводит к патологической пролиферации ВПЧ-инфицированных клеток.

В итоге всех вышеперечисленных процессов формируется «порочный патогенетический круг»: проникший в клетку высокоонкогенный ВПЧ через образование «агрессивного» эстрогена 16 $\alpha$ -OHE1 обеспечивает пролонгированный эффект гормона — индуктора пролиферации, создавая благоприятные условия для развития опухоли, а образовавшийся

прочный комплекс «гормон — рецептор», в свою очередь, стимулирует повышенную экспрессию вирусных онкогенов и онкобелков E6 и E7, которые активируют процессы опухолевого роста и малигнизации [4].

## АПОПТОЗ

Программированная клеточная гибель, или апоптоз, является физиологическим процессом, который в комплексе с клеточной дифференцировкой и пролиферацией поддерживает гомеостаз на тканевом и соматическом уровнях. В норме апоптоз служит для удаления клеток, претерпевших неопластическую трансформацию либо имеющих генетические или иные нарушения, способные привести к развитию рака. В частности, это относится к развитию предраковых процессов и РШМ, при которых, как доказано в последние годы, ведущую роль играет папилломавирусная инфекция. Показано, что активность пролиферации клеток возрастает по мере повышения степени CIN; одновременно с этим увеличивается и количество клеток, подвергшихся апоптозу [34].

## АНОМАЛЬНЫЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Напомним, что эпигенетическая регуляция — это эволюционный механизм, посредством которого обеспечиваются наследуемые изменения в спектре экспрессии генов, не связанные с изменениями в структуре ДНК. Так, известно, что набор генов одного индивидуума содержит абсолютно идентичную информацию. Однако клетки различных органов и тканей, имея полученный по наследству одинаковый набор хромосом, в процессе развития и функционирования экспрессируют различные гены. Экспрессия генов — процесс, в ходе которого наследственная информация от гена преобразуется в функциональный продукт — РНК или белок.

Существуют три основных способа эпигенетического регулирования. Ключевой механизм — это метилирование ДНК. Такое метилирование происходит по цитозинового остатку под действием фермента ДНК-метилтрансферазы (DNMT) в строго определенных участках гена — так называемых динуклеотидных островках CpG, — которые содержатся в промоторной области подавляющего большинства генов. Промоторное метилирование приводит к снижению экспрессии гена вплоть до его полной инактивации («эпигенетического молчания»). Многие неспецифические факторы и условия, в которых находится организм (воспаление, стресс, плохая экология, консерванты), приводят к аномальной активации DNMT.

К настоящему моменту накоплена обширная информация, подтверждающая роль аномального ДНК-метилирования в возникновении и прогрессии злокачественных опухолей человека. Напротив, ингибирование DNMT приводит к блокированию гиперметилирования вновь синтезированных молекул ДНК, в результате чего снижается общий уровень метилирования генома и реэкспрессируются «молчащие» гены, что влечет за собой синтез кодируемых ими белков и восстановление утраченной функции [20].

Процессы аномального ДНК-метилирования, запускающие превращение цервикальных неоплазий в злокачественные образования, индуцируются высокоонкогенными штаммами ВПЧ, проникшими в геном клетки-хозяина. Это подтверждается экспериментально установленным фактом активации фермента DNMT вирусными онкобелками E6 и E7. Так, показано, что онкобелок E6 ВПЧ-16 опосредованно повышает активность DNMT1 через ингибирование опухолевого супрессорного белка p53, а онкобелок E7 ВПЧ-16 напрямую связывает с ферментом DNMT1 и активирует его [13].

Онкобелки E6 и E7 сообщают генетическую нестабильность инфицированным клеткам за счет эпигенетических модификаций, в том числе посредством активирования ДНК-метилирования [38]. Метилирование генов опухолевой супрессии приводит к функциональной блокаде кодируемых ими белков, отвечающих за противоопухолевую защиту клетки.

Обратимость аномальных эпигенетических модификаций делает опосредующие ее ферменты крайне привлекательными лекарственными мишенями при разработке таргетных эпигенетических препаратов. Ключевой такой мишенью обобщенно считают DNMT.

В настоящее время накоплен огромный массив экспериментальных данных, не оставляющий сомнений в том, что опухолевая трансформация в ВПЧ-инфицированных клетках цервикального эпителия сопровождается индукцией массовых эпигенетических изменений, в результате которых резко понижается уровень экспрессии генов опухолевой супрессии. Причем рост частоты эпигенетических аномалий отмечается при переходе патологического неопластического процесса от стадии LSIL к стадии high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). В многочисленных исследованиях установлено, что по мере прогрессии цервикальных неоплазий от LSIL (CIN I) к HSIL (CIN II–III) резко повышается уровень метилирования большой группы генов, ответственных за регуляцию базовых биологических процессов, опосредующих канцерогенез, таких как клеточная пролиферация (клеточный цикл), дифференцировка, выживание (апоптоз), ДНК-репарация, клеточная адгезия, метастазирование, ангиогенез, гормональный ответ. В то же время показано, что в образцах ШМ при диагнозе LSIL уровень промоторного метилирования указанных генов или незначительно превышает норму, или полностью ей соответствует [12, 17, 33, 35, 39].

В 2006 г. группой российских авторов была проведена работа по изучению метилирования панели опухоле-супрессорных генов в образцах ткани ШМ у женщин без гинекологических заболеваний, в биоптатах пациенток с CIN III и в смежных с CIN III участках цервикса (расположенных рядом, но отграниченных здоровой тканью) [3]. При диспластических процессах в цервикальной ткани (в том числе в образцах ткани, смежной с дисплазией) был выявлен аномально высокий уровень метилирования трех из шести исследуемых генов. В то же время у женщин без гинекологических заболеваний наблюдали невысокий уровень метилирования генов-супрессоров.

Другое отечественное исследование проводилось с целью разработки патогенетически обоснованного подхода к формированию групп повышенного онкологического риска с учетом выявления метилирования генов-супрессоров опухолевого роста у пациенток с доброкачественными и предраковыми процессами ШМ для выбора последующей оптимальной тактики лечения [8]. Были обследованы 127 женщин репродуктивного возраста с морфологически верифицированными доброкачественными и предраковыми заболеваниями ШМ, стратифицированными по виду поражения: первая группа (n = 42) — женщины с доброкачественными заболеваниями ШМ (цервицитом, эндометриозом ШМ, лейкоплакией); вторая (n = 33) — пациентки с CIN I; третья (n = 27) — женщины с CIN II; четвертая группа (n = 25) — больные с CIN III.

Результаты исследования продемонстрировали прямую корреляцию между метилированием маркерных опухоле-супрессорных генов и прогрессированием CIN. Было показано, что при повышенном уровне метилирования генов противоопухолевой защиты вероятность прогрессии CIN повышается



в 21 раз. Авторы исследования заключили, что с помощью анализа статуса метилирования исследованных опухоль-супрессорных генов можно облегчить раннюю диагностику злокачественного процесса и прогнозировать динамику его развития, а также выбрать оптимальный вариант терапии, направленной на восстановление активности кодируемых этими генами белков противоопухолевой защиты.

## ЛЕЧЕНИЕ

Очевидно, что тормозящее действие на ход предраковых процессов можно оказать, влияя на базовые биологические процессы, лежащие в основе канцерогенеза, в частности блокируя патологическую клеточную пролиферацию, стимулируя апоптоз трансформированных клеток, а также деметилируя гены противоопухолевой защиты [24]. В плане предотвращения развития карцином ШМ перспективными следует считать терапевтические подходы, при которых оказывается воздействие на основные механизмы цервикального канцерогенеза, — ингибирование экспрессии онкогена *E7* ВПЧ, подавление синтеза 16 $\alpha$ -ОНЕ1 и аномального ДНК-метилирования.

К настоящему времени известны природные соединения, блокирующие развитие гипер- и неопластических процессов в эпителиальных тканях, высокая эффективность которых доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. Показано, что такие вещества обладают множественной противоопухолевой активностью, т. е. влияют на несколько ключевых механизмов процесса канцерогенеза, в то же время не оказывая токсического воздействия на организм. Одним из подобных соединений является индол-3-карбинол (I3C). Многочисленные данные литературы, посвященной изучению I3C, касаются его противоопухолевой активности в эстрогензависимых органах и тканях (молочных железах, эндометрии и ШМ), для которых характерно циклическое изменение уровня клеточной пролиферативной активности [11, 16, 21].

Первые результаты были получены L. Jip и соавт. на модели трансгенных мышей с интегрированным в геном ВПЧ-16, получавших 17 $\beta$ -эстрадиол [26]. Одна группа животных дополнительно получала I3C в физиологических дозах в течение 60 дней, вторая группа была контрольной. К концу исследования (через 6 месяцев от начала терапии) в группе приема I3C только у 8,3% мышей развился РШМ, тогда как в контрольной группе РШМ имели 76% животных, а у остальных 24% мышей контрольной группы была обнаружена выраженная дисплазия цервикального эпителия.

В исследовании *in vitro* и *in vivo* показано, что I3C [5]:

- снижает уровень экспрессии онкобелка *E7*, препятствуя гормонзависимой пролиферации инфицированных клеток;
- нормализует метаболизм эстрадиола в клетках, инфицированных ВПЧ, блокируя образование канцерогенного метаболита 16 $\alpha$ -ОНЕ1;
- вызывает индукцию апоптотических процессов ВПЧ-инфицированных клеток;
- ингибирует фермент DNMT.

Противоопухолевая активность I3C как средства профилактики и лечения CIN подтверждена в международном плацебо-контролируемом исследовании [14]. В нем участвовали пациентки с гистологически подтвержденной CIN II–III, которые были рандомизированы на две группы. Первая группа получала плацебо, вторая — I3C в дозе 200 или 400 мг/день перорально в течение 12 недель. Результаты исследования показали, что ни у одной из 10 женщин первой группы по истечении 12 недель не наблюдалось полной

регрессии CIN, в то время как у 3 из 8 пациенток, получавших I3C в дозе 200 мг/день, и у 4 из 9 принимавших препарат в дозе 400 мг/день была обнаружена полная регрессия CIN.

Полный регресс CIN и улучшение отмечены у 88% участниц группы I3C. Регрессия CIN была доказана с использованием гистологического метода исследования. Этот прогностический эффект был подтвержден величиной ОР, равного 0,50 ( $p = 0,023$ ) для дозы препарата 200 мг/день и 0,55 ( $p = 0,032$ ) для дозы 400 мг/день, что означает снижение риска в 2 раза [14].

Заслуживает также внимания исследование О. Н. Юсуповой, целью которого являлось изучение эффективности I3C в лечении CIN I [10]. Пациентки были рандомизированы на три группы, в каждую вошли 60 женщин. Группа I получала местное лечение низкоинтенсивным полупроводниковым лазером, группа II — терапию с использованием I3C. Участницы контрольной группы лечение не получали.

Наблюдение за женщинами с дисплазией ШМ легкой степени в течение 6 месяцев выявило прогрессирование участков поражения в 15% случаев, у 13,3% женщин был отмечен регресс и у 71,7% — персистенция. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения при лечении CIN I дало положительный эффект у 73,4% женщин, регресс был отмечен в 26,7% наблюдений. Использование I3C у 83,4% пациенток с CIN I привело к положительному результату, регресс имел место в 31,7% наблюдений.

В последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что из веществ природного происхождения помимо I3C направленно регулировать активность опухоль-супрессорных генов, отвечающих за противоопухолевую защиту организма, и тем самым оказывать патогенетическое профилактическое действие в отношении развития предраковых и раковых состояний ШМ способен флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG). В первую очередь это касается регуляции аномальных эпигенетических модификаций. В исследовании 2003 г. отмечено, что EGCG подавляет аномальное метилирование, т. е. является ингибитором фермента DNMT [22]. Как отмечено нами выше, восстановление активности метилированных («молчащих») опухоль-супрессорных генов сопровождается активацией противоопухолевой защиты клетки, что позволяет снизить риск озлокачествления.

Комбинация соединений I3C и EGCG присутствует на российском фармацевтическом рынке в виде средства Промисан — эффективного дополнения программы ведения пациенток с CIN как при консервативной, так и при оперативной тактике. Прием Промисана позволяет осуществить не только направленное воздействие на патогенетические механизмы развития папилломавирусной инфекции, но и таргетную активацию экспрессии опухоль-супрессорных генов, обеспечивающих противоопухолевую защиту организма. Схема терапии: 2 капсулы Промисана 2 раза в день в течение 6 месяцев — подтвердила свою терапевтическую эффективность в лечении пациенток с CIN [1, 7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя все вышесказанное, следует отметить, что использование новых терапевтических подходов, в основе которых лежит воздействие на ключевые молекулярные механизмы патологических процессов в тканях шейки матки (ШМ), позволит практическому врачу выбрать рациональную тактику ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями (применение природных соединений с противоопухолевой

активностью в качестве монотерапии или в комбинации с физиохирургическими методами), значительно снизить количество

неблагоприятных исходов cervical intraepithelial neoplasia (CIN) и воспрепятствовать трансформации CIN в рак ШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л. А., Киселёв В. И., Алешикова О. И., Пономарева Ю. В. и др. Результаты консервативной терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I–II степени (CIN I–II) // *Акушерство и гинекология*. 2015. № 12. С. 103–109.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: изд-во МНИОИ им. П. А. Герцена, 2014. 256 с.
3. Кекеева Т. В., Жевлова А. И., Подистов Ю. И., Соловьёва Ю. В. и др. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста и микросателлитная нестабильность в предраковых состояниях шейки матки // *Молекуляр. биология*. 2006. № 2. С. 224–230.
4. Киселёв В. И., Ашрафян Л. А., Бударина С. О., Киселёв О. И. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // *Гинекология*. 2004. Т. 6. № 4. С. 174–180.
5. Киселёв В. И., Муйжнек Е. Л. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания — новые возможности // *Вестн. лаборатории ДНК-диагностики*. 2011. № 4 (13). С. 1–16.
6. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей / Под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 190 с.
7. Сидорова И. С., Унанян А. Л., Власов Р. С., Залетаев Д. В. и др. Клиническое значение аномального метилирования генов-супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия и шейки матки // *Врач*. 2011. № 1. С. 21–23.
8. Сидорова И. С., Унанян А. Л., Киселёв В. И., Залетаев Д. В. и др. Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки матки с учетом генов-супрессоров опухолевого роста // *Эффектив. фармакотерапия*. 2011. № 1. С. 58–61.
9. Сметник В. П. Эстрогены // Под ред. В. П. Сметник. М.: Практическая медицина, 2012. 176 с.
10. Юсупова О. Н. Обоснование тактики консервативного лечения дисплазии шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2011. 26 с.
11. Aggarwal B. V., Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Nutrients* // *Cell. Cycle*. 2005. Vol. 4. N 9. P. 1201–1215.
12. Agodi A., Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A. et al. DAPK1 promoter methylation and cervical cancer risk: a systematic review and a meta-analysis // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. N 8. e0135078.
13. Au Yeung C. L., Tsang W. P., Tsang T. Y., Co N. N. et al. HPV-16 E6 upregulation of DNMT1 through repression of tumor suppressor p53 // *Oncol. Rep*. 2010. Vol. 24. N 6. P. 1599–1604.
14. Bell M. C., Crowley-Nowick P., Bradlow H. L., Sepkovic D. W. et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN // *Gynecol. Oncol*. 2000. Vol. 78. N 2. P. 123–129.
15. Bradlow H. L. Nutrient modulation of female hormone metabolism: Modifying breast cancer risk // *Functional Medicine Approaches to Endocrine Disturbances of Aging*. Vancouver: Institute of Functional Medicine Proceedings, 2001. P. 100–114.
16. Chen D. Z., Qi M., Auburn K. J., Carter T. H. Indole-3-carbinol and diindolylmethane induce apoptosis of human cervical cancer cells and in murine HPV16-transgenic preneoplastic cervical epithelium // *J. Nutr*. 2001. Vol. 131. N 12. P. 3294–3302.
17. Delmas A. L., Riggs B. M., Pardo C. E., Dyer L. M. et al. WIF1 is a frequent target for epigenetic silencing in squamous cell carcinoma of the cervix // *Carcinogenesis*. 2011. Vol. 32. N 11. P. 1625–1633.
18. Doorbar J. The papillomavirus life cycle // *J. Clin. Virol*. 2005. Vol. 32. Suppl. 1. P. S7–15.
19. Einstein M. H., Schiller J. T., Viscidi R. P., Strickler H. D. et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns // *Lancet Infect. Dis*. 2009. Vol. 9. N 6. P. 347–356.
20. Esteller M. Epigenetics in cancer // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358. N 11. P. 1148–1159.
21. Fang M. Z., Chen D., Yang C. S. Dietary polyphenols may affect DNA methylation // *J. Nutr*. 2007. Vol. 137. N 1. Suppl. P. S223–228.
22. Fang M. Z., Wang Y., Ai N., Hou Z. et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines // *Cancer Res*. 2003. Vol. 63. N 22. P. 7563–7570.
23. Gao P., Zheng J. High-risk HPV E5-induced cell fusion: a critical initiating event in the early stage of HPV-associated cervical cancer // *Virology*. 2010. Vol. 7. P. 238.
24. Grm H. S., Bergant M., Banks L. Human papillomavirus infection, cancer and therapy // *Indian J. Med. Res*. 2009. Vol. 130. N 3. P. 277–285.
25. Hannaford P. C., Selvaraja S., Elliot A. M., Angus V. et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the royal College of General Practitioner's oral contraceptive study // *Br. Med. J*. 2007. Vol. 335. N 7621. P. 651–654.
26. Jin L., Qi M., Chen D. Z., Anderson A. et al. Indole-3-carbinol prevents cervical cancer in human papilloma virus type 16 (HPV 16) transgenic mice // *Cancer Res*. 1999. Vol. 59. N 16. P. 3991–3997.
27. Klozar J., Tachezy R., Rotnaglova E., Koslabova E. et al. Human papillomavirus in head and neck tumors: epidemiological, molecular and clinical aspects // *Wien. Med. Wochenschr*. 2010. Vol. 160. N 11–12. P. 305–309.
28. La Vecchia C., Boccia S. Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer // *Eur. J. Cancer Prev*. 2014. Vol. 23. N 2. P. 110–112.
29. Li C., Ma C., Zhang W., Wang J. The immune function differences and high-risk human papillomavirus infection in the progress of cervical cancer // *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 2014. Vol. 35. N 5. P. 557–561.
30. Lord R. S., Bongiovanni B., Bralley J. A. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites // *Altern. Med. Rev*. 2002. Vol. 7. N 2. P. 112–129.
31. McCredie M. R., Sharples K. J., Paul C., Baranyai J. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study // *Lancet Oncol*. 2008. Vol. 9. N 5. P. 425–434.
32. Moscicki A. B., Schiffman M., Kjaer S., Villa L. L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer // *Vaccine*. 2006. Vol. 24. Suppl. 3. P. S42–51.
33. Narayan G., Arias-Pulido H., Koul S., Vargas H. et al. Frequent promoter methylation of CDH1, DAPK, RARB, and HIC1 genes in carcinoma of cervix uteri: its relationship to clinical outcome // *Mol. Cancer*. 2003. Vol. 2. P. 24.
34. Nobre R. J., Herraiz-Hernandez E., Fei J. W., Langbein L. et al. E7 oncoprotein of novel human papillomavirus type 108 lacking the E6 gene induces dysplasia in organotypic keratinocyte cultures // *J. Virol*. 2009. Vol. 83. N 7. P. 2907–2916.
35. Saavedra K. P., Brebi P. M., Roa J. C. Epigenetic alterations in preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix // *Clin. Epigenetics*. 2012. Vol. 4. N 1. P. 13.
36. Sepkovic D. W., Bradlow H. L., Ho G., Hankinson S. E. et al. Estrogen metabolite ratios and risk assessment of hormone-related cancers. Assay validation and prediction of cervical cancer risk // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1995. Vol. 768. N 1. P. 312–316.
37. Silveira F. A., Almeida G., Furtado Y. L., Cavalcanti S. The association of HPV genotype with the regression, persistence or progression of low-grade squamous intraepithelial lesions // *Exp. Mol. Pathol*. 2015. Vol. 99. N 3. P. 702–706.
38. Steenbergen R. D., Snijders P. J., Heideman D. A., Meijer C. J. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions // *Nat. Rev. Cancer*. 2014. Vol. 14. N 6. P. 395–405.
39. Van der Meide W. F., Snellenberg S., Meijer C.J., Baalbergen A. et al. Promoter methylation analysis of WNT/β-catenin signaling pathway regulators to detect adenocarcinoma or its precursor lesion of the cervix // *Gynecol. Oncol*. 2011. Vol. 123. N 1. P. 116–122. ■

Библиографическая ссылка:

Бибнева Т. Н., Муйжнек Е. Л., Роговская С. И., Киселёв В. И. и др. Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы // *Доктор.Ру*. 2016. № 3 (120). С. 9–14.

# Гормональная контрацепция и маммологические риски

Т. Н. Леонидова, В. Н. Микова

Пермский краевой онкологический диспансер

**Цель исследования:** оценка состояния молочных желез на фоне использования орального контрацептива с эстрадиола валератом и диеногестом.

**Дизайн:** проспективное когортное исследование.

**Материалы и методы.** Проведено клинико-рентгенологическое обследование 39 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с различными проявлениями доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ). Для контрацепции всем пациенткам рекомендовали оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест.

Обследование молочных желез выполняли до начала приема гормонального контрацептива, через 3 и 6 месяцев наблюдения, оценивали их консистенцию, контур, симметричность, состояние кожного покрова, а также однородность, болезненность и наличие объемных образований.

**Результаты.** Через 3 месяца использования орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, было достигнуто достоверное снижение интенсивности мастодинии, особенно при изначально выраженных болях в молочных железах. Через 6 месяцев наблюдения большинство (61,5%) женщин отмечали отсутствие мастодинии. Ультразвуковое исследование показало положительную динамику: протоковая сеть стала менее выраженной, диаметр млечных протоков не превышал норму, содержимое в просвете отсутствовало. Помимо этого, наблюдали регресс кист, большинство кист диаметром до 10,0 мм регрессировали полностью.

**Заключение.** Согласно результатам исследования, комбинацию эстрадиола валерата и диеногеста можно рассматривать как приемлемый метод контрацепции для женщин с заболеваниями молочных желез, в частности с фиброзно-кистозной ДДМЖ и мастодинией.

**Ключевые слова:** доброкачественные дисплазии молочных желез, мастодиния, оральные контрацептивы, эстрадиола валерат, диеногест.

## Hormonal Contraception and Risks for Breast Disorders

T. N. Leonidova, V. N. Mikova

Perm Territorial Oncological Dispensary

**Study Objective:** To evaluate breast-examination data obtained from women taking an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest.

**Study Design:** This was a prospective, cohort study.

**Materials and Methods:** As part of the study, we examined 39 female patients, aged 18 to 45, who had various manifestations of benign breast disease (BBD). This included clinical examination and X-ray scanning. For all patients, an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest was recommended as a birth-control method.

Breast examination was done before hormonal contraception was started, and after 3 and 6 months of follow-up. This examination included an assessment of the skin covering the breasts, breast consistency, shape, symmetry, homogeneity, tenderness, and a check for mass lesions.

**Study Results:** After 3 months of using this oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest, the intensity of mastodynia significantly decreased. This effect was particularly evident in women who had severe breast pain at baseline. After 6 months of follow-up, most women (61.5%) reported no mastodynia. A follow-up ultrasound examination revealed positive changes: the breast ductal network had become less prominent, the milk ducts had normal diameter, and no content was present in the ducts. Resolution of cysts was another finding: most cysts measuring up to 10 mm had completely resolved.

**Conclusion:** This study showed that a combination of estradiol valerate and dienogest can be considered an acceptable birth-control method for women with breast disorders, particularly fibrocystic breast changes and mastodynia.

**Keywords:** benign breast disease, mastodynia, oral contraceptives, estradiol valerate, dienogest.

В последние годы проблема заболеваний молочных желез в России сохраняет высокую актуальность, что связано с неуклонным ростом частоты встречаемости онкологических заболеваний данной локализации. Заболеваемость раком молочной железы в мире увеличивается в среднем на 1% в год. По оценкам некоторых авторов, в следующем десятилетии от него будут страдать 5 млн женщин во всем мире. Частота мастодинии в популяции составляет 30–35%, возрастая до 50–70% при наличии сопутствующих гинекологических болезней [2, 5, 8].

Важно помнить, что большинство пациенток с фиброзно-кистозной болезнью нуждаются в эффективной контрацепции. Гормональные контрацептивы не только позволяют избежать нежеланной беременности, но и способствуют регуляции менструального цикла. В последние годы уделяется особое внимание неконтрацептивным эффектам КОК:

снижению риска рака яичников, рака тела матки, доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ), внематочной беременности, ВЗОМТ [1–3, 7, 9, 10, 14]. Однако при выборе препарата очень важно учитывать его влияние на состояние молочных желез, особенно если женщина уже страдает ДДМЖ. Усиление мастодинии в первые месяцы использования может привести к отказу от приема КОК.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2015), доброкачественные заболевания молочных желез, а также отягощенная наследственность по раку молочной железы не служат противопоказаниями к приему комбинированных контрацептивов (категория приемлемости — 1). Гормональная контрацепция противопоказана женщинам, страдающим раком молочной железы на момент обследования (категория приемлемости — 4) или имеющим данное заболевание в анамнезе (категория приемлемости — 3) [2, 7, 13].

Леонидова Татьяна Николаевна — к. м. н., главный внештатный специалист акушер-гинеколог-онколог Минздрава Пермского края, заведующая отделением ГБУЗ ПК «ПКОД». 614022, г. Пермь, ул. Баумана, д. 15. E-mail: 89128819266@yandex.ru

Микова Вера Николаевна — к. м. н., врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ ПК «ПКОД». 614022, г. Пермь, ул. Баумана, д. 15. E-mail: redaktor@rusmg.ru



Сведения о влиянии гестагенов на морфофункциональные свойства клеток молочной железы немногочисленны. Возможный механизм положительного действия гормональных контрацептивов на ткани молочных желез заключается в способности стероидов блокировать выработку гонадотропинов и подавлять овуляцию, вызывая децидуальный некроз гиперплазированного эпителия долек и протоков молочных желез, а также снижение пролиферативной активности.

Неконтрацептивные свойства КОК определяет прогестаген, входящий в их состав. Согласно некоторым исследованиям, гестагены не влияют на активность ферментов, контролирующих синтез эстрогенов в молочной железе. Показано, что гестоден и дезогестрел угнетают эстрогениндуцированную пролиферативную активность раковых клеток молочной железы, а левоноргестрел не влияет на нее.

Для молочных желез особенно важен антиминералокортикоидный эффект гестагена, в частности дроспиренона. КОК, содержащие дроспиренон, препятствуют задержке жидкости в организме, уменьшая нагрубание молочных желез в предменструальный период [15, 16]. В исследованиях последних лет выявлено специфическое действие нового гестагена диеногеста, обладающего меньшим пролиферативным влиянием на ткань молочной железы, чем натуральный прогестерон. Установлено, что диеногест препятствует активации ангиогенеза и способен блокировать активирующее действие эстрадиола на рост опухолевых клеток при раке молочной железы [2, 4, 11, 12]. Данные о влиянии различных гестагенов на ткани молочных желез позволяют клиницисту индивидуализировать подбор КОК.

**Цель исследования:** оценка состояния молочных желез на фоне приема орального контрацептива с эстрадиола валератом и диеногестом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» в 2012–2015 гг.

Критерии включения в исследование: возраст 18–45 лет, клинические и ультразвуковые признаки ДДМЖ, необходимость контрацепции.

Критерии исключения: подозрение на злокачественный процесс в молочной железе, беременность, послеродовой период, лактация, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

Нами были обследованы 39 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с ДДМЖ, которые удовлетворяли критериям включения в исследование. В анамнезе у 21 (53,8%) женщины были роды и аборт, у 10 (25,6%) пациенток зарегистрированы только прерывания незапланированных беременностей на ранних сроках (от 5 до 8 недель); 18 (46,2%) участниц в прошлом принимали оральные контрацептивы, 13 (33,3%) использовали барьерные методы контрацепции, а 8 (20,5%) не предохранялись от нежелательной беременности.

Клинико-инструментальное исследование включало сбор жалоб, осмотр и пальпацию молочных желез. Обращали внимание на наличие болей в молочных железах и выделений из сосков. Для объективной оценки выраженности мастодинии использовали ВАШ: 0–3 балла соответствовали легкой степени мастодинии, 4–6 баллов — болевым ощущениям средней интенсивности, 7–10 баллов — интенсивной мастодинии.

При осмотре молочных желез оценивали их консистенцию, контур, симметричность, состояние кожного покрова,

а также однородность, болезненность и наличие объемных образований. Пальпацию молочных желез выполняли в положении пациентки стоя и лежа на спине, пальпировали и регионарные лимфатические узлы (над- и подключичные, подмышечные).

На 5–7-й день менструального цикла проводили УЗИ молочных желез на ультразвуковом сканере LOGIQ S8 (GE Healthcare, США) с мультисекторным линейным датчиком (диапазон частот — 8,0–15,0 МГц). Согласно приказу Минздрава России № 154 от 15.03.2006 [6] женщинам старше 40 лет выполняли рентгенологическую маммографию на аппаратах GE Alpha RT (GE Healthcare, США) и GE Performa (GE Healthcare, США). При обнаружении кист делали тонкоигольную биопсию молочных желез, цитологическое исследование пунктата и отделяемого из сосков. Обследование молочных желез осуществляли до начала приема гормонального контрацептива, через 3 и 6 месяцев наблюдения.

Для контрацепции всем пациенткам рекомендовали оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест (Клайра®, производитель — Байер Веймар ГмБХ и Ко. КГ, Германия), предусматривающий более длительный прием активных таблеток (26/2). Подобный режим приема приводит к достижению стабильных сыровоточных концентраций эстрадиола на протяжении всего цикла [16].

Вычисления и статистическую обработку результатов выполняли с помощью программного пакета Microsoft Excel 2007 для Windows XP. Для определения различий сравниваемых показателей использовали критерий Мак-Немара. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования все пациентки предъявляли жалобы, характерные для ДДМЖ: на предменструальную мастодинию — 31 (79,5%); ациклическую мастодинию — 3 (7,7%); выделения из сосков — 5 (12,8%). У большинства (79,5%) женщин наблюдали мастодинию умеренной степени, у 12,8% — легкую, и только у 7,7% пациенток отмечали интенсивное нагрубание молочных желез (табл.).

У 33 (84,6%) участниц зафиксировали сочетание болезней молочных желез и гинекологических заболеваний. Среди сопутствующих гинекологических заболеваний преобладали эндометриоз матки ( $n = 23$ , 69,6%), обильные, частые и нерегулярные менструации (аномальные маточные кровотечения) ( $n = 5$ , 15,2%), сальпингит и оофорит ( $n = 5$ , 15,2%).

Клиническое обследование позволило выявить различные варианты ДДМЖ: у 7 (18,0%) женщин — с преобладанием фиброзного компонента; у 21 (53,8%) — смешанную фиброзно-кистозную ДДМЖ. Кроме того, у 11 (28,2%) женщин была отмечена мастодиния без ультразвуковых признаков патологии молочных желез.

При фиброзно-кистозной ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента ультразвуковая эхография молочных желез обнаруживает характерное повышение эхогенности паренхимы вследствие чередования гиперэхогенных соединительнотканых элементов с менее эхогенными железистыми структурами, расширенные млечные протоки с утолщенными стенками и анэхогенным содержимым в просвете. У пациенток со смешанной фиброзно-кистозной ДДМЖ удается четко визуализировать множественные кисты овальной или округлой формы размером от 4,0 мм до 18,0 мм с отчетливыми контурами и отсутствием



внутренних эхосигналов, которые диффузно разбросаны по всей ткани молочных желез. При маммографии фиксируется множество мелких нечетко контурированных очагов уплотнения [3].

Через 3 месяца наблюдения в результате клинико-ультразвукового и рентгенологического исследований было установлено статистически значимое снижение интенсивности мастодинии, особенно у женщин с выраженной ее формой ( $p < 0,05$ ). Четыре пациентки (10,2%) перестали испытывать боли в молочных железах (см. табл.).

По данным ультразвуковой эхографии молочных желез, картина в целом осталась прежней: сохранилась дуктэктазия с анэхогенным содержимым в просвете протоков, размеры кист практически не изменились.

Через 6 месяцев приема эстрадиола валерата и диеногеста большинство (61,5%) женщин отмечали отсутствие боли в молочных железах (при сравнении с исходным показателем  $p < 0,01$ ). На умеренную мастодирию жаловались только 6 (15,4%) пациенток против 31 (79,5%) женщины на старте исследования ( $p < 0,01$ ) (см. табл.).

Ультразвуковая эхография позволила отметить положительную динамику: протоковая сеть стала менее выраженной, диаметр млечных протоков не превышал норму, содержимое в просвете отсутствовало. Помимо этого, наблюдали регресс кист, большинство кист диаметром до 10,0 мм регрессировали полностью.

У одной пациентки была проведена тонкоигольная биопсия кистозного образования молочной железы размером 18 мм, в ходе динамического наблюдения повторного наполнения кисты не отмечено. Цитологическое исследование пунктата не выявило атипической пролиферации эпителия. Все пациентки продолжили принимать КОК, содержащий эстрадиола валерат и диеногест.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Е. Н., Хамошина М. Б., Руднева О. Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология // *Гинекология*. 2012. Т. 14. № 1. С. 12–16.
2. Коган И. Ю. Фиброзно-кистозные изменения молочных желез (мастопатия) и гормональная контрацепция // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2009. № 3. С. 35–40.
3. Коломойцева Т. Н., Орлов О. А. Доброкачественные заболевания молочных желез. Возможности гормональной контрацепции: методические рекомендации. Пермь, 2010. 43 с.
4. Медицина климатерия / Под ред. В. П. Сметник. Ярославль: Литера, 2006. 848 с.
5. Мусина Е. В., Коган И. Ю., Тарасова М. А. Лечебное действие дезогестрела при масталгии у женщин с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез // *Пробл. репродукции*. 2013. № 5. С. 42–46.
6. О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы: приказ Минздравсоцразвития России № 154 от 15.03.2006. URL: <http://mammologia.com/hiddenmenu/177-153> (дата обращения — 15.05.2016).
7. Прилепская В. Н. Новые возможности и перспективы современной контрацепции (клиническая лекция) // *Пробл. репродукции*. 2009. № 5. С. 63–65.
8. Сметник В. П., Коновалова В. Н., Леонова Н. Ю. Патофизиология и терапия доброкачественных заболеваний молочных желез: дискуссионные вопросы // *Пробл. репродукции*. 2009. № 1. С. 93–99.

Библиографическая ссылка:

Леонидова Т. Н., Микова В. Н. Гормональная контрацепция и маммологические риски // *Доктор.Ру*. 2016. № 3 (120). С. 15–17.

## Частота мастодинии на фоне приема комбинации эстрадиола валерата и диеногеста (n = 39), n (%)

Мастодиния	До применения препарата	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Интенсивная (7–10 баллов)	3 (7,7)	1 (2,6)*	0
Умеренная (4–6 баллов)	31 (79,5)	19 (48,7)*	6 (15,4)**
Легкая (0–3 балла)	5 (12,8)	15 (38,5)	9 (23,1)
Отсутствует	0	4 (10,2)	24 (61,5)**

Примечание. Знаком (\*) отмечены статистически значимые отличия от исходного показателя: (\*) —  $p < 0,05$ ; (\*\*) —  $p < 0,01$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам исследования, комбинацию эстрадиола валерата и диеногеста можно рассматривать как приемлемый метод контрацепции для женщин с заболеваниями молочных желез, в частности с фиброзной доброкачественной дисплазией молочных желез и изолированной мастодинией. Динамический режим дозирования препарата, комбинация натурального эстрогена (эстрадиола валерата) и гестагена с антипролиферативными свойствами обеспечивают минимальное количество побочных эффектов со стороны молочных желез. Дальнейшие исследования в этой области позволят индивидуализировать подбор метода контрацепции в зависимости от состояния молочных желез.

9. Хамошина М. Б., Межевитинова Е. А., Руднева О. Д., Иванова Е. В. и др. Гормональная контрацепция у женщин с высоким риском развития осложнений: грани проблемы, пути решения // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012. Т. 11. № 3. С. 41–47.
10. Хамошина М. Б., Савельева И. С., Зорина Е. А., Тулупова М. С. и др. Послеабортная реабилитация — грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы // *Гинекология*. 2013. Т. 15. № 1. С. 60–63.
11. Katsuki Y., Shibutani Y., Aoki D., Nozawa S. Dienogest, a novel synthetic steroid, overcomes hormone-dependent cancer in a different manner than progestins // *Cancer*. 1997. Vol. 79. N 1. P. 169–176.
12. Moore C., Kohler G., Muller A. The treatment of endometriosis with dienogest // *Drug of Today*. 1999. Vol. 35. N 6. P. 41–52.
13. Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception / The ESHRE capri Workshop Group // *Human Reprod. Update*. 2005. Vol. 11. N 5. P. 513–525.
14. Otto C., Fuchs I., Altmann H., Klewer M. et al. Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate // *Endocrinology*. 2008. Vol. 149. N 8. P. 3952–3959.
15. Schindler A. E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J. et al. Classification and pharmacology of progestins // *Maturitas*. 2003. Vol. 46. N 1. P. S7–16.
16. Zeun S., Lu M., Uddin A., Zeiler B. et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2009. Vol. 14. N 3. P. 221–232. ■

# Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции

Л. В. Покуль<sup>1, 2</sup>, Н. А. Чугунова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Клинический онкологический диспансер № 1, г. Краснодар

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

<sup>3</sup> Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства

**Цель исследования:** изучить динамику показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и производных оксида азота, интенсивность хемилюминесценции (ХЛ) у пациенток с доброкачественными дисплазиями молочных желез (ДДМЖ) на фоне курсовой терапии препаратом Мастопол.

**Дизайн:** проспективное наблюдательное исследование.

**Материалы и методы.** У пациенток с ДДМЖ и у здоровых женщин изучали концентрацию ацилгидроперекисей (АГП), малонового диальдегида (МДА), интенсивность перекись-индуцированной люминоалзависимой ХЛ, уровни пероксинитрита, нитрозоглутатиона и 3-нитротирозина в сыворотке крови, активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ). Исследуемые пациентки были стратифицированы в зависимости от варианта ДДМЖ: группу I (n = 137) сформировали пациентки с диффузными формами ДДМЖ, группу II (n = 105) — женщины с узловыми формами ДДМЖ; в группу контроля вошли здоровые женщины (n = 126). Выборка основывалась на результатах ультразвукового исследования и клинических анализов. В группе здоровых женщин показатели ПОЛ находились в референсных значениях. Средний возраст участниц составлял 36,29 ± 0,33 года (σ = 6,3). Терапию ДДМЖ проводили гомеопатическим препаратом Мастопол по 1 таблетке 3 раза в сутки сублингвально. Длительность терапии составила 8 недель. Изучаемые показатели исследовали до начала и спустя 4 недели после окончания лечения.

**Результаты.** Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о значительном повышении концентрации продуктов ПОЛ и снижении активности АОС у пациенток изучаемой когорты, более выраженных при узловых формах ДДМЖ. После курсовой терапии Мастополом достоверно уменьшились показатели ПОЛ и уровни метаболитов оксида азота, регрессировали светосуммы ХЛ плазмы крови, значительно возросла активность уровней КАТ и СОД.

**Заключение.** Курсовая терапия препаратом Мастопол способствует снижению показателей ПОЛ, концентрации свободных радикалов и росту уровней активности КАТ и СОД. Полученные данные расширяют перспективы использования в комплексной патогенетической терапии ДДМЖ растительных препаратов, содержащих биологически активные фенольные и алкалоидные соединения с антиоксидантным эффектом.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, Мастопол, доброкачественные дисплазии молочных желез.

## Oxidative Stress as One of The Causes of Benign Mammary Dysplasias and Potentials for Its Management

L. V. Pokul<sup>1, 2</sup>, N. A. Chugunova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>3</sup> Novorossiysk Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency

**Study Objective:** to access changes of the lipid peroxidation (LPO) parameters and nitric oxide derivatives, the intensity of chemiluminescence (CL) in patients with benign mammary dysplasias (BMD) who receive course treatment with Mastopol.

**Study Design:** prospective observational study.

**Materials and methods.** Serum concentrations of aryl hydroperoxides (AHP), malondialdehyde (MDA), the intensity of luminol-dependent CL, levels of peroxynitrite, nitroso glutathione and 3-nitrotyrosine, activities of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) were measured in patients with BMD and healthy subjects. The study patients were stratified according to the BMD variant: group I (n = 137) included patients with diffuse form of BMD, group II (n = 105) included patients with nodal growth form of BMD. The control group included healthy women (n = 126). The patients were enrolled according to the results of ultrasound and clinical examination. The healthy women (with no breast changes) had reference values of LPO parameters. The mean age was 36.29 ± 0.33 years (σ = 6.3). BMD was treated with homeopathic medicine Mastopol, 1 sublingual tablet 3 times a day. The duration of treatment was 8 weeks. The study parameters were estimated before treatment and in 4 weeks after the end of treatment.

**Study Results.** The study findings show a significant increase of LPO product concentrations and a decrease in antioxidant activity in the study cohort, which were more profound in patients with the nodal growth form. Course treatment with Mastopol led to significant decrease in LPO parameters and levels of nitric oxide metabolites, to regress in the light sum of CL in plasma, to a significant increase in CAT and SOD activity.

**Conclusion.** Course treatment with Mastopol was associated with significant decrease in LPO parameters, the concentration of free radicals, with an increase in CAT and SOD activity. These findings offer wider prospects for use of herbal products with biologically active phenol and alkaloid compounds with antioxidant effect in the complex pathogenetic treatment of BMD.

**Keywords:** oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant treatment, Mastopol, benign mammary dysplasias.

Покуль Лилиана Викторовна — д. м. н., онкогинеколог, акушер-гинеколог 1-го онкологического отделения ГБУЗ «КОД № 1» Минздрава Краснодарского края; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФGAOU ВО РУДН. 350000, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146. E-mail: liliana\_v\_p@mail.ru  
Чугунова Нина Александровна — главный врач ФГБУЗ НКЦ ФМБА России. 353901, г. Новороссийск, ул. Сакко и Ванцетти, д. 26. E-mail: nb@umedcentr.ru

В 1991 г. Хельмутом Зисом впервые было введено понятие «оксидативный стресс» (oxidative stress). Официальное определение вошло в словарь MeSH PubMed в 1995 г. Согласно PubMed, оксидативный стресс — это нарушение баланса про- и антиоксидантов в пользу первых, приводящее к деградации клетки. *In vivo* оксидативный стресс проявляется в накоплении поврежденных оснований ДНК, продуктов окисления белков и пероксидации липидов, а также в снижении уровня антиоксидантов [2]. С момента открытия оксидативного стресса интерес ученых привлекает роль продуктов окисления липидов и белков в генезе различных заболеваний, в том числе болезней молочных желез [15].

Современные тенденции в терапии доброкачественных дисплазий молочных желез (ДДМЖ) характеризуются стремлением к поиску новых возможностей высокоэффективного лекарственного воздействия, максимальному улучшению качества жизни женщин за счет уменьшения клинических проявлений болезни. У женщин, страдающих ДДМЖ, одними из препаратов выбора служат входящие в Государственный реестр лекарственных средств России лекарства, содержащие биологические активные растительные компоненты [16]. Возможность использования растительных гомеопатических препаратов диктуется наличием у них антипролиферативного, противовоспалительного, обезболивающего, спазмолитического, диуретического, седативного и других эффектов [3, 14]. При этом стоит отметить, что растительные компоненты, входящие в состав фито- и гомеопатических препаратов, обладают также антиоксидантными свойствами, необходимыми для восстановления клеток путем изменения апоптоза, рецессии канцерогенного влияния экзо- и эндогенных факторов на молочную железу.

Представления о молекулярных механизмах развития ДДМЖ в последнее время существенно дополнены данными исследований, посвященных оценке роли перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиокислительной активности (АОА) в генезе заболеваний женской репродуктивной системы и молочной железы. Определена, в частности, роль растительных веществ в патогенетически обоснованной коррекции ПОЛ. В работе Л. В. Сутуриной и Л. Н. Поповой (2012) дана оценка влияния витекса священного на процессы ПОЛ и показано увеличение общей антиокислительной активности на фоне терапии [15]. Однако исследований, посвященных изучению динамики показателей, характеризующих состояние оксидативного стресса у больных ДДМЖ на фоне приема алкалоидных соединений, входящих в состав гомеопатических препаратов, до настоящего времени нет.

Все вышеизложенное определило **цель исследования:** изучить динамику показателей ПОЛ и производных оксида азота, интенсивность хемилюминесценции (ХЛ) у пациенток с ДДМЖ на фоне курсовой терапии препаратом Мастопол.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное наблюдательное исследование были включены женщины, проживающие в Краснодарском крае и Республике Адыгея. Исследование проводили в 2014–2016 гг. *Основную группу I* сформировали из больных с диффузными формами ДДМЖ ( $n = 137$ ); *основную группу II* — из больных с диагнозом узловой формы ДДМЖ ( $n = 105$ ); в *группу III (контрольную)* были включены здоровые женщины ( $n = 126$ ). Выборка основывалась на результатах УЗИ и клинических исследований. В группе здоровых женщин показатели ПОЛ находились в референсных значе-

ний. Средний возраст участниц составлял  $36,29 \pm 0,33$  года ( $\sigma = 6,3$ ).

Пациенткам назначали гомеопатический препарат Мастопол в течение 8 недель по 1 таблетке 3 раза в день субингивально. Исследование проводили в динамике перед началом лечения и через 4 недели после его окончания. От всех женщин было получено информированное согласие, соответствующее этическим принципам, предъявляемым Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, основам законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ», приказу Минздрава России № 266 от 19.07.2003 и приказу Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.07.2006.

Критерии включения: репродуктивный возраст; наличие ДДМЖ.

Критерии исключения: постменопаузальный возраст; рак молочной железы; непереносимость компонентов, входящих в состав препарата Мастопол.

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Определение уровня МДА производили спектрофотометрически с использованием спектрофотометра Apel 330 PD (Япония) после экстракции бутанолом с помощью наборов «ТБК-Агат» («Биоконт», Россия), результаты выражали в мкмоль/л [13, 17]. Уровень АГП в условных единицах определяли с использованием смеси гептана и изопропана с добавлением соляной кислоты, образовавшийся гептановый слой измеряли спектрофотометрически при длине волны 233 нм. О состоянии свободнорадикальных процессов в плазме крови судили по интенсивности перекись-индуцированной люминолзависимой ХЛ и по содержанию метаболитов оксида азота — пероксинитрита, нитрозоглутатиона и 3-нитротирозина, — определенному спектрофотометрическими методами [11]. Состояние антиоксидантной системы (АОС) определяли по уровням активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ), которые оценивали спектрофотометрическими методами. Активность СОД рассчитывали по степени торможения реакции автоокисления кверцетина [17, 20], за ее условную единицу принимали количество фермента, необходимое для снижения скорости окисления кверцетина на 50%. Активность КАТ изучали по способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [6, 10], интенсивность окраски измеряли спектрофотометрически при длине волны 410 нм.

Математическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 6.0 и медико-биологической программы BiostatProfessional 5.25. Для параметров, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное квадратичное отклонение ( $\sigma$ ), а для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, — медиану ( $Me$ ) и ошибку средней (в скобках указаны значения процентелей  $Q_{25}-Q_{75}$ ). Для каждого наблюдаемого параметра условно были выделены два интервала — широкий ( $M \pm 2SD$ , 10–90%) и узкий ( $M \pm 2SD$ , 25–75%). Статистическую достоверность полученных данных при нормальном распределении определяли с применением  $t$ -критерия Стьюдента. При распределении признаков, не соответствующих нормальному, использовали  $U$ -критерий Манна — Уитни — Вилкоксона ( $Z$ -критерий стандартизованный). Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 5%.



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Показатели перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты при доброкачественной дисплазии молочных желез**

Основа энергообразования в организме человека — непрерывный процесс окислительных реакций, проходящих как без, так и с присоединением атомов (молекул) кислорода. В процессе данных реакций образуются промежуточные продукты: перекиси и эпоксиды, — что обуславливает название данных реакций — перекисное окисление. ПОЛ — непрерывный физиологический процесс, поддерживаемый на стационарном уровне благодаря сложной системе нейтрализации. Появление в клеточных мембранах высоких концентраций ПОЛ меняет их структуру, проницаемость и устойчивость липид-белковых комплексов, вызывает инактивацию ферментов, разрушение белков, а главное — изменение функциональной активности мембран [5]. Накопление продуктов перекисацции липидов и белков на фоне дисфункции АОС является важным патофизиологическим механизмом развития эндогенной интоксикации.

В ходе исследования у всех больных, как с диффузной, так и с узловой формой ДДМЖ, было обнаружено значительное превышение референтных значений содержания вторичного продукта ПОЛ — МДА и промежуточного продукта ПОЛ — АГП. МДА образуется в организме при деградации полиненасыщенных жиров активными формами кислорода, служит маркером ПОЛ и оксидативного стресса. Как видно из *таблицы 1*, содержание МДА в группах больных ДДМЖ, в сравнении с группой здоровых женщин, превышено: в 3,5 раза при диффузной форме ДДМЖ и в 4 раза при узловой форме ( $p < 0,0001$ ;  $U = 13,78$  и  $U = 12,94$  соответственно).

Установлено, что секреция промежуточного продукта ПОЛ АГП у больных ДДМЖ также отличается от таковой в группе здоровых женщин. В частности, при изучении секреции АГП в группе больных диффузной формой ДДМЖ выявлено увеличение показателя группы III (контроля) в 1,6 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,005$ ;  $U = 9,29$ ), а супероксидация липидов группы больных узловой формой ДДМЖ оказалась выше, чем в группе здоровых женщин, в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ;  $U = 11,65$ ). Таким образом, у больных ДДМЖ наблюдается интенсификация ПОЛ, что может быть свидетельством в пользу активного пролиферативного процесса в ткани молочной железы.

Свободнорадикальное окисление является одним из типов нормальных метаболических процессов. При этом повышение уровня свободных радикалов расценивается как патологический процесс. Свободные радикалы действуют как агрессивные окислители, в результате повреждаются

жизненно важные структуры организма [5]. В ходе исследования были выявлены значительные изменения интенсивности окислительных процессов в плазме крови больных ДДМЖ: показано повышение интенсивности ХЛ и производных оксида азота.

Особенностью свободнорадикальных процессов явилось статистически значимое повышение всех трех показателей в группах ДДМЖ в сравнении с группой здоровых женщин. Так, выявлены различия в секреции пероксинитрита между группой больных диффузной формой ДДМЖ и группой III ( $p < 0,0001$ ;  $U = 7,02$ ), а также между группой больных узловой формой ДДМЖ и группой III ( $p < 0,0001$ ;  $U = 7,8$ ). Достоверно различались показатели и при сравнении содержания 3-нитротирозина. В частности, концентрация данного метаболита оксида азота у участниц групп I и II оказалась значительно выше, чем в группе III (у здоровых женщин):  $p < 0,001$  при  $U = 5,9$  и  $p < 0,0001$  при  $U = 8,4$ . Определено достоверное превышение показателей нитрозоглутатиона в сравнении с группой III: в группе I  $p < 0,001$  ( $U = 8,9$ ); в группе II  $p < 0,001$  ( $U = 11,8$ ). При этом следует отметить, что различия были обнаружены и при сравнении показателей в группах больных диффузной и узловой формами ДДМЖ:  $p < 0,003$  при  $U = 8,9$ . По нашему мнению, это можно объяснить наличием у больных узловой формой ДДМЖ активного пролиферативного процесса в ткани молочной железы и, как следствие, повышением уровней свободных радикалов. Однако данные наблюдения требуют дальнейшего изучения.

В плазме крови больных ДДМЖ обеих групп отмечено достоверное увеличение светосумм ХЛ в сравнении с группой здоровых женщин. В частности, светосумма ХЛ группы I превышала показатель в группе III в 1,2 раза ( $p < 0,0001$ ;  $U = 12,4$ ), а светосумма ХЛ группы II — в 1,6 раза ( $p < 0,0001$ ;  $U = 12,7$ ). Однако различий между светосуммами ХЛ у больных групп с диффузной и узловой формами ДДМЖ отмечено не было.

Взаимодействие белков с активными формами кислорода и азота приводит к появлению новых функциональных групп в молекуле (карбонил, гидроксил, сульфоксид и др.), вызывает агрегацию или фрагментацию белков. Высокой реакционной способностью обладает пероксинитрит, образующийся в результате радикального нитроирования супероксида оксидом азота. Пероксинитрит, как и оксид азота, может реагировать с аминокислотами и металлсодержащими белками, вызывая их нитрование и окисление. Нитрование тирозина, приводит к появлению 3-нитротирозина в составе белка, что влечет за собой образование дитирозиновых поперечных сшивок, появление которых приводит к агрегации белков [1]. Полученные результаты демонстрируют

Таблица 1

**Содержание продуктов перекисного окисления липидов и производных оксида азота, интенсивность хемилюминесценции в плазме крови больных доброкачественной дисплазией молочных желез, Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )**

Группы	Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	Ацилгидроперекиси, усл. ед.	NO-производные, нмоль/мг белка			Светосумма хемилюминесценции имп./6 сек
			пероксинитрит	нитрозоглутатион	3-нитротирозин	
I (n = 137)	6,7 (5,6–7,8)*	0,87 (0,40–0,96)*	89,79 (84,34–94,34)*	27,89 (23,18–31,87)*	4,76 (4,39–4,98)*	3091 (3287–4562)*
II (n = 105)	7,7 (6,6–8,9)*	0,95 (0,56–1,01)*	91,21 (86,65–96,73)*	29,67 (27,89–31,80)*	4,89 (4,67–5,06)*	4001 (3528–4602)*
III (n = 126)	1,9 (1,1–2,5)	0,54 (0,20–0,68)	81,98 (77,25–87,98)	21,90 (20,61–23,19)	4,12 (3,90–4,75)	2507 (2145–2713)

Примечание. Отличия от группы III статистически значимы (уровень значимости от 95,0%).



снижение у женщин исследуемых групп функционирования АОС, активности которой недостаточно для эффективного удаления перекиси из среды. Несостоятельность АОС организма приводит к развитию окислительного стресса, возникающего при нарастающем поступлении и/или нарастающем образовании *in vivo* свободных радикалов и преобладании окислительных реакций над восстановительными.

Как видно из *таблицы 2*, активность СОД и КАТ у больных ДДМЖ ниже, чем в контрольной группе. В частности, концентрация СОД в группе III в сравнении с группами I и II выше при  $p < 0,001$  ( $t = 3,3$  в обоих случаях). Отмечены различия на высоком уровне значимости и при сравнении уровней КАТ: содержание КАТ у больных диффузной и узловой формами ДДМЖ ниже, чем у женщин группы контроля ( $p < 0,001$ ;  $t = 3,8$  и  $t = 3,3$  соответственно).

Полученные результаты позволили констатировать у обследованных больных ДДМЖ диффузной и узловой форм усиление процессов свободнорадикального окисления биомолекул, что косвенно свидетельствует об интенсивности пролиферативных процессов в ткани молочной железы.

### Динамика показателей на фоне применения препарата Мастопол

Лечение растительными компонентами известно давно. В рукописях Древней Руси, датируемых периодом правления Ярослава Мудрого, обнаружены данные о лечебных свойствах болиголова, белены, аконита. Первым исследователем, высказавшим мысль об извлечении действующих веществ из растений, был Парацельс. В современной цивилизации лекарственные травы и гомеопатические вещества широко применялись и применяются, в том числе в онкологической практике. Например, для терапии рака груди использовали дягиль лекарственный, ирис желтый и болиголов пятнистый [14].

Биологически активные растительные вещества — алкалоиды, флавоноиды, гликозиды, эфиры, дубильные вещества, горечи и др. — имеют многогранные фармакологические свойства. В частности, азотсодержащие органические соединения алкалоиды, образующиеся в растительных организмах, обладают сильным физиологическим действием и являются источником более 10,0% применяемых сегодня лекарственных средств. Алкалоиды уменьшают проницаемость капилляров, что приводит к торможению экссудативной фазы воспаления. Под их воздействием предотвращается патологически повышенный синтез свободных радикалов, цитотоксических окислительных агентов.

Флавоноиды (фенольные соединения) ингибируют активность ферментов, участвующих в процессах активации клет-

ки, а именно протеинкиназы С, тирозинкиназы, фосфолипазы А2, обладают выраженным антиоксидантным свойством [21].

В связи с вышеизложенным представляет интерес комплексный гомеопатический лекарственный препарат Мастопол, который содержит вещества, обладающие антипролиферативными, антиоксидантными, противовоспалительными и другими свойствами [9, 19].

Биологически активными составляющими препарата Мастопол являются:

1) болиголов пятнистый (*Conium maculatum*): алкалоиды — конииин, метилконииин, конгидрин, псевдоконгидрин, коницеин; липиды, содержащие глицериды петрозелиновой и петрозелидиновой кислот; эфирное масло; кофейная кислота; флавоноиды — кемпферол и кверцетин. Многокомпонентное сочетание биологически активных растительных веществ обуславливает мощные антипролиферативные, антиоксидантные свойства *Conium maculatum*;

2) туя западная (*Thuja occidentalis*): активные антибластомные ингредиенты класса трополонов, которые обладают цитостатическим действием, что делает перспективным применение *Thuja occidentalis* в онкологии [7, 8]. Листья и плоды туи западной являются источниками фенольных соединений и терпеноидов —  $\alpha$ -пинена,  $\alpha$ -кедролола,  $\Delta^3$ -карена, — проявляющих противовоспалительный, отхаркивающий, бактериостатический, бактерицидный, антисептический, дезинфицирующий эффекты [7];

3) гидрасти канадский (*Hydrastis canadensis*): изохинолиновые алкалоиды — берберин (обуславливающий желтую окраску), гидрастин и канадин, — а также микроэлементы, витамины С, В, А и Е, горечи, эфирные масла и др. В силу содержания высоких концентраций алкалоидов и эфирных масел *Hydrastis canadensis* обладает выраженным противовоспалительным действием;

4) *Calcium fluoratum* (сырье — плавиковый шпат, фтористое соединение кальция) укрепляет сосудистую стенку ткани молочной железы, способствует улучшению микроциркуляции крови [12].

В настоящее время не вызывает сомнений, что окислительный стресс вносит значительный вклад в развитие патологии сосудов, процессов старения клеток и играет определяющую роль в развитии деградации молекул ДНК, активации онкологических процессов [4, 5]. В условиях гипоксии и реоксигенации создается возможность развития свободнорадикальных процессов окисления при истощении резервов антиокислительной защиты клеток. Можно с большой долей уверенности предположить данные эффекты и в генезе заболеваний молочных желез доброкачественной природы. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что инициаторы окисления (свободные радикалы), имитирующие состояние липопротеидных мицелл при ДДМЖ, значительно ускоряют процессы активации ПОЛ и дезинтеграции мембранных структур клетки. В этих условиях эффективное воздействие на клетку могут оказать антиоксиданты.

Изучение перекисного и антиоксидантного статуса больных ДДМЖ в динамике на фоне лечения Мастополом показало, что его применение дает хороший антиоксидантный эффект, пролонгированный во времени (*табл. 3*). Концентрации МДА в группах I (диффузная форма ДДМЖ) и II (узловая форма ДДМЖ) снизились от исходных значений в 2,2 и 2,4 раза ( $p < 0,0001$ ;  $U = 12,3$  и  $U = 12,7$  соответственно), а АГП — в 1,9 и 2,0 раза ( $p < 0,0001$ ;  $U = 12,6$  и  $U = 12,8$  соответственно).

Таблица 2

### Показатели антиоксидантной защиты у больных доброкачественной дисплазией молочных желез ( $M \pm m$ )

Группы	Супероксид-дисмутаза, усл. ед./мл	Каталаза, мккат/л
I (n = 137)	9,7 ± 0,2 ( $\sigma = 1,9$ )*	9,7 ± 0,1 ( $\sigma = 1,6$ )*
II (n = 105)	10,0 ± 0,9 ( $\sigma = 8,9$ )*	9,1 ± 0,1 ( $\sigma = 1,2$ )*
III (n = 126)	12,8 ± 0,2 ( $\sigma = 2,0$ )	12,7 ± 0,3 ( $\sigma = 2,3$ )

\* Отличия от группы III статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Содержание продуктов перекисного окисления липидов и производных оксида азота, интенсивность хемилюминесценции в плазме крови больных доброкачественной дисплазией молочных желез после лечения, Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )

Группы	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Ацилгидроперекиси, усл. ед.	NO-производные, нмоль/мг белка			Светосумма хемилюминесценции имп./6 сек
			пероксинитрит	нитрозоглогутатион	3-нитротирозин	
I (n = 137)	3,1 (2,3–3,9)*	0,45 (0,30–0,67)*	81,89 (77,23–86,98)**	21,76 (20,19–23,14)**	4,32 (3,90–4,75)**	2367(2159-2619)*
II (n = 105)	3,2 (2,8–4,0)*	0,48 (0,32–0,67)*	84,25 (78,67–88,89)**	22,19 (20,98–23,45)**	4,34 (4,03–4,75)**	2514(2310-2715)**

Примечание. Отличия от исходных показателей статистически значимы: (\*) —  $p < 0,0001$ ; (\*\*) —  $p < 0,001$ .

Аналогичную динамику наблюдали и у концентрации оксида азота в плазме крови, причем эта закономерность сохранялась спустя 4 недели после окончания лечения. Определено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение уровней:

- пероксинитрита: при  $U = 7,2$  в группе I и  $U = 7,6$  в группе II;
- нитрозоглогутатиона: при  $U = 8,9$  в группе I и  $U = 7,6$  в группе II;
- 3-нитротирозина: при  $U = 5,5$  в группе I и  $U = 7,7$  в группе II.

Значительные изменения обнаружены в ходе оценки динамики интенсивности ХЛ. После курсовой терапии Мастополом у больных ДДМЖ обеих групп имел место регресс светосумм ХЛ плазмы крови: снижение достигнуто в группе I в 1,3 раза ( $p < 0,0001$ ;  $U = 13,1$ ), в группе II в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ;  $U = 9,9$ ).

Для защиты от развития окислительного стресса существует множество интегрированных систем, которые поглощают супероксиды и другие активные формы кислорода. К таким АОС организма можно отнести ферментные системы, витамины, флавоноиды и др. Одними из важных антиоксидантных ферментов являются СОД и КАТ. СОД катализирует превращение супероксида в слабоактивную перекись водорода ( $H_2O_2$ ). КАТ — гемсодержащий фермент, максимальное количество которого находится в эритроцитах, печени, почках, — как и другие составляющие АОС, обеспечивает комплексную радикальную защиту клетки от окислительного стресса [5, 18].

После курсового лечения Мастополом констатировали выраженный рост уровней КАТ и СОД. Средние значения КАТ составили в группе больных с диффузной формой

ДДМЖ  $13,47 \pm 0,2$  мккат/л ( $\sigma = 1,41$ ), с узловой формой —  $12,96 \pm 0,16$  мккат/л ( $\sigma = 1,6$ ), что достоверно отличалось от исходных данных (в обоих сравнениях  $p < 0,001$  при  $t = 3,3$ ). Концентрации СОД после лечения определены на уровне  $13,01 \pm 0,16$  усл. ед./мл ( $\sigma = 1,8$ ) в группе I и  $12,85 \pm 0,18$  усл. ед./мл ( $\sigma = 1,8$ ) в группе II. Динамика этого показателя также была статистически значимой:  $p < 0,001$  при  $t = 3,3$  в группе женщин с диффузной формой ДДМЖ и  $p < 0,001$  при  $t = 3,1$  — с узловой формой ДДМЖ.

Можно предположить, что биологические компоненты, входящие в состав препарата Мастопол, не только выступают в качестве противовоспалительных, антипролиферативных и антиоксидантных компонентов, но и являются активаторами процесса высвобождения эндогенных антиоксидантов из депо, запуская каскадный процесс антиокислительной активности и снижая уровень продуктов ПОЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что на фоне приема многокомпонентного гомеопатического препарата Мастопол наблюдается положительная динамика показателей, характеризующих перекисное окисление липидов (ПОЛ), что может быть обусловлено его антипролиферативным, антиоксидантным действием. Изменение спектра показателей ПОЛ на фоне приема Мастопола открывает новые возможности для комплексной консервативной терапии доброкачественных дисплазий молочных желез. Полученные данные служат отправной точкой для дальнейших исследований в области патогенетически обоснованной терапии нераковых заболеваний молочной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беда Н. В., Недоспасов А. А. Неорганические метаболиты оксида азота — участники NO-зависимых модификаций биооператоров // Биоорганическая химия. 2006. Т. 32. № 1. С. 3–26.
2. Владимиров Ю. А., Проскура Е. В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // Успехи биол. химии. 2009. Т. 49. С. 341–388.
3. Гольдберг Е. Д., Разина Т. Г., Зуева Е. П., Амосова Е. Н. и др. Растения в комплексной терапии опухолей. М.: изд-во РАМН, 2008. 232 с.
4. Горошинская И. А., Неродо Г. А., Сурикова Е. И., Качесова П. С. и др. Интенсивность хемилюминесценции, состояние антиоксидантной системы и окислительная модификация белков плазмы крови при развитии рецидива рака яичников // Сиб. онкол. журн. 2013. № 4 (58). С. 45–49.
5. Гусакова Д. А., Ефремов Е. А., Мельник Я. И., Симаков В. В. Роль окислительного стресса в патофизиологическом механизме эректильной дисфункции // Consilium Medicum. 2013. Т. 15. № 7. С. 28–32.
6. Козан И. Ю., Тарасова М. А., Мясникова М. О. Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь молочных желез (патогенез,

диагностика, лечение): учебно-методическое пособие / Под ред. Э. К. Айламазяна. СПб.: Издательство Н-Л, 2008. 52 с.

7. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–18.
8. Красных Е. А., Мозуль В. И., Доля В. С. Исследование химического состава туи западной // Запорожский мед. журн. 2012. № 3 (72). С. 83–86.
9. Лебеда А. Ф., Джуренко Н. И., Исайкина А. П., Собко В. Г. Лекарственные растения. М.: АСТ-Пресс Книга, 2006. 912 с.
10. Ледина А. В., Прилепская В. Н. Масталгия. Лечение экстрактом *Vitex agnus castus* // Доктор. Ру. 2012. № 1 (69). С. 13–19.
11. Лифшиц В. М., Сидельникова В. И. Медицинские лабораторные анализы: справочник, М.: Триад-Х, 2011. 184 с.
12. Лобышева И. И., Сереженков В. А., Ванин А. Ф. Взаимодействие динитрозильных тиолсодержащих комплексов железа с пероксинитритом и перекисью водорода *in vitro* // Биохимия. 1999. Т. 64. Вып. 2. С. 194–200.
13. Покуль Л. В. Природные и растительные биологические активные компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии // Вопр. гине-

- кологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 2. С. 16–21.
14. Рагино Ю. И., Душкин М. И. Простой метод исследования резистентности к окислению гепариносажденных *b*-липопротеинов сыворотки крови // *Клин. лаб. диагностика*. 1998. № 3. С. 6–9.
  15. Радзинский В. Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. М.: Эксмо, 2008. 320 с.
  16. Сутурина Л. В., Попова Л. Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании растительного препарата мастодинон // *Акушерство и гинекология*. 2012. № 8/1. С. 56–59.
  17. Харченко В. П., Рожкова Н. И. Маммология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 328 с.
  18. Хиггинс К. Расшифровка клинических лабораторных анализов / Под ред. В. Л. Эммануэля. Пер. Е. К. Вишневской, Н. Н. Поповой. 5-е изд. (эл.). М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 471 с.
  19. Agarwal A., Nandipati K. C., Sharma R. K., Zippe C. D. et al. Role of oxidative stress in the pathophysiological mechanism of erectile dysfunction // *J. Androl*. 2006. Vol. 27. N 3. P. 335–347.
  20. Chang L. C., Song L. L., Park E. J., Luyengi L. et al. Bioactive constituents of *Thuja occidentalis* // *J. Nat. Prod*. 2000. Vol. 63. N 9. P. 1235–1238.
  21. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Cesareo E., Brescia S. et al. Dysfunction of glutathione *S*-transferase leads to excess 4-hydroxy-2-nonenal and H(2)O(2) and impaired cytokine pattern in cultured keratinocytes and blood of vitiligo patients // *Antioxid. Redox Signal*. 2010. Vol. 13. N 5. P. 607–620.
  22. Shikov A. N., Pozharitskaya O. N., Makarov V. G., Wagner H. et al. Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications // *J. Ethnopharmacol*. 2014. Vol. 154. N 3. P. 481–536. ■

Библиографическая ссылка:

Покуль Л. В., Чугунова Н. А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции // *Доктор.Ру*. 2016. № 3 (120). С. 18–24.

# Менопаузальная гормональная терапия у женщин в перименопаузе с аномальными маточными кровотечениями

И. В. Кузнецова<sup>1, 2</sup>, И. В. Тихоновская<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт медицины труда, г. Москва

**Цель исследования:** определение эффективности и безопасности купирования симптомов климактерического синдрома препаратом менопаузальной гормональной терапии (МГТ), содержащим комбинацию 2 мг эстрадиола валерата и 0,15 мг левоноргестрела, у женщин в перименопаузе с аномальными маточными кровотечениями (АМК).

**Дизайн:** открытое проспективное неконтролируемое исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 53 женщины с жалобами на вазомоторные симптомы и АМК в период менопаузального перехода. Всем пациенткам определяли тяжесть климактерических симптомов с подсчетом модифицированного менопаузального индекса (ММИ), проводили ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием и морфологическим исследованием эндометрия. В качестве средства МГТ был выбран препарат, содержащий 2 мг эстрадиола валерата и 0,15 мг левоноргестрела.

**Результаты.** Эффект гормональной терапии оценивали через 6 месяцев лечения. Положительную реакцию наблюдали в отношении всех климактерических жалоб, среднее значение ММИ снизилось с  $22,2 \pm 2,53$  балла до  $9,5 \pm 0,59$  балла ( $p < 0,001$ ). На фоне лечения отмечена положительная динамика состояния эндометрия. Полипы и диффузная гиперплазия эндометрия до лечения были обнаружены у 34 (64,2%), а после лечения — у 3 (5,7%) пациенток ( $p < 0,01$ ). Преобладающим морфологическим заключением до лечения являлась простая гиперплазия эндометрия, после лечения — нормальная пролиферация. Простая гиперплазия рецидивировала у одной больной, имевшей тот же морфологический диагноз до назначения лечения, и была выявлена у 2 пациенток с диагностированной до начала лечения сложной гиперплазией эндометрия.

**Заключение.** Препарат МГТ, содержащий комбинацию левоноргестрела и эстрадиола валерата, эффективно купирует климактерические симптомы, хорошо контролирует менструальный цикл и безопасен для эндометрия.

**Ключевые слова:** менопаузальный переход, вазомоторные симптомы, аномальные маточные кровотечения, гиперплазия эндометрия, менопаузальная гормональная терапия.

## Menopausal Hormone Therapy for Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopause

I. V. Kuznetsova<sup>1, 2</sup>, I. V. Tikhonovskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>3</sup> Research Institute of Occupational Health, Moscow

**Study Objective:** To evaluate the efficacy and safety of using a medication, which is intended for menopausal hormone therapy (MHT) and contains 2 mg of estradiol valerate and 0.15 mg of levonorgestrel, to treat symptoms of menopausal syndrome in women with abnormal uterine bleeding (AUB) in perimenopause.

**Study Design:** This was an open-label, prospective, non-controlled study.

**Materials and Methods:** The study included 53 women who complained of vasomotor symptoms and AUB during the menopause transition. In all women, the severity of menopausal symptoms was assessed using the Kupperman Index (KI) (Uvarova modification). All participants underwent a pelvic ultrasound examination and hysteroscopy with dilation and curettage, followed by a morphological investigation of endometrial samples. A medication containing 2 mg of estradiol valerate and 0.15 mg of levonorgestrel was administered as an MHT drug.

**Study Results:** The effects of hormone therapy, assessed after 6 months of treatment, showed that all menopausal complaints had become less significant, and the mean score of the modified KI had gone down, from  $22.2 \pm 2.53$  to  $9.5 \pm 0.59$  ( $p < 0.001$ ). The study treatment was also associated with an improvement in the state of the endometrium. Endometrial polyps and diffuse endometrial hyperplasia were detected in 34 patients (64.2%) before treatment, and in 3 patients (5.7%) after treatment ( $p < 0.01$ ). Before treatment, the most common morphological diagnosis was simple hyperplasia of the endometrium; after treatment, morphology confirmed normal proliferation in most women. Simple hyperplasia recurred in one woman who had had the same morphological diagnosis before treatment. This was also observed in two patients who had had complex hyperplasia of the endometrium before treatment.

**Conclusion:** The MHT medication, containing a combination of levonorgestrel and estradiol valerate, is effective in treating menopausal symptoms, provides good control of the menstrual cycle, and is safe for the endometrium.

**Keywords:** menopause transition, vasomotor symptoms, abnormal uterine bleeding, endometrial hyperplasia, menopausal hormone therapy.

Период менопаузального перехода [4] сопровождается многочисленными изменениями физического и психического состояния женщины, часто болезненны-

ми. Одной из главных проблем менопаузального перехода и постменопаузы являются вазомоторные и психосоматические симптомы, значительно ухудшающие качество жизни.

**Кузнецова Ирина Всеволодовна** — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Научно-образовательного клинического центра женского здоровья Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

**Тихоновская Ирина Валентиновна** — акушер-гинеколог консультативно-поликлинического отделения клиники профессиональных болезней ФГБНУ «НИИ МТ». 105275, г. Москва, пр-т Буденного, д. 31. E-mail: irina.tikhonovskaya@matrixpharm.com



Вместе с тем одной из самых частых причин обращения к гинекологу пациенток в перименопаузе становятся аномальные маточные кровотечения (АМК), в этот период жизни не менее 50% женщин отмечают хотя бы один эпизод такого кровотечения [13].

По современной классификации причины АМК подразделяются на две группы: в первую входят структурные нарушения в матке, во вторую — причины, не связанные с ними [6]. Во второй группе одним из важнейших факторов нарушений менструальной функции в перименопаузе становится овуляторная и/или эндометриальная дисфункция. Поскольку гиполютеинизм и ановуляция на разных этапах закономерно сопровождают угасание функции яичников, нет ничего удивительного в возникновении рецидивов АМК дисфункционального происхождения. Считается, что именно маточные кровотечения дисфункционального генеза представляют собой наиболее частый вариант АМК в перименопаузе [1, 5].

Полный спектр факторов, вызывающих маточные кровотечения без структурных изменений, не определен, но, по-видимому, локальные гемостатические механизмы являются вторичными по отношению к отсутствию циклической продукции прогестерона, нарушению биосинтеза простагландинов и других субстанций, обеспечивающих контроль кровопотери [7]. Однако те же регуляторные расстройства повышают вероятность возникновения гиперпластических процессов эндометрия, причем его гиперплазия может развиваться при низких абсолютных показателях эстрадиола, поскольку ведущим фактором риска оказывается длительность «неприкрытых» эстрогенных воздействий. Следовательно, сочетание как АМК, так и гиперплазии эндометрия с симптоматикой климактерического синдрома вполне возможно.

Риск гиперпластических процессов и снижение качества жизни в связи с непредсказуемыми и часто обильными маточными кровотечениями обуславливают необходимость проведения противорецидивной терапии пациенткам с АМК в перименопаузе. Варианты такой терапии достаточно многообразны. Вместе с тем в возрасте 40 лет и старше у женщин закономерно появляются показания к менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Возможно ли лечение гормональными препаратами для достижения двух целей: терапии климактерических расстройств и надежного контроля цикла с минимизацией риска гиперплазии эндометрия?

**Цель настоящего исследования:** определение эффективности и безопасности купирования симптомов климактерического синдрома препаратом МГТ, содержащим комбинацию 2 мг эстрадиола валерата и 0,15 мг левоноргестрела, у женщин в перименопаузе с АМК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в 2008–2010 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова». Были обследованы 53 пациентки с климактерическим синдромом и АМК в перименопаузе. Возраст их варьировал от 43 лет до 51 года (в среднем —  $46,9 \pm 1,6$  года).

Критериями включения в исследование стали возраст старше 40 лет; наличие вазомоторных симптомов климактерического синдрома (приливы жара и ночная потливость); нарушения менструального цикла, соответствовавшие критериям АМК, не далее чем за 3 месяца до момента включения в исследование; уровень ФСГ, превышавший 20 мМЕ/мл; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: кровотечения после года менопаузы; АМК, обусловленные субмукозной миомой матки, аденомиозом, атипической гиперплазией и раком эндометрия; наличие интерстициальной или субсерозной миомы матки с размером доминирующего узла 4 см и более; противопоказания к проведению МГТ; текущее или недавнее (в пределах 3 месяцев до момента включения в исследование) применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов.

Степень тяжести климактерического синдрома (нейровегетативных, психоэмоциональных и метаболических нарушений) оценивали в баллах модифицированного менопаузального индекса (ММИ). Обследование пациенток включало общий осмотр с оценкой антропометрических данных, гинекологическое исследование. Применяли клинические методы: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением параметров жирового и углеводного обменов, цитологический скрининг. В качестве данных маммологического скрининга принимали результаты маммографии, проведенной в пределах года до включения в исследование.

УЗИ органов малого таза производили всем пациенткам в начале исследования, на фоне лечения в 1, 3, 6-м циклах за 3–5 дней до окончания приема препарата и на 5-й день от начала менструального или менструальноподобного кровотечения для оценки толщины и структуры эндометрия. Сканирование проводили при помощи приборов Logiq 500 PRO (General Electric, США) с использованием абдоминального и влагалищного конвексных датчиков с частотой 3,5 и 7,5 МГц соответственно. При УЗИ определяли три размера матки и яичников, размеры шейки матки, величину М-эха и его структуру.

Гистероскопию с применением гистероскопа фирмы Storz (Германия) и раздельное диагностическое выскабливание стенок полости и шейки матки с последующим морфологическим исследованием соскобов делали 49 пациенткам; у 4 участниц от внутриматочного вмешательства было решено воздержаться ввиду того, что они перенесли данную процедуру за 2–3 месяца до обращения и имели медицинскую документацию, свидетельствующую о нормальном морфологическом состоянии эндометрия (эндометрий фазы пролиферации).

В качестве средства МГТ был выбран препарат Климонорм в режиме 3-недельного приема с недельным перерывом с 5-го дня 1–3-го спонтанного менструального кровотечения после проведенного кюретажа. Климонорм является комбинированным двухфазным препаратом для МГТ и содержит 2 мг эстрадиола валерата в 21 таблетке курсового лечения и 0,15 мг левоноргестрела в последних 12 таблетках. Длительность наблюдения составила 24 недели, после чего препарат был отменен.

Эффективность терапии в отношении симптомов климактерического синдрома оценивали по динамике ММИ. Влияние лечения на состояние эндометрия определяли по результатам УЗИ, а также морфологического исследования биоптатов/соскобов эндометрия. Материал для морфологического исследования эндометрия получали на 4-й неделе в цикле после отмены лечения. Его брали с помощью вакуум-кюретажа аспирационной одноразовой кюреткой Pipelle de Cornier у 31 пациентки и с помощью кюретажа под контролем гистероскопии у 22 женщин с исходной гиперплазией эндометрия.

Статистическая обработка данных была выполнена на персональном компьютере с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных

программ Statistica for Windows v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Все полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), для качественных данных — частоты (%). Применяли параметрические методы (парный критерий Стьюдента); анализ количественных данных, изменяющихся в динамике, осуществляли с помощью критериев Фридмана и Вилкоксона. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность, а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$  (95%-й уровень значимости).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При опросе женщины предъявляли жалобы на приливы жара, число и интенсивность которых в большинстве наблюдений соответствовали легкой и средней степени климактерического синдрома (табл. 1). Среди других жалоб с разной частотой встречались ночная потливость, расстройства сна, мышечные и суставные боли, головная боль и головокружение, сердцебиение, эмоциональная лабильность, раздражительность, слабость, утомляемость, депрессия.

В анамнезе отмечали высокую частоту АМК в раннем и позднем репродуктивном возрасте: 29 (54,7%) пациенток перенесли хотя бы один эпизод кровотечения, не связанного с беременностью, в возрасте до 40 лет. В перименопаузе у 27 (50,9%) женщин наблюдался первый эпизод маточного кровотечения, у 26 (49,1%) нарушения цикла имели место в течение 3 месяцев и более. Аномальные маточные кровотечения были представлены необильными ациклическими кровотечениями у 27 (50,9%), обильными ациклическими кровотечениями — у 13 (24,5%), гиперполименореей — у 8 (15,1%), межменструальными кровотечениями — у 5 (9,5%) пациенток. Средняя продолжительность кровотечения у женщин с гиперполименореей составляла  $8,1 \pm 1,5$  дня.

Таблица 1

### Климактерические расстройства у обследованных пациенток до и после лечения (n = 53)

Жалобы	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Приливы жара легкой степени	29	54,7	5	9,5
Приливы жара средней степени	15	28,3	—	—
Приливы жара тяжелой степени	9	17,0	—	—
Ночная потливость	40	75,5	4	7,5
Расстройства сна	32	60,4	10	18,9
Мышечные и суставные боли	24	45,3	7	13,2
Головная боль и головокружение	5	9,5	3	5,7
Сердцебиение	3	5,7	—	—
Эмоциональная лабильность, раздражительность	28	52,8	6	11,3
Слабость, утомляемость, депрессия	31	58,5	3	5,7

По результатам УЗИ, увеличение М-эха от 10 мм и более на 5–7-й день менструального цикла было отмечено у 20 (37,7%) пациенток. Размеры М-эха от 6 до 9 мм с неоднородной структурой эндометрия диагностировали у 15 (28,3%) женщин, нормальный по структуре и толщине эндометрий (М-эхо до 5 мм) наблюдали у 7 (13,2%) участниц, а в 11 (20,8%) случаях на фоне тонкого (нормального) эндометрия при УЗИ визуализировали гиперэхогенные образования или локальные утолщения размерами от 9 до 18 мм, расцененные как полипы.

При анализе морфологических заключений эндометрий без признаков функциональной активности желез (гипопластичный) был выявлен у 3 (5,7%), эндометрий фазы пролиферации — у 16 (30,2%), полипы эндометрия (без аденоматоза) — у 12 (22,6%), простая гиперплазия эндометрия — у 20 (37,7%), сложная гиперплазия без атипии — у 2 (3,8%) пациенток. Подозрение на патологию эндометрия по данным УЗИ не подтвердилось у 12 (22,6%) женщин: у 10 из них основанием для подозрения на нее стал показатель М-эха 6 мм, у 2 — локальные утолщения эндометрия.

При сопоставлении характера нарушений менструального цикла, ультразвуковой картины и результатов гистологического исследования мы обнаружили, что гиперплазия эндометрия ассоциировалась с обильным (56,1%) или необильным (43,9%) ациклическим кровотечением, длительными нарушениями цикла в перименопаузе, эпизодами аномальных кровотечений в репродуктивном возрасте и величиной М-эха 7 мм и более. У всех участниц исследования с гиперплазией эндометрия климактерический синдром протекал в легкой форме. Полипы эндометрия встречались у пациенток с сохраненным ритмом менструаций и гиперполименореей или межменструальными кровяными выделениями, наличием полипов эндометрия в анамнезе (58,3%) и с данными УЗИ, свидетельствовавшими о локальном утолщении эндометрия (гиперэхогенном образовании) у 10 (83,3%) женщин и неоднородном диффузном утолщении М-эха до 9 мм в 2 (16,7%) случаях.

Эффект гормональной терапии оценивали через 6 месяцев лечения. Положительную реакцию наблюдали в отношении всех климактерических жалоб, особенно вазомоторных симптомов и психоэмоциональных нарушений (см. табл. 1). Среднее значение ММИ на фоне лечения снизилось от  $22,2 \pm 2,53$  балла до  $9,5 \pm 0,59$  балла ( $p < 0,001$ ).

В процессе лечения 47 (88,7%) женщин отмечали регулярные менструальноподобные кровотечения в перерыве между приемами препарата, у 6 (11,3%) кровотечения отмены начинались в последние 2 дня приема препарата, что не стало причиной для отказа от лечения. Субъективно уменьшение количества теряемой крови отметили 43 (81,1%) больные. Продолжительность менструальноподобного кровотечения уменьшилась до  $5,4 \pm 1,1$  дня после 6 месяцев терапии ( $p < 0,01$ ).

Для оценки динамики состояния эндометрия мы разделили участниц на четыре категории в зависимости от исходных данных УЗИ: 1 — величина М-эха 10 мм и более; 2 — М-эхо от 6 до 9 мм; 3 — М-эхо 5 мм и менее; 4 — локальные утолщения эндометрия размером 9–18 мм. Результаты трансвагинального эхографического сканирования эндометрия до и после лечения представлены в таблице 2.

При динамическом ультразвуковом сканировании мы не отметили отрицательной динамики показателя М-эха. Его величина до и после менструальноподобного кровотечения в заключительном цикле исследования была достоверно

меньше по сравнению с данными, полученными накануне выскабливания, у пациенток, М-эхо которых превышало 5 мм. У женщин с исходно тонким эндометрием величина М-эха не менялась на протяжении всего периода лечения. При индивидуальном анализе результатов УЗИ признаки гиперплазии эндометрия (неоднородная структура и/или М-эхо более 7 мм) были отмечены у 3 женщин, из них у двух до лечения была верифицирована сложная, у одной — простая гиперплазия эндометрия. При последующем морфологическом исследовании у этих 3 (5,7%) пациенток была подтверждена простая гиперплазия эндометрия.

Результаты морфологического исследования эндометрия до и после лечения представлены в *таблице 3*.

Таким образом, на фоне лечения менопаузальных расстройств препаратом, содержащим 2 мг эстрадиола валерата и 0,15 мг левоноргестрела, наблюдалась положительная динамика состояния эндометрия. В совокупности полипы и диффузная гиперплазия эндометрия до лечения были обнаружены у 34 (64,2%), а после лечения — у 3 (5,7%) пациенток ( $p < 0,01$ ). Преобладающим морфологическим заключением до лечения являлась простая гиперплазия эндометрия, после лечения — нормальная пролиферация. Прогрессирования патологического процесса не отмечено ни в одном случае. Простая гиперплазия рецидивировала у одной больной, имевшей тот же морфологический диагноз до назначения лечения, и была выявлена у 2 пациенток с диагностированной до начала лечения сложной гиперплазией эндометрия.

Таблица 2

**Эхографическая характеристика эндометрия обследованных пациенток до и после лечения, мм**

Категории пациенток	До лечения	После лечения	
		перед менструальноподобным кровотечением	после менструальноподобного кровотечения
1 (n = 20)	14,0 ± 2,1	9,7 ± 1,3*	6,2 ± 1,0*
2 (n = 15)	8,3 ± 0,8	6,6 ± 0,4*	5,8 ± 0,9*
3 (n = 7)	4,4 ± 1,1	4,1 ± 0,9	3,9 ± 0,9
4 (n = 11)	13,6 ± 2,0	6,9 ± 1,1*	4,4 ± 0,9*

\* Отличие от показателя до лечения статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**Результаты морфологического исследования эндометрия пациенток до и после лечения (n = 53)**

Состояние эндометрия	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Гипоплазия эндометрия	3	5,7	14	26,4
Пролиферация	16	30,2	19	35,9
Неполноценная секреция	—	—	17	32,0
Полипы эндометрия	12	22,6	—	—
Простая гиперплазия	20	37,7	3	5,7
Сложная гиперплазия	2	3,8	—	—

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Эстрогены используют для МГТ несколько десятилетий, и их положительное действие на симптомы климактерического синдрома доказано в многочисленных исследованиях [11]. Одним из неблагоприятных последствий длительного (10–15 лет) «неприкрытого» применения эстрогенов является повышение риска гиперплазии и рака эндометрия [12]. Основная стратегия защиты эндометрия — назначение прогестагенов в составе МГТ. Добавление прогестагенов существенно редуцирует или полностью нивелирует риск рака эндометрия у пациенток с интактной маткой, в результате риск этого заболевания у женщин, получавших комбинированную терапию эстрогенами и прогестагенами, оказывается сопоставимым или даже сниженным по сравнению с таковым у женщин, подобную терапию не получавших.

Но следует учитывать, что влияние циклических режимов МГТ на эндометрий далеко не однозначно и зависит от длительности применения, дозы и характеристик прогестина [12]. Применение современных эстроген-прогестагенных комбинаций с подобранными дозами и режимом компонентов является более предпочтительным, чем использование эстрогенного и прогестагенного компонентов в виде двух препаратов, требующее высокого уровня самоконтроля. Оптимальные эстроген-прогестагенные комбинации не только не повышают риск развития рака, но снижают его, как и риск гиперплазии эндометрия [9].

Как показало наше исследование, сочетание гиперпластического процесса и симптомов климактерического синдрома отнюдь не является невероятным. Основание для ожидания такого сочетания — новое понимание происхождения вазомоторных симптомов у женщин с сохраненной менструальной функцией и в перименопаузе, которое в качестве главной причины приливов жара полагает старение гипоталамуса и повышение порога его чувствительности к гормонам [2, 10]. В то же время овариальная эстрогенная секреция в первую фазу менопаузального перехода характеризуется перемежающимися эпизодами гиперэстрогении и гипозэстрогении, которые на фоне сниженной продукции прогестерона формируют симптомы АМК и климактерических расстройств [1].

Назначение циклической комбинированной МГТ с сильным прогестагенным компонентом в этой ситуации имеет очевидные преимущества, поскольку позволяет, с одной стороны, предотвратить рецидивы маточных кровотечений, а с другой стороны, уменьшить или полностью купировать проявления климактерического синдрома.

Естественно, что наличие гиперпластического процесса требует особой осторожности в проведении МГТ. Назначение препарата, содержащего комбинацию левоноргестрела и эстрадиола валерата, представляется целесообразным, поскольку левоноргестрел обладает высокой активностью в отношении эндометрия, и данный препарат обеспечивает надежную защиту эндометрия у большинства женщин.

Наши результаты свидетельствуют о безопасности 6-месячного приема препарата с точки зрения состояния слизистой тела матки. Безопасность применения этого средства МГТ демонстрируется и в других исследованиях, в том числе у женщин с подтвержденными гиперпластическими процессами эндометрия вплоть до сложной гиперплазии [3].

Целесообразность назначения комбинированного двухфазного препарата МГТ пациенткам с подтвержденной сложной гиперплазией является спорной; наши данные свидетельствуют о сохранении гиперплазии у таких женщин,

хотя положительная динамика наблюдалась и в отмеченных ситуациях. Несмотря на сохранение простой гиперплазии эндометрия у одной из обследованных больных, мы считаем возможным назначать данный препарат таким пациенткам, тем более что динамическое УЗИ позволяет с высокой точностью своевременно выявлять патологические изменения эндометрия.

Тем не менее чрезмерная продолжительность использования циклических режимов МГТ не приветствуется [12]. Данный вид гормональной терапии рекомендуется только на этапе менопаузального перехода, и по мере приближения к возрасту естественной менопаузы стоит подумать о переводе пациентки, входящей в группу риска развития рака эндометрия, на низкодозированный монофазный режим.

В зависимости от исходного состояния здоровья женщины возможно индивидуально выбирать другие способы коррекции менопаузальных симптомов и контроля менструальных кровотечений [1, 8]. Можно полагать, что у пациенток с гиперплазией эндометрия и легкими вазомоторными проявлениями более адекватным подходом будет назначение прогестагенов, а при необходимости предохранения от беременности — комбинированных гормональных контрацептивов. Эстроген-прогестагенная комбинация с левоноргестрелом в этом ряду будет иметь преимущества для жен-

щин с умеренными/тяжелыми вазомоторными симптомами в отсутствие гиперплазии эндометрия, но в индивидуальных случаях назначение такой терапии пациенткам с гиперплазией и легким течением климактерического синдрома не противопоказано.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение самочувствия, статистически значимая редукция частоты и выраженности вазомоторных и психосоматических симптомов климактерического синдрома являются ожидаемым и давно известным позитивным эффектом терапии препаратом, содержащим левоноргестрел и эстрадиола валерат, отмеченным многими авторами. Анамнестические данные о гиперплазии и полипах эндометрия не должны служить основанием для отказа от назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) женщинам, имеющим показания для этого вида терапии.

Лекарственное средство для МГТ необходимо выбирать с учетом прогестагенной активности в отношении эндометрия. Климонорм, в состав которого входит сильный прогестаген левоноргестрел, позволяет эффективно купировать симптомы климактерического синдрома, осуществлять профилактику аномальных маточных кровотечений, не оказывая негативного воздействия на состояние эндометрия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шестакова И. Г., Хамошина М. Б., Лебедева М. Г. Терапевтические возможности левоноргестрел-выделяющей внутриматочной системы у женщин в перименопаузе // Фарматека. 2015. № 3. С. 66–70.
2. Freedman R. R. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2014. Vol. 142. P. 115–120.
3. Georgiev D. B. Endometrial safety during administration of the combined estrogen-progestagen hormone replacement drug klimonorm in perimenopausal women // Drugs of Today. 2001. Vol. 37. Suppl. C. P. S31–35.
4. Harlow S. D., Gass M., Hall J. E., Lobo R. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // Menopause. 2012. Vol. 19. N 4. P. 387–395.
5. Jetley S., Rana S., Jairajpuri Z. S. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: a study of 219 cases // J. Midlife Health. 2013. Vol. 4. N 4. P. 216–220.
6. Munro M. G., Critchley H. O., Broder M. S., Fraser I. S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2011. Vol. 113. N 1. P. 3–13.
7. Munro M. G., The Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Acute Uterine Bleeding

*Unrelated To Pregnancy: A Southern California Permanente Medical Group Practice Guideline // Perm. J. 2013. Vol. 17. N 3. P. 43–56.*

8. Nicula R., Costin N. Management of endometrial modifications in perimenopausal women // Clujul. Med. 2015. Vol. 88. N 2. P. 101–110.
9. Peeyanjarasri K., Baber R. Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium, and the cardiovascular system: a review of randomized clinical trials // Climacteric. 2005. Vol. 8. N 1. P. 13–23.
10. Skurnick J. H., Weiss G., Goldsmith L. T., Santoro N. et al. Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal women with anovulatory cycles: relationship with vasomotor symptoms // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. N 4. P. 1127–1134.
11. Sood R., Faubion S. S., Kuhle C. L., Thielen J. M. et al. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach // Int. J. Womens Health. 2014. Vol. 6. P. 47–57.
12. Trabert B., Wentzensen N., Yang H. P., Sherman M. E. et al. Is estrogen plus progestin menopausal hormone therapy safe with respect to endometrial cancer risk? // Int. J. Cancer. 2013. Vol. 132. N 2. P. 417–426.
13. Van Voorhis B. J., Santoro N., Harlow S., Crawford S. L. et al. the relationship of bleeding patterns to daily reproductive hormones in women approaching menopause // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 112. N 1. P. 101–108. ■

Библиографическая ссылка:

Кузнецова И. В., Тихоновская И. В. Менопаузальная гормональная терапия у женщин в перименопаузе с аномальными маточными кровотечениями // Доктор.Ру. 2016. № 3 (120). С. 25–29.



# Коррекция симптомов вагинальной атрофии при терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона

Т. А. Обоскалова<sup>1, 2</sup>, И. В. Лаврентьева<sup>1</sup>, О. В. Прохорова<sup>1, 3</sup>, А. В. Воронцова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург

<sup>3</sup> Детская городская больница № 10. Городской перинатальный центр, г. Екатеринбург

**Цель исследования:** улучшение исходов лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) и повышение качества жизни пациенток за счет местной коррекции симптомов вагинальной атрофии.

**Дизайн:** открытое проспективное неконтролируемое исследование.

**Материалы и методы:** У 30 женщин с симптомами вагинальной атрофии, получающих терапию а-ГнРГ, оценивали жалобы по визуальной аналоговой шкале, подсчитывали индекс вагинального здоровья (ИВЗ), измеряли кислотность вагинальной среды и количество *Lactobacillus casei rhamnosus* Döderlein до лечения, в процессе и после окончания терапии препаратом, содержащим 0,2 мг эстриола, 2,0 мг прогестерона и 341 мг *L. casei rhamnosus* Döderlein (Триожиналь).

**Результаты.** Через 8 недель лечения у всех пациенток количество *L. casei rhamnosus* Döderlein вернулось к норме, уровень pH снизился с  $6,02 \pm 0,1$  до  $4,10 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ), ИВЗ вырос с  $2,1 \pm 0,2$  балла до  $4,3 \pm 0,1$  балла ( $p < 0,05$ ). По клиническим показателям и субъективным оценкам исчезли сухость, жжение, зуд влагалища, значительно снизилась интенсивность диспареунии. За время исследования нежелательных явлений зарегистрировано не было.

**Заключение.** Применение препарата Триожиналь способствует устранению клинических проявлений вагинальной атрофии и улучшает качество жизни женщин, получающих лечение а-ГнРГ.

**Ключевые слова:** агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, вагинальная атрофия, эстриол, Триожиналь.

## Managing Symptoms of Vaginal Atrophy during Treatment with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists

T. A. Oboskalova<sup>1, 2</sup>, I. V. Lavrentieva<sup>1</sup>, O. V. Prokhorova<sup>1, 3</sup>, A. V. Vorontsova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg

<sup>3</sup> Pediatric City Hospital No. 10; City Perinatal Center, Ekaterinburg

**Study Objective:** To improve the outcome of treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a) and to improve patients' quality of life by using local therapies to relieve symptoms of vaginal atrophy.

**Study Design:** This was an open-label, prospective, non-controlled study.

**Materials and Methods:** In 30 women who had symptoms of vaginal atrophy and used GnRH-a, complaints were assessed, using a visual analogue scale; a vaginal health index (VHI) score was calculated; vaginal pH was measured; and the number of *Lactobacillus casei* var. *Rhamnosus* Döderlein was determined before, during, and after treatment with (a medication containing 0.2 mg of estriol, 2.0 mg of progesterone, and 341 mg of *L. casei* var. *Rhamnosus* Döderlein (Trioginal).

**Study Results:** After 8 weeks of treatment, all women saw the number of *Lactobacillus casei* var. *Rhamnosus* Döderlein return to normal, vaginal pH drop from  $6.02 \pm 0.1$  to  $4.10 \pm 0.1$  ( $p < 0.05$ ), and VHI score increase from  $2.1 \pm 0.2$  to  $4.3 \pm 0.1$  ( $p < 0.05$ ). Clinical parameters and subjective assessments showed that vaginal dryness, burning, and itching had disappeared, and the intensity of dyspareunia had significantly lessened. No adverse events were reported during this study.

**Conclusion:** Trioginal helps eliminate the clinical manifestations of vaginal atrophy and improve the quality of life of women using GnRH-a.

**Keywords:** gonadotropin-releasing hormone agonists, vaginal atrophy, estriol, Trioginal.

Терапия пролиферативных гинекологических заболеваний агонистами ГнРГ (а-ГнРГ) широко распространена в амбулаторной практике. В то же время наблюдается целый ряд побочных эффектов, связанных с приемом а-ГнРГ и вызываемой ими гипозэстрогенией, а именно вазомоторные симптомы (приливы жара, нарушения сна), головная боль, снижение либидо, маточные кровотечения, депрессия, артралгии, миалгии, раздражительность, усталость [1, 2]. Проявлениями гипозэстрогенного состояния,

развивающегося на фоне терапии а-ГнРГ, являются в том числе симптомы вагинальной атрофии. Клинические проявления последней, такие как сухость и зуд во влагалище, рецидивирующие выделения, диспареуния, контактные кровянистые выделения, требуют длительной медикаментозной терапии и снижают качество жизни пациенток [1–3, 8]. В некоторых случаях выделения имеют неприятный запах, что связано с нарушением биоценоза влагалища [4–6]. Наличие этих симптомов может ограничивать необходимую

**Воронцова Анна Валерьевна** — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России; врач акушер-гинеколог МАУЗ «ГКБ № 40». 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: redaktor@rusmg.ru

**Лаврентьева Инна Вадимовна** — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: lavr6607@bk.ru

**Обоскалова Татьяна Анатольевна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России; врач акушер-гинеколог МАУЗ «ГКБ № 40». 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru

**Прохорова Ольга Валентиновна** — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России; врач акушер-гинеколог МБУ «ДГБ № 10. ГПЦ». 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: prokhorova-ov@yandex.ru

для достижения клинического эффекта длительность терапии а-ГнРГ.

Большинство подобных побочных действий может смягчать применение препаратов «возвратной» терапии, или «терапии прикрытия» (add-back-терапии). Известно, что локальное воздействие эстриолсодержащими лекарственными средствами достаточно быстро улучшает индекс созревания и толщину слизистой оболочки влагалища, снижает его pH и устраняет симптомы вагинальной атрофии [1, 7]. Один из таких препаратов — вагинальные капсулы Триожиналь (Besins Healthcare SA, Франция); в состав одной капсулы входят 0,2 мг эстриола, 2,0 мг прогестерона и 341 мг *Lactobacillus casei rhamnosus* Döderlein, соответствующие  $1 \times 10^8$  —  $2 \times 10^9$  КОЕ жизнеспособных лактобактерий.

**Целью** данного открытого проспективного неконтролируемого исследования явилось улучшение исходов лечения а-ГнРГ и улучшение качества жизни женщин за счет местной коррекции симптомов вагинальной атрофии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2015 г. на базе поликлинических отделений МАУЗ «Городская клиническая больница № 40» и МБУ «Детская городская больница № 10. Городской перинатальный центр» г. Екатеринбурга. Группу исследования составили 30 пациенток репродуктивного возраста (средний возраст —  $37,4 \pm 2,6$  года), получающих терапию препаратами с антигонадотропным действием — а-ГнРГ. Показаниями для назначения а-ГнРГ служили подготовка к операции миомэктомии и противорецидивное лечение у пациенток, оперированных по поводу ретроцервикального инфилтративного эндометриоза.

Критериями включения в исследование стали терапия а-ГнРГ не менее 1 месяца и планируемая ее длительность не менее 3 месяцев; наличие симптомов вагинального дискомфорта (зуда, жжения, сухости, диспареунии); добровольное информированное согласие. Критерии исключения: воспалительные заболевания вульвы и влагалища; применение других препаратов группы эстрогенов и/или зубиотиков; отказ от участия в исследовании.

Для оценки степени атрофических изменений наружных половых органов использовали индекс вагинального здоровья (ИВЗ), измеряемый в баллах от 1 (гипоэстрогения) до 5 (нормоэстрогения), включающий в себя показатели эластичности и целостности тканей, трансудации, влажности и pH-метрии. Состояние влагалищного биоценоза оценивали методом ПЦР в реальном времени (диагностический набор «Фемофлор-8», НПФ «ДНК-Технология», Россия), позволяющим количественно определить состав микрофлоры влагалища: *Lactobacillus* spp., *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Mycoplasma hominis/M. genitalium*, *Candida* spp. Кислотность вагинальной среды измеряли с помощью тест-полосок «Кольпо-тест pH» («Биосенсор АН», Россия).

Динамику выраженности симптомов вагинальной атрофии (зуда, жжения, выделений из влагалища, диспареунии) оценивали по ВАШ (Е. С. Huskisson, 1974) в начале исследования (визит 1), через 3 недели (визит 2) и через 8 недель после начала терапии (визит 3). Проводили также оценку вагинального мазка и сбор субъективных жалоб.

Общая продолжительность наблюдения пациенток исследуемой группы составила 8 недель. Терапию Триожиналем начинали через месяц от начала лечения а-ГнРГ по 1 капсуле интравагинально 2 раза в день в течение 14 дней, затем по

одной капсуле 1 раз в день в течение 7 дней. Через 3 недели лечения определяли динамику показателей (визит 2) и продолжали поддерживающую терапию по 1 капсуле 2 раза в неделю еще 5 недель (визит 3).

Статистическую обработку проводили в программе Microsoft Excel. Достоверность различий определяли с помощью критерия Манна — Уитни, результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства обследованных пациенток были выявлены экстрагенитальные заболевания: сердечно-сосудистой системы (АГ, варикозная болезнь) — у 9 (30,0%); ЖКТ (хронические холецистит, панкреатит, неактивный гепатит С) — у 17 (56,7%); эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит) — у 3 (10,0%) женщин в стадии субклинического гипотиреоза, у 4 (13,3%) — в стадии эутиреоза. Гинекологический анамнез был отягощен бесплодием у 6 (20,0%), хроническим сальпингоофоритом у 18 (60,0%), синдромом поликистозных яичников у 3 (10,0%) обследованных. Среднее количество беременностей в группе составило  $2,1 \pm 1,6$ , родов —  $1,1 \pm 0,9$ , аборт —  $0,9 \pm 0,8$ , выкидышей —  $0,2 \pm 0,4$ .

При оценке гинекологического статуса у 20 (66,7%) женщин диагностировали миому матки, у 8 (26,7%) — простую железистую гиперплазию эндометрия, у 18 (60,0%) — аденомиоз, у 11 (36,7%) — ретроцервикальный эндометриоз, по поводу которого было проведено оперативное лечение. Сочетание двух из вышеперечисленных заболеваний имели 19 (63,3%) женщин и трех — 7 (23,3%).

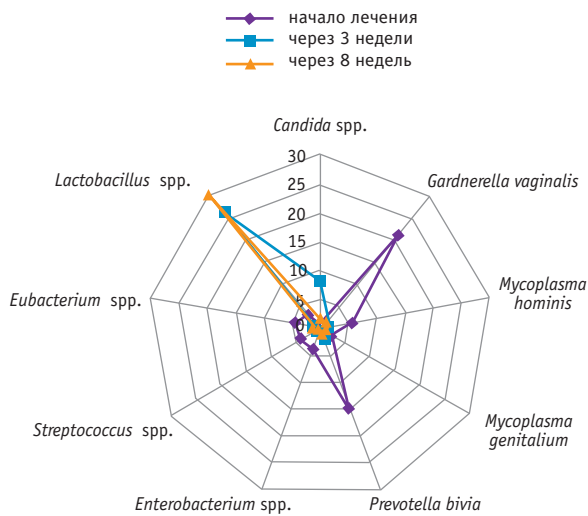
Терапию а-ГнРГ в подавляющем большинстве случаев назначали на 3 месяца (в 25 (83,3%) наблюдениях) и только 5 (16,7%) участницам — на 6 месяцев. Последний вариант был выбран для женщин, перенесших повторную операцию по поводу распространенного рецидивирующего ретроцервикального эндометриоза.

До начала терапии все пациентки имели клинические проявления гипоэстрогении, вызванные применением а-ГнРГ. Превалировали жалобы на сухость влагалища, появление выделений с запахом, диспареунию — 27 (90,0%), и только 3 (10,0%) участницы отмечали сильную сухость слизистых влагалища как единственный симптом. ИВЗ составил  $2,1 \pm 0,2$  балла, уровень pH —  $6,02 \pm 0,1$ , что соответствует состоянию выраженной гипоэстрогении. При исследовании вагинального мазка у 21 (70,0%) женщины была найдена кокковая флора, у 9 (30,0%) — смешанная, количество лейкоцитов соответствовало норме. Видовой состав вагинального секрета обследованных пациенток в динамике на фоне лечения представлен на рисунке 1.

В начале терапии Триожиналем только у 3 (10,0%) женщин выявляли лактофлору, у остальных 27 (90,0%) присутствовали одновременно два или три представителя условно-патогенной флоры в различном сочетании, ассоциированные с формированием бактериального вагиноза. Через 3 недели лечения Триожиналем лактофлора восстановилась у 26 (86,7%) женщин, при этом у 8 (30,8%) из них были выявлены *Candida* spp. при отсутствии клиники кандидоза, что, вероятно, связано с понижением кислотности влагалищной среды. К 8-й неделе лечения лактофлора восстановилась у всех пациенток и только у 4 (13,3%) при проведении теста обнаруживались представители условно-патогенной флоры. Динамика изменений ИВЗ и уровня pH влагалищной среды отражена на рисунках 2 и 3.

Быстрая нормализация ИВЗ, уровня pH и продолжительная их стабилизация, несмотря на продолжающуюся терапию

Рис. 1. Динамика показателей микробиологического исследования вагинального секрета (диагностический набор «Фемофлор-8») на фоне лечения, число женщин



а-ГНРГ, указывают на достаточную эффективность Триожиналя даже в режиме поддерживающей терапии. Все женщины продолжили поддерживающее лечение по предложенной схеме, посчитав применение Триожиналя удобным и эффективным. Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

При оценке с помощью ВАШ такого симптома, как сухость влагалища, достоверной разницы в ощущениях пациенток между визитами 1 и 2 не было — 3,1 балла vs 1,2 балла соответственно ( $p = 0,87$ ), тогда как через 8 недель от начала терапии этот симптом был практически устранен ( $p = 0,002$ ). Интенсивность жжения во влагалище на старте исследования пациентки оценивали по ВАШ на 2,8 балла, уже через 3 недели применения препарата Триожиналь этот симптом также был практически купирован ( $p = 0,005$ ). До начала терапии свое беспокойство по поводу зуда наружных половых органов пациентки оценили по ВАШ в среднем на 2,5 балла. Во время визита 2 данный симптом они оценили в среднем уже лишь на 0,3 балла ( $p = 0,009$ ), в ходе дальнейшего лечения эти ощущения остались неизменными.

Степень выраженности диспареунии как одного из симптомов индуцированной вагинальной атрофии у пациенток исследуемой группы в среднем составила 2,8 балла. Трехнедельное местное использование эстриолсодержащего

### ЛИТЕРАТУРА

1. Рогожина И. Е., Нейфельд И. В., Столярова У. В. Коррекция нарушения вагинального микробиоценоза у женщин в перименопаузе // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014. № 5. С. 87–92.
2. Серов В. Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. № 1. С. 21–35.
3. Ховрина Е. А., Кирпиков А. С., Кузнецова И. В. Терапия прикрытия в лечении эндометриоза агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона // Акушерство и гинекология. 2011. № 4. С. 62–68.
4. Di Vasta A. D., Laufer M. R. The use of gonadotropin releasing hormone analogues in adolescent and young patients with

Библиографическая ссылка:

Обоскалова Т. А., Лаврентьева И. В., Прохорова О. В., Воронцова А. В. Коррекция симптомов вагинальной атрофии при терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона // Доктор.Ру. 2016. № 3 (120). С. 30–33.

Рис. 2. Динамика изменений индекса вагинального здоровья, баллы.

\* Отличие от исходного показателя статистически значимо ( $p < 0,05$ )

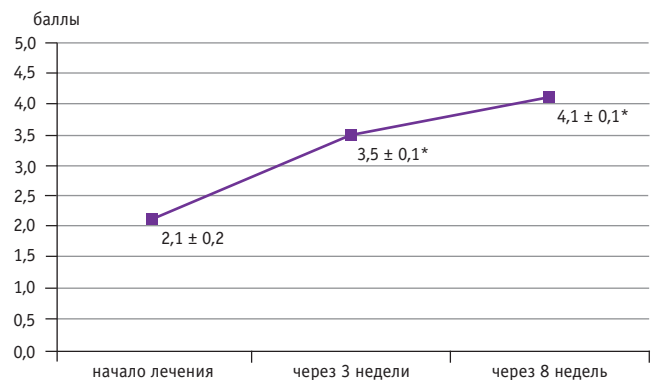
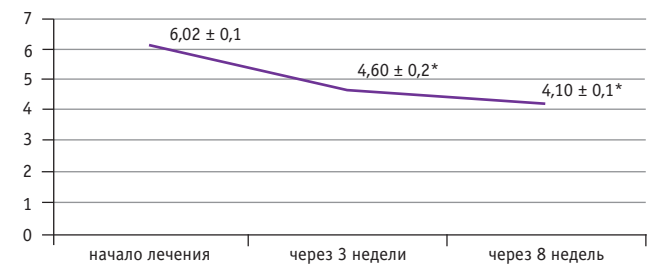


Рис. 3. Динамика изменений рН влагалищного секрета на фоне лечения.

\* Отличие от исходного показателя статистически значимо ( $p < 0,05$ )



препарата привело к достоверному снижению чувства дискомфорта при половых контактах (2,8 балла vs 1,0 балла,  $p = 0,008$ ). К моменту завершения терапии Триожиналем диспареуния была практически купирована (0,1 балла,  $p = 0,01$ ). Неприятный запах до начала исследования незначительно беспокоил пациенток (0,3 балла по ВАШ), через 3 и 8 недель наблюдения этот симптом был нивелирован.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата Триожиналь способствует устранению клинических проявлений вагинальной атрофии и тем самым улучшает качество жизни женщин, получающих лечение агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

endometriosis // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 25. N 4. P. 287–292.

5. Holoch K. J., Lessey B. A. Endometriosis and infertility // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 53. N 2. P. 429–438.

6. Moroni R. M., Martins W. P., Ferriani R. A., Vieira C. S. et al. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 3. CD010854.

7. Parks D. M., Levine J. Helping women understand treatment options for vulvar and vaginal atrophy // *Nurs. Womens Health.* 2015. Vol. 19. N 4. P. 298–312.

8. Surrey E. S., Hornstein M. D. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up // *Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 99. N 5. Pt. 1. P. 709–719. ■

# Современные представления о спаечном процессе

С. О. Дубровина

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, г. Ростов-на-Дону

**Цель обзора:** рассмотрение наиболее дискуссионных вопросов патогенеза, методов профилактики и терапии спаечной болезни органов малого таза.

**Основные положения.** Послеоперационные спайки — серьезное осложнение в абдоминальной хирургии. Большинство стратегий предупреждения спаек в оперативной гинекологии сфокусированы на оптимизации использования хирургической техники противоспаечных барьеров. Хирургическая техника, минимизирующая перитонеальную травму, уменьшает, но не предотвращает формирование послеоперационных спаек. Различные местные и системные лекарства могут снизить интенсивность локального воспалительного ответа, подавить коагуляционный каскад и способствовать фибринолизу. Существует ограниченное количество рандомизированных клинических испытаний, подтверждающих эффективность большинства этих агентов для профилактики интраперитонеальных адгезий после гинекологических операций.

**Заключение.** Ставить точку в поиске эффективных противоспаечных барьеров преждевременно, и будущие исследования в этой области оправданы. Однако в ряде работ доказана эффективность препаратов на основе гиалуроновой кислоты.

**Ключевые слова:** спайки, патогенез, барьеры, гинекология, лапароскопия, профилактика.

## Current Insights into Problem of Adhesions

S. O. Dubrovina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Rostov Research Institute for Obstetrics and Pediatrics, Rostov-on-Don

**Objective of the Review:** To outline the most controversial aspects of the pathogenesis of pelvic adhesions and methods of their prevention and treatment.

**Key Points:** Postoperative adhesions are a serious complication in patients undergoing abdominal surgery. Most strategies to prevent adhesions in operative gynecology focus on improving surgical techniques that use anti-adhesion barriers. The latter can be either pharmacological anti-adhesion agents or physical barriers. Surgical techniques that minimize peritoneal trauma help reduce but not prevent postoperative adhesions. Various topical and systemic medications can reduce the intensity of local inflammatory response, inhibit the coagulation cascade, and facilitate fibrinolysis. Few randomized clinical studies have confirmed the efficacy of most of these agents in preventing the formation of intraperitoneal adhesions after gynecological surgeries.

**Conclusion:** The search for effective anti-adhesion barriers is far from being completed; thus future studies in this field are considered justified. However, some publications have confirmed the efficacy of hyaluronic acid preparations.

**Keywords:** adhesions, pathogenesis, barriers, gynecology, laparoscopy, prevention.

Послеоперационные спайки — серьезное осложнение в абдоминальной хирургии. Они описываются как патологические фиброзные соединения, развивающиеся между тканями и органами вследствие воспалительного процесса и эндометриоза, но чаще в результате хирургической травмы — разреза, каутеризации и наложения швов. Послеоперационные адгезии формируются почти у 100% пациентов после хирургических вмешательств, выполненных открытым доступом в нижних отделах брюшной полости [19]. Другие этиологические факторы адгезий связаны с абсцессами, перитонитом вследствие перфоративного аппендицита и канцероматозом [40]. При проведении оперативных вмешательств органы брюшной полости подвергаются разнообразным повреждающим воздействиям, вызывающим деструктивные изменения с последующей воспалительной реакцией брюшины и тканей оперированного органа. Несмотря на прогресс медицины, предотвращение спаек остается по существу нерешенной проблемой, и у пациентов, подвергающихся абдоминальным операциям, всегда есть риск развития спаечного процесса. Однако каким образом хирургическое вмешательство, выполняемое в брюшной полости, приводит в действие воспалительный ответ, ведущий к возникновению спаечного процесса, до сих пор до конца не понятно [42].

С вероятностью 55–100% во время всех абдоминальных операций спайки могут увеличивать риск обструкции кишечника, хронических тазовых болей и бесплодия [47],

они снижают качество жизни [31], часто приводят к повторной госпитализации и более сложному хирургическому вмешательству [23]. Спайки идентифицированы как первая причина хронических тазовых болей у 25% женщин, а также у 20–30% пациентов с нарушением фертильности [41].

**Цель обзора:** рассмотрение наиболее дискуссионных вопросов патогенеза, методов профилактики и терапии спаечной болезни органов малого таза.

### ПАТОГЕНЕЗ

Гипоксия в результате хирургического вмешательства играет важнейшую роль в развитии послеоперационных спаек [42]. В рамках классических представлений, обоснованных Н. Ellis (1963), А. С. Гервином и соавт. (1973) и Р. Ф. Бакманном и соавт. (1976), пусковым моментом при образовании послеоперационных спаек является повреждение (механическое, термическое, химическое и др.) брюшины, которое приводит к ишемии, способствующей снижению местной фибринолитической активности ткани с последующей воспалительной реакцией, регулируемой кининами, комплементом, простагландинами и системой свертывания крови с участием иммунокомпетентных клеток. При этом происходят выпотевание серозно-геморрагического экссудата через поврежденную поверхность брюшины, коагуляция белковых компонентов и образование фибриновых сращений между органами брюшной полости. Если фибринолитическая активность брюшины

Дубровина Светлана Олеговна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России; профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «РГМУ» Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. E-mail: s.dubrovina@gmail.com.



сохранена, то в течение 24–72 часов после операции осуществляют лизис фибриновых сращений и нормальное заживление брюшины. При снижении фибринолитической активности брюшины фибриновые сращения между органами брюшной полости персистируют и за счет накопления в них фибробластов и прорастания капилляров переходят в фиброзные соединительнотканые спайки [18]. В процессе нормального заживления фибриновые сращения инфильтрируются моноцитами, гистиоцитами, полиморфно-ядерными клетками и плазмочитами до того момента, когда они будут лизированы фибринолитической системой. Необходимым условием лизиса является пролиферация фибробластов в области перитонеального дефекта, и только в этом случае процесс эпителизации завершается без формирования спаек [16].

Как было доказано, при гипоксии во время карбоксиперитонеума большая клетка мезотелия сокращается, а непрерывный слой клеток превращается в группу отдельно лежащих, между которыми имеются участки базальной мембраны [35]. Повреждение брюшины (разрез, механическое или термическое повреждение), вызванное инфекцией, радиацией, ишемией, обезвоживанием, скарификацией, приводит к воспалительной реакции с повышением концентрации всех компонентов перитонеальной жидкости, таких как протеины и клетки, детерминирующие формирование фибриноидного экссудата и фибрина [33]. Интересно, что брюшина не имеет собственных сосудов, и ее кровоснабжение осуществляется за счет того органа, который она покрывает. Универсальной физиологической реакцией брюшины на повреждение или дистрофию является процесс образования спаек. При этом развивающаяся гипоксия стимулирует фибробласты, которые начинают синтезировать коллаген [1].

В 1986 г. М. Гринберг и Н. Лоэрсон выделили следующие интраоперационные факторы, способствующие образованию послеоперационных спаек: ишемия, высыхание поверхности брюшины, наложение швов, кетгутовые или хромированные швы, натяжение брюшины, сгустки крови, оставшиеся в брюшной полости, продолжительная операция, использование грубых инструментов при операциях на придатках матки. При этом остается неясным, что является главным, а что второстепенным.

Брюшина имеет свои особенности заживления, отличные от таковых других эпителиальных тканей. Заживление брюшины — процесс метаплазии подлежащей мезенхимы, который происходит частично благодаря миграции эпителиальных клеток из свободной жидкости брюшной полости, а пролиферация эпителиальных клеток из краев дефекта принимает в нем минимальное участие. Требуемое для заживления брюшины время не зависит от размеров дефекта в отличие от других тканей, например кожи. В первые 3 дня после оперативного вмешательства нет различий в скорости процессов заживления брюшины и формирования спаек [37].

Процесс спайкообразования может рассматриваться как ответ на хирургическое воздействие на ткани в результате повреждения васкулярного снабжения (из-за разрезов и электрокоагуляции сосудов, лигирования, высушивания). Повреждение васкулярного снабжения приводит к гипоксии с редукцией активности активатора плазминогена, опосредующего фибринолизис. Современные исследования показывают, что тканевые фибробласты, расположенные в спайках, отличаются от нормальных перитонеальных фибробластов. Отличие заключается в том, что они обладают большей чувствительностью к лимфоцитзависимой элиминации, чем нормальные. Несмотря на этот факт, формирование спаек воз-

можно объяснить ослаблением или истощением факторов естественной резистентности реактивных фибробластов [9].

В нормальных условиях фибринолизис находится в балансе с фибринолизом. После хирургического вмешательства в течение первых 48 часов полиморфноядерные лейкоциты, фибробласты, мезотелиальные клетки мигрируют, пролиферируют и исчезают на 3–4-й день после операции при отсутствии инфекции. Макрофаги остаются в фибриноидном сгустке более длительное время (5–7 дней). В этот период происходит образование активных радикалов кислорода, реализация цитокинов и факторов роста. Данные субстанции вызывают последующую миграцию и пролиферацию мезотелиальных клеток, необходимых для репарации брюшины [20].

К молекулярным маркерам адгезий относятся фибронектин, коллаген 1-го типа, сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ , циклооксигеназа 2, активатор тканевого плазминогена (serine protease-tissue-type — tPA), ингибитор активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor 1 — PAI-1), матриксная металлопротеиназа 1, тканевой ингибитор металлопротеиназы [43]. Важнейший активатор плазминогена — tPA, в наибольшем количестве экспрессируемый в эндотелиальных и мезотелиальных клетках и макрофагах. В брюшной полости tPA отвечает за 95% конверсии плазминогена. Помимо tPA конверсии плазминогена в плазмин способствует сериновая протеаза — активатор плазминогена урокиназного типа (serine protease-urokinase-type).

Действие активаторов плазминогена нейтрализуется их ингибиторами (PAI-1 и PAI-2). Наиболее эффективный ингибитор — PAI-1, в изобилии экспрессируемый в эндотелиальных и мезенхимальных клетках, макрофагах и фибробластах. Повышение физиологического уровня PAI может препятствовать фибринолизу, а дисбаланс между активаторами и ингибиторами плазминогена является одной из основных причин образования спаек [21, 45]. Фибрин функционирует как каркас, способствующий дальнейшей миграции фибробластов и вращанию капилляров. Мигрировавшие фибробласты откладываются в экстрацеллюлярном матриксе. Металлопротеиназы индуцируют его деградацию и нормальное заживление брюшины, но этого не происходит, если превалируют их тканевые ингибиторы [33].

Важный фактор, способствующий формированию спаек, — ангиогенез, индуцируемый гипоксией [33]. Максимальная активность перитонеального ангиогенеза зарегистрирована между 8-м и 12-м днем после травматизации [5]. По мнению В. А. Бурлева и соавт. (2009), образование спаек связано не с повреждением серозной мембраны (брюшины), а с изменениями процессов ангиогенеза сосудов подлежащих тканей [1]. Формирование новых сосудов, кровоснабжающих спайки, является компенсаторным механизмом, обеспечивающим питание и оксигенацию поврежденных тканей. Попытка соединения краев травмированной брюшины приводит к увеличению интенсивности спаечного процесса за счет повышения количества травмированных сосудов и гипоксии вследствие избыточного натяжения.

Значимый фактор, индуцирующий рост новых сосудов в поврежденной во время оперативного вмешательства зоне, — СЭФР. Он известен как фактор, вовлеченный в ранний воспалительный ответ и репарацию ран [17]. Главная роль СЭФР в повышении сосудистой проницаемости (неотъемлемой для раннего воспалительного ответа на хирургическое вмешательство) [24] делает его основным агентом в формировании перитонеальных адгезий. Большинство клеток реагируют

на гипоксию стимуляцией или подавлением экспрессии специфических генов. Гипоксия индуцирует синтез СЭФР, наиболее мощного индуктора ангиогенеза среди других факторов. СЭФР способен стимулировать три необходимые стадии ангиогенеза: деградацию и ремоделирование сосудистой базальной мембраны, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, тубулогенез и формирование капиллярных петель. Помимо стимуляции ангиогенеза семейство СЭФР усиливает воспалительные реакции посредством связывания с рецепторами макрофагов и их предшественников [10].

### МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ

Спайки развиваются у 55–100% пациентов после хирургического вмешательства и у 60–90% после гинекологических операций [15]. Основной общепринятый метод предотвращения формирования адгезий во время операции — минимизация хирургической травмы. Уменьшение объема операции достигается в значительной степени благодаря особому вниманию к оперативной технике, деликатному обращению с тканями и бескомпромиссному гемостазу. Лапароскопический доступ способствует более низкой степени спаечного процесса по сравнению с традиционной лапаротомией [38]. Потенциальное объяснение — уменьшение травмы тканей во время лапароскопии, защита перитонеума от гипоксии, воздействия инородных тел, таких как марля и талк резиновых перчаток, избыточного нагревания операционными лампами и других факторов [39]. Это приводит к редукции действия ингибиторов активаторов плазминогена и тканевого плазминогена (tPA), что лимитирует развитие фиброзных сращений [39].

Самая частая зона спаекообразования после тазовой гинекологической хирургии — яичник [19]. Частота повторных госпитализаций, связанных с развитием спаечного процесса после оперативных вмешательств на яичниках, выше, чем после операций на других органах малого таза, в том числе и на маточных трубах [30]. Повторные операции по поводу апоплексии яичника увеличивают риск развития спаечного процесса в брюшной полости в 2,65 раза [2].

Некоторые оперативные вмешательства, например миомэктомии, операции по поводу эндометриоза, операции на яичниках и маточных трубах, адгезиолизис, сопровождаются высоким риском развития адгезий независимо от того, выполняются они лапароскопически или лапаротомически [15, 32]. Однако недавний систематический обзор J. M. Duffy и соавт. показал, что оперативное лечение лапароскопическим доступом имеет преимущества для пациенток с умеренным эндометриозом [22].

Первоначально для предотвращения формирования спаек использовали аппликацию жидкостей и мембран. Применение противоспаечных барьеров направлено на покрытие травмированной поверхности во время перитонеальной регенерации, что предупреждает сцепление смежных структур и уменьшает вероятность формирования спаек. Большинство спаек у пациентов с аппликацией барьеров развиваются на непокрытой поверхности в брюшной полости. Не существует стратегии, способной полностью предотвратить этот процесс. Данный факт диктует необходимость использования жидкостных противоспаечных агентов для покрытия всех потенциальных повреждений брюшины [25]. Однако ни один из существующих методов не предотвращает образование спаек в полной мере [11, 14, 44].

Растворы могут наноситься различными методами, такими как распыление или вливание, до ушивания брюшной полости. Жидкостные субстанции, применяемые для пре-

дотвращения спаек, разделяют на три категории. Вещества первой категории, например изотонический раствор, вводят для создания эффекта гидрофлотации. Ни одно рандомизированное контролируемое клиническое исследование не продемонстрировало какого-либо их действия на формирование послеоперационных адгезий [12].

Вторая категория жидкостей — комбинации гепарина, антигистаминов, стероидов, прометазина и изотонических растворов или кристаллоидов. Различные комбинации этих субстанций вводятся в перитонеальную полость при завершении операции. В теории некоторые либо все перечисленные составляющие могут способствовать редукции адгезий в результате фармакологического эффекта, что базируется на результатах экспериментальных исследований на животных. Однако ни один из фармакологических или жидкостных агентов или их комбинации не приводят к повышению частоты наступления беременности либо снижению вероятности возникновения послеоперационных спаек [33].

Третий вариант жидкостей — это декстраны. Методика искусственного асцита, применяемая во многих клиниках, посредством введения в брюшную полость растворов декстранов с гидрокортизоном не обеспечивает желаемого результата, так как элиминация растворов происходит быстро и требует повторного их введения [33].

Из растворов наиболее популярен Adept (4%-ный икодекстрин), водорастворимый, с высоким молекулярным весом полимер глюкозы в электролитном растворе, который при использовании 1–1,5 литров остается в брюшной полости в течение 3–4 дней. Показан только во время лапароскопических гинекологических манипуляций. Рекомендован при выполнении дреллинга яичников при синдроме поликистоза яичников: до выполнения диатермии в Дугласово пространство необходимо ввести раствор Хартманна или Adept, которые охладят яичники, предупредят тепловое поражение прилежащих тканей и снизят риск формирования спаек [13].

Согласно рекомендациям ESHRE (2014), для предупреждения формирования спаек во время лапароскопии по поводу эндометриоза доказана эффективность только окисленной регенерированной целлюлозы (Surgicel) [6].

Среди всех тестируемых материалов гиалуроновая кислота — лучший базовый материал [26]. Соединение геля на основе гиалуроновой кислоты с полимерными частицами (наночастицами) позволило пролонгировать действие лекарств на длительный период (от нескольких дней до недель). Благодаря маленькому размеру наночастицы показали меньшую адгезиогенную способность, чем микрочастицы [28]. Высокая биосовместимость гиалуронового гидрогеля и кинетические способности высвобождения лекарственных средств, присущие наночастицам, делают это сочетание эффективным для предотвращения спаек, несмотря на то что гиалуроновая основа может легко деградировать с помощью эндогенной гиалуронидазы [48].

Противоспаечные барьеры все больше внедряются в текущую клиническую практику, в то же время, согласно недавним метаанализам, они неэффективны для уменьшения болевого синдрома или увеличения частоты наступления беременности [7, 8].

Ряд других техник был предложен для снижения послеоперационных адгезий при лапароскопии, включая использование НПВП, кортикостероидов, антигистаминных препаратов, прогестерона, антикоагулянтов, фибринолитиков, антибиотиков [36]. В недавней публикации P. R. Kopinckx и соавт. отмечено снижение боли и частоты повторных

оперативных вмешательств после использования методики peritoneal full conditioning [29]. Она предполагает использование для пневмоперитонеума смеси 86% CO<sub>2</sub>, 10% N<sub>2</sub>O и 4% O<sub>2</sub>. Постепенно брюшная полость охлаждается до 30 °С путем введения 2–3 мл/мин раствора Рингера с 1000 UI гепарина. В конце операции внутримышечно вводится 5 мг дексаметазона [29]. Однако существует критическое мнение по поводу использования N<sub>2</sub>O как компонента пневмоперитонеума. О. А. Мупбаев и соавт. утверждают, что N<sub>2</sub>O обладает метаболическими, прокоагулянтными и ДНК-повреждающими способностями, а спектр положительных и нежелательных эффектов N<sub>2</sub>O, вводимого в брюшную полость под давлением, до сих пор полностью не оценен [34].

Все вышеописанные методы, включая противоспаечные барьеры, не являются специфичными [38]. Кроме того, последние данные свидетельствуют о росте послеоперационных осложнений у пациенток, у которых применяли интраоперационно противоспаечные барьеры. Т. Tulandi из Центра здоровья Университета МакГилл (Монреаль, Канада) и соавт. опубликовали отчет о результатах собственных исследований в декабре 2015 г., согласно которому использование противоспаечных веществ связано с небольшим увеличением лихорадки после миомэктомии и гистерэктомии и с обструкцией тонкой кишки после гистерэктомии. У пациенток, у которых не использовали противоспаечные барьеры, исследователи обнаружили более низкий уровень непроходимости кишечника после миомэктомии по сравнению с теми, у кого барьер не применяли (1290/59171 (2,2%) против 109/3392 (3,2%); ОР = 1,50; 95%-й ДИ: 1,22–1,83). Т. Tulandi и его коллеги обнаружили также более высокую частоту лихорадки в группе противоспаечных барьеров по сравнению с группой без них после миомэктомии (4,4% против 2,9%; ОР = 1,44; 95%-й ДИ: 1,21–1,71) и гистерэктомии (2,5% против 1,6%; ОР = 1,65; 95%-й ДИ: 1,40–1,96) [46].

Способом избежать осложнений при использовании локальных противоспаечных барьеров может стать системное воздействие на гиперпролиферацию соединительной ткани и воспалительный процесс. Принципиально новый препарат Лонгидаза представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4- этиленпиперазина. Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат) — цементирующие вещества соединительной ткани. В результате гидролиза (деполимеризации) уменьшается вязкость гликозаминогликанов, способность связывать воду и ионы металлов. Как следствие, увеличивается проницаемость тканей и улучшается их трофика. Эффект наиболее выражен на начальных стадиях патологического процесса.

Клинический эффект препарата Лонгидаза значительно выше, чем эффект нативной гиалуронидазы. Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры

и ингибиторов, увеличивает его активность и приводит к пролонгированию действия. Помимо этого в препарате сохраняются фармакологические свойства носителя, обладающего хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Лонгидаза способна связывать освобождающиеся при гидролизе гликозаминогликанов ионы железа — активаторы свободно-радикальных реакций, ингибиторы гиалуронидазы и стимуляторы синтеза коллагена и тем самым подавлять обратную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани.

Политропные свойства препарата Лонгидаза реализуются в выраженном противофиброзном действии, экспериментально доказанном биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями на модели пневмофиброза. Препарат Лонгидаза регулирует синтез медиаторов воспаления (ИЛ-1 и ФНО-α), способен ослаблять течение острой фазы воспаления, повышать гуморальный иммунный ответ. Он относится к практически нетоксическим соединениям, не нарушает нормальное функционирование иммунной системы, не обладает мутагенным и канцерогенным действием. Экспериментально доказано, что в препарате Лонгидаза снижены раздражающие и алергизирующие свойства фермента гиалуронидазы.

В работах отечественных авторов доказана эффективность Лонгидазы после операций по поводу трубной беременности в сочетании с гелем Intercoat и антибиотикотерапией [4]. Академик А. Н. Стрижаков и соавт. подтвердили, что Лонгидаза снижает интенсивность спаечного процесса. Клиническая эффективность препарата Лонгидаза в составе комплексной реабилитационной терапии подтверждена данными о более благоприятном течении послеоперационного периода и о быстрой нормализации ультразвуковой картины, результатами гистеросальпингографии, лапароскопии и большей частотой наступления беременности по сравнению с таковыми у пациенток, не получавших ферментный препарат [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ставить точку в поиске эффективных противоспаечных средств преждевременно, и будущие исследования в этой области оправданы. Однако в ряде работ доказана эффективность препаратов на основе гиалуроновой кислоты, а также ферментного препарата на основе гиалуронидазы — Лонгидазы.

Принципиальным является использование любого препарата либо во время оперативного вмешательства, либо не позднее третьих суток послеоперационного периода, поскольку в первые 3 суток активаторы плазминогена и их ингибиторы идентичны, а затем процесс восстановления зависит от того, что из них превалирует. Если на первый план выступают активаторы, начиная с 4-х суток заживление идет без формирования спаек [27]. Таким образом, задача практикующего врача — воздействовать на процесс заживления не позднее указанного срока.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В. А., Дубинская Е. Д., Гаспаров А. С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики // Пробл. репродукции. 2009. № 3. С. 36–44.
2. Гаспаров А. С., Тер-Овакьян А. Э., Хилькевич Е. Г., Косаченко А. С. Апоплексии яичника и разрывы кист яичников. М.: МИА, 2009.
3. Стрижаков А. Н., Пирогова М. Н., Шахламова М. Н., Волощук И. Н. и др. Профилактика и лечение спаечного процесса после оперативного лечения апоплексии яичника // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2015. № 2. С. 36–42.

4. Федорович О. К., Матвеев А. М., Поморцев А. В. Эффективность использования противоспаечных средств и Лонгидазы в сохранении проходимости маточных труб после хирургического лечения непрерывавшейся трубной беременности // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014. № 6. С. 91–93.
5. Aarons C., Cohen P., Gower A., Reed K. L. et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity // Ann. Surg. 2007. Vol. 245. N 2. P. 176–184.



6. Ahmad G., Duffy J. M., Farquhar C., Vail A. et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 2: CD000475.
7. Ahmad G., Mackie F. L., Iles D. A., O'Flynn H. et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 7: CD001298.
8. Ahmad G., O'Flynn H., Hindocha A., Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 4: CD000475.
9. Alpay Z., Ozgönel M. S., Savaşan S., Buck S. et al. Possible role of natural immune response against altered fibroblasts in the development of post-operative adhesions // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006. Vol. 55. N. 6. P. 420–427.
10. Alpay Z., Saed G. M., Diamond M. P. Postoperative adhesions: from formation to prevention // *Semin. Reprod. Med.* 2008. Vol. 26. N 4. P. 313–321.
11. Aysan E., Bektas H., Ersoz F., Sari S. et al. Effects of contractubex on the prevention of postoperative peritoneal adhesion // *J. Surg. Res.* 2010. Vol. 164. N 2. P. 193–197.
12. Brown C. B., Luciano A. A., Martin D., Peers E. et al. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 88. N 5. P. 1413–1426.
13. Coughlan C., Li T. C. An update on surgical management of tubal disease and infertility // *Obstet. Gynecol. Reprod. Med.* 2011. Vol. 21. N 10. P. 273–279.
14. Davey A. K., Maher P. J. Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2007. Vol. 14. N 1. P. 15–22.
15. De Wilde R. L., Trew G. B. Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery. Expert consensus opinion. Part 2 — steps to reduce adhesions // *Gynecol. Surg.* 2007. Vol. 4. N 4. P. 161–168.
16. Diamond M. P., Daniell J. F., Feste J., Surrey M. W. et al. Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery // *Fertil. Steril.* 1987. Vol. 47. N 5. P. 864–866.
17. Diamond M. P., El-Hammady E., Munkarah A., Bieber E. J. et al. Modulation of the expression of vascular endothelial growth factor in human fibroblasts // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. N 2. P. 405–409.
18. Diamond M. P., El-Mowafi D. M. Pelvic adhesions // *Surg. Technol. Int.* 1998. Vol. 7. P. 273–283.
19. Diamond M. P., Wexner S. D., di Zereg G. S., Korell M. et al. Adhesion prevention and reduction: current status and future recommendations of a multinational interdisciplinary consensus conference // *Surg. Innov.* 2010. Vol. 17. N 3. P. 183–188.
20. di Zereg G. S. Peritoneum, peritoneal healing and adhesion formation // *Peritoneal Surgery* / Ed. by G. S. di Zereg. N. Y.: Springer; Berlin Heidelberg, 2006. P. 3–38.
21. di Zereg G. S., Tulandi T. Prevention of intra-abdominal adhesions in gynaecological surgery // *Reprod. Biomed. Online.* 2008. Vol. 17. N 3. P. 303–306.
22. Duffy J. M., Arambage K., Correa F. J., Olive D. et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 3. N 4. P. 1.
23. Gutt C., Oniu T., Schemmer P., Mehrabi A. et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery // *Surg. Endosc.* 2004. Vol. 18. N 6. P. 898–906.
24. Howdieshell T. R., Callaway D., Webb W. L., Gaines M. D. et al. Antibody neutralization of vascular endothelial growth factor inhibits wound granulation tissue formation // *J. Surg. Res.* 2001. Vol. 96. N 2. P. 173–182.
25. Imai A., Suzuki N. Topical non-barrier agents for postoperative adhesion prevention in animal models // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 149. N 2. P. 131–135.
26. Ito T., Yeo Y., Highley C. B., Bellas E. et al. The prevention of peritoneal adhesions by in situ cross-linking hydrogels of hyaluronic acid and cellulose derivatives // *Biomaterials.* 2007. Vol. 28. N 6. P. 975–983.
27. Kamel R. M. Prevention of postoperative peritoneal adhesions // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 150. N 2. P. 111–118.
28. Kohane D. S., Tse J. Y., Yeo Y., Padera R. et al. Biodegradable polymeric microspheres and nanospheres for drug delivery in the peritoneum // *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2006. Vol. 77. N 2. P. 351–361.
29. Koninckx P. R., Corona R., Timmerman D., Verguts J. et al. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery // *J. Ovarian. Res.* 2013. Vol. 6. N 1. P. 1–9.
30. Lower A. M., Hawthorn R. J. S., Ellis H., Brien F. et al. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from surgical and clinical adhesions research study // *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 2000. Vol. 107. N 7. P. 855–862.
31. Menzies D., Pascual M. H., Walz M. K., Duron J. J. et al. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL registry // *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* 2006. Vol. 88. N 4. P. 375–382.
32. Metwally M., Watson A., Lilford R., Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 2: CD001298.
33. Molinas C. R., Binda M. M., Koninckx P. R. Angiogenic factors in peritoneal adhesion formation // *Gynecol. Surg.* 2006. Vol. 3. N 3. P. 157–167.
34. Mynbaev O. A., Biro P., Eliseeva M., Tinelli A. et al. A surgical polypragmasy: Koninckx P.R., Corona R., Timmerman D, Verguts J, Adamyan L. Peritoneal full-conditioning reduces postoperative adhesions and pain: a randomised controlled trial in deep endometriosis surgery. *J Ovarian Res.* 2013 Dec 11; 6(1): 90 // *J. Ovarian. Res.* 2014. Vol. 7. P. 29.
35. Ordemann J., Jakob J., Braumann C., Kilian M. et al. Morphology of the rat peritoneum after carbon dioxide and helium pneumoperitoneum: a scanning electron microscopic study // *Surg. Endosc.* 2004. Vol. 18. N 9. P. 1389–1393.
36. Pados G., Makedos A., Tarlatzis B. Adhesion prevention strategies in laparoscopic surgery, endoscopy. URL: <http://www.intechopen.com/books/endoscopy/adhesion-prevention-strategies-in-laparoscopic-surgery> (дата обращения — 15.02.2016).
37. Pados G., Venetis C. A., Almaloglou K., Tarlatzis B. C. Prevention of intraperitoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence // *Reprod. BioMed. Online.* 2010. Vol. 21. N 3. P. 290–303.
38. Pergialiotis V., Prodromidou A., Karampetsou N., Diamantopoulos M. et al. Ovarian suspension for adhesion prevention during laparoscopic excision of severe pelvic endometriosis and endometrioma excision: a systematic review // *Gynecol. Surg.* 2016. Vol. 66. P. 1–6.
39. Pfejfer S., Lobo R., Goldberg J., Thomas M. et al. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons (2013). Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion. // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 99. N 6. P. 1550–1555.
40. Richardson W. S., Stefanidis D., Chang L., Earle D. B. et al. The role of diagnostic laparoscopy for chronic abdominal conditions: an evidence-based review // *Surg. Endosc.* 2009. Vol. 23. N 9. P. 2073–2077.
41. Rizzo A., Spedicato M., Mutinati M., Minoia G. et al. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2010. Vol. 32. N 3. P. 481–494.
42. Saed G. M., Diamond M. P. Hypoxia-induced irreversible up-regulation of type I collagen and transforming growth factor-beta1 in human peritoneal fibroblasts // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 78. N 1. P. 144–147.
43. Saed G. M., Diamond M. P. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2004. Vol. 11. N 3. P. 307–314.
44. Senthilkumar M. P., Dreyer J. S. Peritoneal adhesions: pathogenesis, assessment and effects // *Trop. Gastroenterol.* 2006. Vol. 27. N 1. P. 11–18.
45. Shavell V., Saed G., Diamond M. Review: cellular metabolism: contribution to postoperative adhesion development // *Reprod. Sci.* 2009. Vol. 16. N 7. P. 627–634.
46. Tulandi T., Closos F., Czuzoj-Shulman N., Abenhaim H. Adhesion barrier use after myomectomy and hysterectomy: rates and immediate postoperative complications // *Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 127. N 1. P. 23–28.
47. Wisemann D. M. Disorders of adhesions or adhesion-related disorder: monolithic entities or part of something bigger — CAPPS? // *Semin. Reprod. Med.* 2008. Vol. 26. N 4. P. 356–368.
48. Yeo Y., Kohane D. S. Polymers in the prevention of peritoneal adhesions // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008. Vol. 68. N 1. P. 57–66. ■

Библиографическая ссылка:

Дубровина С. О. Современные представления о спаечном процессе // *Доктор.Ру.* 2016. № 3 (120). С. 34–38.



# Антибактериальная терапия хламидийной инфекции во время беременности

Е. Н. Кравченко<sup>1</sup>, В. А. Охлопков<sup>1</sup>, М. В. Набока<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет Минздрава России

<sup>2</sup> Городской клинический перинатальный центр, г. Омск

**Цель исследования:** оценить терапевтическую эффективность и безопасность применения джозамицина при хламидийной инфекции (ХИ) у беременных.

**Дизайн:** ретроспективный анализ.

**Материалы и методы.** Изучены 198 индивидуальных карт беременных, историй родов, историй новорожденных. У 100 из 198 пациенток (основная группа) было подтверждено наличие урогенитальной ХИ, 98 женщин без нее составили группу сравнения.

При наличии жалоб на характерные выделения из половых путей, клинических проявлений инфекции беременным проводили В-комплекс обследований на инфекции, микробиологическое исследование посева из цервикального канала. Лабораторная диагностика ХИ основывалась на прямом выявлении возбудителя. Всем беременным проводили забор отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры для обнаружения хламидий методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При положительной ПЦР исследовали кровь из вены на антитела IgM, IgA, IgG к хламидийным антигенам. Всех беременных с ХИ осматривал дерматовенеролог.

Участницам основной группы назначали препарат джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10–14 дней. В ходе исследования оценивали особенности течения беременности, осложнения родов и послеродового периода, исходы для новорожденных. Для статистической обработки полученных данных применяли метод сравнения качественных показателей  $\chi^2$ , а также вариационный анализ, в частности расчет средних величин.

**Результаты.** Проведенное лечение привело к ликвидации симптомов, имевших место на момент первого обращения, в частности выделения прекратились через 5–8 дней, зуд и жжение исчезли через 3–5 дней. Анализ результатов исследования контрольных мазков в 100% наблюдений показал эффективность лечения, т. е. отсутствие в биологическом материале дезоксирибонуклеиновой кислоты *Chlamydia trachomatis*. При контрольном бактериоскопическом и культуральном исследовании в основной группе прослеживалась положительная динамика (уменьшение лейкоцитарной реакции и отсутствие роста факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов). Частота осложнений беременности, родов и послеродового периода в группах статистически значимых различий не имела, ни у одного новорожденного ХИ выявлено не было, что позволяет сделать вывод о безопасности и эффективности применения джозамицина.

**Заключение.** Подтверждены высокая терапевтическая эффективность и безопасность применения джозамицина при беременности.

**Ключевые слова:** хламидийная инфекция, беременность, джозамицин.

## Antibacterial Treatment for Chlamydia Infection During Pregnancy

E. N. Kravchenko<sup>1</sup>, V. A. Okhlopov<sup>1</sup>, M. V. Naboka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University

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

**Study Objective:** To assess the therapeutic efficacy and safety of Josamycin in treating Chlamydia infection in pregnant women.

**Study Design:** This was a retrospective analysis.

**Materials and Methods:** The study included a review of 198 individual pregnancy assessment forms, labor and delivery charts, and newborn medical-history forms. Out of the 198 female patients in the study, 100 had a confirmed Chlamydia infection of the urogenital tract (main group). Ninety-eight women who did not have this infection were included in the control group.

Women who complained of a specific genital discharge and clinical manifestations of infection, were given a battery of examinations for sexually transmitted infections. These included a check of female genital discharge for *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* (PCR), aerobic and facultative anaerobic microorganisms (culture tests) and antibiotic susceptibility. In addition, endocervical swabs were collected for microbiology culture testing. Laboratory diagnosis of Chlamydia infection was based on direct detection of the pathogen. In all women, vaginal, cervical (from within the cervical canal), and urethral swabs were collected to detect Chlamydia, using a polymerase chain reaction (PCR). If PCR was positive, venous-blood samples were checked for IgM, IgA, and IgG anti-Chlamydia antibodies. All pregnant women who had Chlamydia infection were seen by a specialist in skin and venereal diseases.

In the main group, participants were given Josamycin 500 mg orally 3 times a day for 10–14 days. The study also included an assessment of the course of pregnancy; labor, delivery, and postpartum complications; and neonatal outcomes. Statistical analyses included a group comparison, using the chi-square test ( $\chi^2$ ) for qualitative parameters, and an analysis of variance, in particular a calculation of means.

**Study Results:** The study treatment completely eradicated the symptoms present on the first visit: discharge disappeared after 5 to 8 days, and itching and burning after 3 to 5 days. The evaluation of follow-up swab samples showed that treatment was 100% effective, i.e. no samples of biological material contained the deoxyribonucleic acid of *Chlamydia trachomatis*. In the main group, the follow-up bacterioscopy and culture examinations showed positive changes (less marked leukocyte response and no growth of facultative opportunistic anaerobes).

The rates of complications of pregnancy, labor, and delivery, and those in the postpartum period did not significantly differ between the groups. No newborn had a Chlamydia infection. This suggests that Josamycin is a safe and effective therapeutic option.

**Conclusion:** This study showed that using Josamycin in pregnancy was safe and had a high therapeutic efficacy.

**Keywords:** Chlamydia infection, pregnancy, Josamycin.

**В** структуре ИППП хламидийная инфекция (ХИ) занимает лидирующие позиции. Результаты исследований европейских ученых показали, что 80% острых ВЗОМТ

развивается вследствие ИППП, причем 60% из-за ХИ и только 20% из-за других инфекций [8]. ХИ приводит к разнообразным нарушениям репродуктивного здоровья у жен-

**Кравченко Елена Николаевна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России. 644049, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: [kravchenko.en@mail.ru](mailto:kravchenko.en@mail.ru)  
(Окончание на с. 40.)

щин, в том числе к развитию хронических сальпингоофоритов, трубно-перитонеальному бесплодию и эктопической беременности. У 70% пациенток с хламидийным цервицитом чаще всего наблюдается стертая клиника, в некоторых случаях — бессимптомное течение заболевания.

Доля инфицирования хламидиями беременных составляет 5–40%, а при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе (сальпингоофорит, бесплодие, невынашивание беременности) — до 63%, в то же время у 4–11% урогенитальная ХИ протекает без клинических проявлений [1, 7, 9].

При беременности и наличии ХИ без проведения адекватной терапии увеличиваются доля неблагоприятных перинатальных исходов и заболеваемость новорожденных [3]. ХИ оказывает негативное влияние на антенатальное развитие плода, акушерские исходы и пуэрперий. У младенцев, рожденных от женщин, страдающих ХИ, в 40–60% случаев имеют место различные проявления внутриутробной инфекции [3, 4, 7].

Инфицирование плода происходит, когда *Chlamydia trachomatis* находится в состоянии элементарных телец, в то время как ретикулярные тельца подобными свойствами не обладают. Терапия антибактериальными препаратами бывает эффективной лишь во время репродуктивной стадии *Ch. trachomatis* (стадии ретикулярных телец) внутри клетки. При неадекватном лечении, в частности при недостаточных дозах антибиотика, *Ch. trachomatis* могут превращаться в L-формы, что в дальнейшем способствует длительной персистенции инфекции, хроническому воспалительному процессу: у L-форм хламидий отсутствует чувствительность к действию антибиотика [1].

Клиническая картина урогенитальной ХИ разнообразна: от выраженных воспалительных явлений до бессимптомного течения. Наиболее частое проявление ХИ — цервицит с незначительными гнойными выделениями, формированием воспалительного очага вокруг наружного зева экзоцервикса с легкой ранимостью и кровоточивостью [3].

У беременных ХИ способна приводить к бессимптомной бактериурии, воспалительным заболеваниям мочевыводящих и половых путей, развитию цервицитов, акушерских осложнений с возможным антенатальным инфицированием плода. Основным патогенетическим моментом, способствующим развитию внутриутробной инфекции, является инфицирование околоплодных вод, в то же время при хламидийном цервиците инфицирование плода может происходить и при родах. При вовлечении в процесс маточных труб, эндометрия *Ch. trachomatis* проникает в децидуальную оболочку, хорион, что способствует попаданию возбудителя в околоплодные воды, в дальнейшем инфекция может поразить конъюнктиву, уретру, вульву, вызывая различные клинические формы перинатальных инфекций.

При инфицировании женщин *Ch. trachomatis* в ранние сроки, когда происходит развитие эмбриона, возникают инфекционные эмбриопатии, проявляющиеся врожденными пороками развития плода. На ранних сроках беременности начинает формироваться первичная плацентарная недостаточность, что может привести к самопроизвольному или несостоявшемуся аборт.

При заражении женщины в более поздние сроки гестации чаще наблюдаются угрожающий выкидыш, формирование вторичной плацентарной недостаточности, многоводие, преждевременные роды. ХИ вызывает и осложнения при родах, чаще всего преждевременный разрыв плодного пузыря. Заглатывание инфицированной околоплодной жидкости нередко приводит к поражению *Ch. trachomatis* легких и пищеварительного тракта плода, что подтверждается инфицированием при целом околоплодном пузыре в случае извлечения плода путем операции кесарева сечения [6].

Внутриутробное инфицирование плода верифицируется и морфологическим исследованием умерших новорожденных, обнаруживающим поражение *Ch. trachomatis* мозговых оболочек, сосудистых сплетений головного мозга и легких. При гематогенном пути проникновения инфекции у плода возникают разнообразные патологические изменения в виде отечно-геморрагического синдрома, кровоизлияний в желудочки мозга, пневмопатии, печеночно-почечной и надпочечниковой недостаточности, являющиеся непосредственной причиной антенатальной гибели плода или ранней неонатальной смерти.

*Ch. trachomatis* в отдельных наблюдениях вызывали гастроэнтерит, проктит, вульвит у новорожденных девочек, уретрит у мальчиков [1].

Таким образом, влияние ХИ на течение беременности, развитие эмбриона, плода, акушерские и перинатальные исходы разнообразно. Клинические проявления инфекции у женщин не всегда выражены, что приводит к запоздалому обследованию или неадекватному лечению, а это, в свою очередь, повышает риск внутриутробного инфицирования плода. Внутриклеточное существование *Ch. trachomatis* обуславливает назначение антибактериальных препаратов, способных проникать и накапливаться в пораженных клетках и блокировать внутриклеточный синтез белка. Наилучшим образом указанные свойства проявляются у макролидов.

Основным принципом при назначении любого препарата беременным остается его хорошая изученность в клинических и эпидемиологических исследованиях. Широкое применение в реальной медицинской практике на основании клинических рекомендаций российских обществ дерматовенерологов и косметологов и акушеров-гинекологов по лечению ХИ у беременных получил препарат джозамицин [2].

**Цель исследования:** оценить терапевтическую эффективность и безопасность применения джозамицина при ХИ у беременных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 198 индивидуальных карт беременных, историй родов, историй новорожденных. Все пациентки наблюдались в БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» (г. Омск) в 2013–2014 гг. (главный врач — С. В. Николаев).

Всем беременным производили забор отделяемого из влагалища, цервикального канала и уретры для обнаружения хламидий молекулярно-биологическим методом диагностики (ПЦР). Исследование подтвердило наличие в материале

**Набока Маргарита Валерьевна** — заместитель главного врача по организационно-методической работе БУЗОО «ГКПЦ». 644007, г. Омск, ул. Герцена, д. 69. E-mail: naboka\_margaret@mail.ru

**Охлопков Виталий Александрович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России. 644049, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: redaktor@rusmg.ru (Окончание. Начало см. на с. 39.)

из цервикального канала, уретры, влагалища ДНК *Ch. trachomatis*. В соответствии с вышеупомянутым приказом при положительной ПЦР исследовали кровь из вены на антитела IgM, IgA, IgG к хламидийным антигенам. Всех беременных с ХИ осматривал дерматовенеролог.

У 100 женщин (*основная группа*) была подтверждена урогенитальная ХИ, которую диагностировали в разных триместрах беременности: в I — у 21 пациентки, во II — у 67, в III — у 12.

Критерии включения в основную группу: наличие жалоб, характерных для воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы: выделения, зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании, общий дискомфорт. При гинекологическом исследовании у 35 пациенток верифицировали вагинит, у 54 — цервицит, у 11 — уретрит.

Критерии включения в *группу сравнения* (n = 98): отсутствие во время гестации характерных жалоб и клинических проявлений ХИ. При гинекологическом исследовании беременных группы сравнения не было обнаружено клинических проявлений вагинита, цервицита, уретрита.

В ходе исследования были оценены особенности течения беременности, осложнения родов и послеродового периода, исходы для новорожденных.

Всех участниц обследовали в соответствии с приказом Минздрава России № 572н от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» [5]. При наличии жалоб на характерные выделения из половых путей, клинических проявлений инфекции беременным проводили В-комплекс обследований на инфекции, в том числе на *Ch. trachomatis*, микробиологическое исследование посева из цервикального канала. Лабораторная диагностика ХИ основывалась на прямом выявлении возбудителя.

После подтверждения и постановки диагноза «хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта» (хламидийный цервицит, уретрит, вагинит) всем беременным назначали препарат джозамицин (Вильпрафен) по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10–14 дней.

В соответствии с приказом № 572н новорожденным, родившимся от матерей основной группы, был выполнен соскоб с конъюнктивы, из носоглотки на *Ch. trachomatis*.

При статистической обработке полученных данных применяли метод сравнения качественных показателей  $\chi^2$ , за уровень значимости принимали  $p = 0,05$ . При обработке полученных результатов использовали также вариационный анализ, в частности расчет средних величин (вычисление среднего арифметического).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При микробиологическом исследовании посевов из цервикального канала женщин основной группы были выделены следующие микроорганизмы: золотистый стафилококк (11,0%), гемолитический стрептококк группы В (8,0%); у остальных женщин (81,0%) результат был отрицательным. В группе сравнения золотистый стафилококк выделили в 10,2% наблюдений, гемолитический стрептококк — в 7,1%; у остальных женщин результат был отрицательным.

Динамическое наблюдение за беременными показало улучшение общего состояния и клинической картины после проведенного лечения за счет ликвидации симптомов, имевших место на момент первого обращения. Выделения прекратились через 5–8 дней, зуд и жжение исчезли через 3–5 дней.

Для подтверждения эффективности лечения и наличия критериев излеченности всем женщинам проводили повторное исследование методом ПЦР через 3–4 недели после окончания терапии. При контрольном бактериоскопическом и культуральном исследовании в основной группе прослеживалась положительная динамика (уменьшение лейкоцитарной реакции и отсутствие роста факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов). Анализ результатов исследования контрольных мазков показал эффективность лечения у 100% женщин (отсутствие в биологическом материале ДНК *Ch. trachomatis*, а также отсутствие жалоб и видимых клинических проявлений), что позволило сделать вывод о клинико-лабораторной эффективности применения препарата джозамицин у беременных с урогенитальной ХИ.

Осложнения беременности у женщин исследуемых групп представлены в *таблице 1*. Задержку роста и гипоксию плода, угрозу самопроизвольного аборта (003 по МКБ-10), многоводие, гестационный пиелонефрит, отеки, вызванные беременностью, и преэклампсию наблюдали без достоверных различий в обеих группах.

Осложнения родов и послеродового периода (преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, хориоамнионит, гнойно-воспалительные заболевания после родов, пиелонефрит родильниц) в исследуемых группах также достоверно не различались (*табл. 2*).

Дети, родившиеся от матерей обеих групп, были доношенными, с массой тела от 2550 г до 4450 г, ростом от 46 см до 57 см, с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 7–8 баллов, на 5-й минуте — 8–9 баллов. Все дети были приложены к груди в родильном зале, сосательный рефлекс удовлетворительный, кожные покровы розовые. Физиологическая потеря массы тела новорожденных не превышала 4%. Анализ

Таблица 1

### Осложнения беременности у женщин исследуемых групп

Осложнения беременности	Основная группа (n = 100)		Группа сравнения (n = 98)		P
	абс.	%	абс.	%	
Задержка роста плода, гипоксия плода	19	19,0	10	10,2	0,121
Угроза самопроизвольного аборта	17	17,0	12	12,2	0,456
Многоводие	12	12,0	6	6,1	0,234
Иные маркеры внутриутробной инфекции	14	14,0	6	6,1	0,109
Гестационный пиелонефрит	5	5,0	4	4,1	0,975
Отеки, вызванные беременностью	5	5,0	4	4,1	0,975
Преэклампсия	1	1,0	2	2,0	0,986

Осложнения родов и послеродового периода у женщин исследуемых групп

Осложнения родов и послеродового периода	Основная группа (n = 100)		Группа сравнения (n = 98)		P
	абс.	%	абс.	%	
Преждевременное излитие околоплодных вод	19	19,0	10	10,2	0,121
Преждевременные роды	17	17,0	12	12,2	0,456
Хориоамнионит	12	12,0	4	4,1	0,075
Гнойно-воспалительные заболевания после родов: лохиометра, резорбционная лихорадка	12	12,0	4	4,1	0,075
Пиелонефрит родильниц	6	6,0	1	1,0	0,130

результатов исследования показал эффективность лечения в 100% случаев, ни у одного новорожденного ХИ выявлено не было. Все дети были выписаны домой на 4-е сутки в удовлетворительном состоянии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали высокую терапевтическую эффективность и безопасность применения джоза-

мицина во время беременности для лечения хламидийной инфекции (ХИ). Частота осложнений беременности, родов и послеродового периода в группе пациенток с ХИ, получавших джозамицин, достоверно не отличалась от таковой в группе женщин без ХИ. У всех детей матерей основной группы не было выявлено каких-либо пороков развития, признаков внутриутробной инфекции, наблюдали физиологическое течение раннего неонатального периода.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1200 с.
2. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. М.: Деловой экспресс, 2012. 112 с.
3. Володин Н. Н., Айламазян Э. К., Макацария А. Д., Кузьмин В. Н. Хламидийная инфекция во время беременности и ее влияние на состояние плода и новорожденного, ретроспективный анализ безопасности применения азитромицина у беременных // Гинекология. 2012. Т. 14. № 6. С. 42–44.
4. Довлетханова Э. Р., Прилепская В. Н. Роль хламидийной инфекции в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза // Гинекология. 2013. Т. 15. № 5. С. 21–25.
5. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)": приказ Минздрава России от 01.11.2012 N 572н. (ред. от 12.01.2016). URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_144927/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144927/) (дата обращения — 15.05.2016).
6. Baud D., Regan L., Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 21. N 1. P. 70–76.
7. Chen M. Y., Fairley C. K., De Guingand D., Hocking J. S. et al. Screening pregnant women for Chlamydia: what are the predictors of infection? // *Sex Transm. Infect.* 2008. Vol. 85. N 1. P. 31–35.
8. Lanjouw E., Ossewaarde J. M., Stary A., Boag F. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // *Int. STD AIDS.* 2010. Vol. 21. N 11. P. 729–737.
9. Oakshott P., Kerry S., Aghaizu A., Atherton H. et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial // *BMJ.* 2010. Vol. 340. P. 1642. ■

Библиографическая ссылка:

Кравченко Е. Н., Охлопков В. А., Набока М. В. Антибактериальная терапия хламидийной инфекции во время беременности // Доктор.Ру. 2016. № 3 (120). С. 39–42.



# Клиническая и экономическая эффективность методов пренатальной диагностики хромосомных аномалий

Е. С. Емельяненко<sup>1</sup>, Н. В. Ветрова<sup>2</sup>, С. В. Масюк<sup>3</sup>, А. А. Исаев<sup>4</sup>, И. Д. Евтушенко<sup>5, 6</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

<sup>2</sup> Центр генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКО», г. Москва

<sup>3</sup> Государственный университет управления, г. Москва

<sup>4</sup> Институт стволовых клеток человека, г. Москва

<sup>5</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>6</sup> Томский областной перинатальный центр

**Цель исследования:** оценить целесообразность внедрения метода неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в существующий алгоритм скрининга беременных женщин на наличие хромосомных аномалий (ХА) у плода на примере Томской области.

**Материалы и методы.** На первом этапе исследования была оценена эффективность выявления ХА на территории Томской области; на втором — рассчитаны суммарные прямые расходы системы здравоохранения региона на обнаружение ХА согласно тарифам обязательного медицинского страхования, а также косвенные медицинские расходы, связанные с рождением ребенка с аномалиями кариотипа. На третьем этапе проводили анализ эффективности затрат, позволивший определить схему диагностики, требующую минимальных издержек системы здравоохранения на выявление одного случая ХА, из трех альтернативных сценариев: обнаружение группы высокого риска ХА при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) и биохимического анализа крови с последующим выявлением ХА путем инвазивной пренатальной диагностики (ИПД); две моделируемые схемы выявления группы высокого риска ХА при помощи УЗИ и биохимического анализа крови с последующим подтверждением ХА с помощью НИПТ или комбинации НИПТ и ИПД.

**Результаты.** Смоделированная ситуация с использованием НИПТ позволяет выявить 94,59% случаев ХА в группе пациенток высокого риска по анеуплоидиям, сформированной на основании традиционной модели скрининга. Применение НИПТ поможет минимизировать бюджет, необходимый на выявление одной ХА.

**Заключение.** Смоделированное внедрение НИПТ в алгоритм скрининга группы высокого риска по ХА плода в условиях системы здравоохранения РФ с комбинацией инвазивных диагностических процедур является предпочтительным, так как позволяет не только повысить эффективность выявления ХА, снизить число ложноположительных результатов, но и избежать необоснованных прерываний беременности в результате уменьшения числа инвазивных вмешательств, а в долгосрочной перспективе — достичь экономии регионального бюджета.

*Ключевые слова:* неинвазивный тест пренатальной диагностики, скрининг по хромосомным аномалиям, экономический анализ.

## Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities: Clinical- and Cost-Effectiveness

E. S. Emeliaynenko<sup>1</sup>, N. V. Vetrova<sup>2</sup>, S. V. Masyuk<sup>3</sup>, A. A. Isaev<sup>4</sup>, I. D. Evtushenko<sup>5, 6</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Genetico, Genetics and Reproductive Medicine Center, Moscow

<sup>3</sup> State Management University, Moscow

<sup>4</sup> Human Stem Cells Institute, Moscow

<sup>5</sup> Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>6</sup> Tomsk Regional Perinatal Center

**Study Objective:** To assess the suitability of adding a noninvasive prenatal test (NIPT) to the existing screening algorithm used to detect fetal chromosomal abnormalities (CA) in pregnant women. The assessment was made using data obtained in Tomsk Region.

**Materials and Methods:** The study's first stage evaluated the detection rate for CA in Tomsk Region. The second stage included calculations of total direct healthcare costs for Tomsk Region in detecting CA, based on fees for these tests performed as part of the country's mandatory medical insurance plans; and indirect healthcare costs related to the birth of babies with karyotype abnormalities. The third stage was a cost-effectiveness analysis, which helped choose a diagnostic algorithm based on the minimal healthcare costs of one detected case of CA. This analysis included the following alternative scenarios: 1) identifying patients at high risk of CA. This included ultrasound (US) examinations and blood-chemistry workups, followed by invasive prenatal diagnostic (IPD) tests that detect CA; and 2) two model algorithms identifying patients at high risk of CA. This included US examinations and blood-chemistry workups, followed by NIPT or a combination of NIPT and IPD tests to confirm CA.

**Study Results:** The study model with NIPT helps detect 94.59% of CA in patients at high risk of aneuploidy who have been selected by using the conventional screening model. Using NIPT will help minimize the cost of one detected case of CA.

**Conclusion:** In the Russian healthcare environment, adding NIPT to a screening algorithm for women at high risk of fetal CA, which was modelled in this study, and combining it with invasive diagnostic tests seems to be a preferable strategy. This strategy allows for a higher CA-detection rate and lower rates of false-positive results. It also helps reduce the rate of invasive procedures and thus prevents unjustified termination of pregnancies. In the long run, this will allow the regional government to save money.

*Keywords:* noninvasive prenatal test, screening for chromosomal abnormalities, economic analysis.

**Ветрова Наталья Владимировна** — к. м. н., врач-генетик, руководитель медико-генетической службы ООО «ЦГиРМ "ГЕНЕТИКО"». 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 3, корп. 1. E-mail: vetrovanv@genetico.ru (Окончание на с. 44.)

По данным ВОЗ, от врожденных пороков развития (ВПР) в мире ежегодно умирают 3,3 млн детей в возрасте до 5 лет, а 3,2 млн выживших имеют ту или иную степень инвалидизации [16]. Частота врожденных аномалий колеблется от 2,7% до 16,3% в разных популяциях [20], в то время как собственно наследственные заболевания (как моногенные, так и хромосомные), суммарно составляют 1,5% [1].

С целью пренатального выявления ВПР и хромосомных аномалий (ХА) в настоящее время в мире в клиническую практику внедрен скрининг в I триместре беременности по выявлению аномалий кариотипа у плода, основанный на комбинированной оценке возраста матери, ультразвуковых маркеров ХА (например, толщины воротникового пространства), — ЧСС плода и биохимического компонента — концентраций РАРР-А и свободной β-субъединицы ХГЧ в сыворотке крови матери. По данным литературы, эффективность данного скрининга составляет 85–95% при доле ложноположительных результатов 5% [5, 18].

За последние 10 лет возможности ультразвуковой пренатальной диагностики в I триместре значительно расширились за счет использования дополнительных ультразвуковых маркеров ХА, таких как носовая кость, пульсационный индекс в венозном протоке и кровотока через трикуспидальный клапан в правых отделах сердца плода [7]. Включение этих параметров в алгоритм оценки индивидуального риска возникновения ХА позволяет значительно увеличить частоту обнаружения, с которой работает скрининговая программа (до 93–96%), а также снизить долю ложноположительных результатов до 2,5% [18]. Достичь таких показателей можно только при строгом соблюдении методологических подходов, касающихся ультразвукового компонента скрининга, что требует соответствующей квалификации врачей ультразвуковой пренатальной диагностики, а также внедрения программ внешнего аудита качества и результатов работы специалистов. По результатам скрининга оценивают индивидуальный риск, и пациентки, попавшие в группу высокого риска, направляются на медико-генетическое консультирование для решения вопроса о проведении инвазивных диагностических процедур с целью выявления аномалий кариотипа плода [4, 9].

В 2010 г. в трех первых регионах Российской Федерации (Московской, Ростовской и Томской областях) стал возможен запуск национального проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка». На данный момент в большинстве регионов страны уже проведена огромная работа по подготовке штата врачей-экспертов ультразвуковой диагностики, сертифицированных для участия в скрининге в I триместре беременности и ежегодно проходящих независимый внешний контроль профессионализма и качества работы [2, 3].

Диагностика ХА плода проводится при помощи таких инвазивных процедур, как аспирация ворсин хориона, амниоцентез, плацентоцентез и кордоцентез, с последующим использованием молекулярно-генетических и цитогенетических методов исследования полученного биоматериала. Однако применение аспирации ворсин хориона или диа-

гностического амниоцентеза, получивших наибольшее распространение в последнее время, связано с инструментальным внедрением в полость матки, которое сопровождается риском прерывания беременности от 0,5% до 1,0% [21]. Это может стать одной из причин отказа от процедуры и привести к снижению эффективности программы по выявлению ХА. Более того, факторы, которые обуславливают высокий риск развития ХА, например возраст матери, толщина воротникового пространства более 95-го перцентиля, снижение концентрации РАРР-А в сыворотке крови, также увеличивают число осложнений беременности, что значительно повышает риски гибели плода и прерывания беременности, неверно ассоциируемые с инвазивным вмешательством [10].

Необходимо также отметить, что оцениваемые биохимические маркеры ХА у плода (РАРР-А и β-ХГЧ) являются косвенными и их концентрации в сыворотке крови беременной женщины зависят от многих факторов. Это приводит к получению достаточно высокого процента ложноположительных результатов в ходе проведения стандартного комбинированного скрининга в I триместре беременности [6].

Ставшее возможным около 20 лет назад определение свободной ДНК плода в плазме крови беременной ознаменовало начало новой эры эффективных методов определения генетических дефектов плода — эры неинвазивного пренатального теста (НИПТ). Анализ литературы свидетельствует о полной тождественности мнений по вопросу целесообразности внедрения НИПТ в клиническую практику, поскольку данный метод позволяет оптимизировать любые виды скрининга ХА у плода, существующие на сегодняшний день в мире [11, 12, 15, 17, 19]. Применение НИПТ в структуре программ пренатальной диагностики ХА дает возможность повысить частоту обнаружения анеуплоидий (до 99% при трисомии 21), значительно снизить процент ложноположительных результатов (до 0,08% для синдрома Дауна), минимизировать число инвазивных диагностических вмешательств, а следовательно, и количество связанных с ними прерываний беременности. НИПТ в целом увеличивает эффективность проводимого скрининга ХА у плода и в конечном счете повышает долю обследованных женщин и частоту выявления плодов с аномалиями кариотипа [13, 14]. Однако экономическая составляющая использования НИПТ в структуре пренатального выявления аномалий кариотипа у плода на уровне гипотетических моделей альтернативных стратегий скрининга практически не изучена.

**Цель настоящего исследования:** оценка целесообразности внедрения НИПТ в существующий алгоритм скрининга беременных женщин на наличие ХА у плода на примере Томской области.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе Института стволовых клеток человека (г. Москва) при содействии Агентства стратегических инициатив РФ в 2015–2016 гг.

В рамках данного исследования была оценена возможность внедрения НИПТ в алгоритм пренатального скрининга

**Евтушенко Ирина Дмитриевна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России; главный врач ОГАУЗ «ТОПЦ». 634063, г. Томск, ул. Ивана Черных, д. 96/1. E-mail: evtushenko\_id@mail.ru

**Емельяненко Елена Сергеевна** — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВПО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21. E-mail: elena.emelyanenko@yahoo.com

**Исаев Артур Александрович** — генеральный директор ПАО «ИСКЧ». 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 3, корп. 2. E-mail: art.isaev@gmail.com

**Масюк Сергей Владимирович** — аспирант кафедры государственного управления и политических технологий ФГБОУ ВО ГУУ. 109542, г. Москва, Рязанский пр-т, д. 99. E-mail: masyuk@hsci.ru (Окончание. Начало см. на с. 43.)

в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Сравнимыми альтернативами явились существующая модель скрининга, когда при помощи УЗИ и биохимического анализа крови формируется группа высокого риска ХА плода, а затем ХА выявляются путем инвазивной пренатальной диагностики (ИПД), и два гипотетических алгоритма пренатальной диагностики, при которых группы высокого риска ХА также создаются по результатам УЗИ и биохимического анализа крови, но последующее подтверждение ХА осуществляется с помощью НИПТ или комбинации НИПТ и ИПД.

На первом этапе исследования была оценена эффективность выявления ХА у плода методами инвазивной диагностики в структуре существующей модели скрининга с учетом реальной клинической практики на территории Томской области.

На основании представленных данных оценили число женщин группы высокого риска возникновения ХА плода, не прошедших инвазивную диагностику, и число детей с аномалиями кариотипа, родившихся в данной группе пациенток. При этом учитывали, что при направлении врачом-генетиком беременных на диагностическую процедуру доли плодов с ХА у пациенток, согласившихся и не согласившихся на инвазивное вмешательство, были одинаковы.

На основании рекомендаций по проведению пренатального скрининга было разработано «дерево решений» при диагностике ХА в I триместре беременности (рис. 1).

Так, согласно рекомендациям по пренатальной диагностике в I триместре беременности, женщины посещают акушера-гинеколога, который направляет их на скрининг, включающий комбинированную оценку ультразвуковых и биохимических маркеров ХА плода. Далее, после оценки индивидуального риска, выделяют группу беременных высокого риска. Их направляют на консультацию к врачу-генетику для определения оптимальной тактики ведения беременности и, при необходимости, для прохождения повторного УЗИ экспертного уровня, а по его результатам формируется группа пациенток, которым рекомендована инвазивная диагностическая процедура для подтверждения аномалий кариотипа плода. Однако в реальной клинической практике встречаются женщины, которые отказываются от дополнительного обследования либо не имеют доступа к инвазивным диагностическим процедурам (в том числе из-за необходимости обращаться к специалистам в другом регионе

Российской Федерации). Данная группа также была учтена при построении «дерева решений».

С учетом разработанного «дерева» были оценены число женщин, проходящих каждый из этапов пренатального скрининга и диагностики, и суммарные расходы региональных систем здравоохранения на выявление аномалий кариотипа. Стоимость диагностических процедур, консультаций специалистов определяли согласно тарифам системы ОМС на 2014 г., представленным в таблице 1.

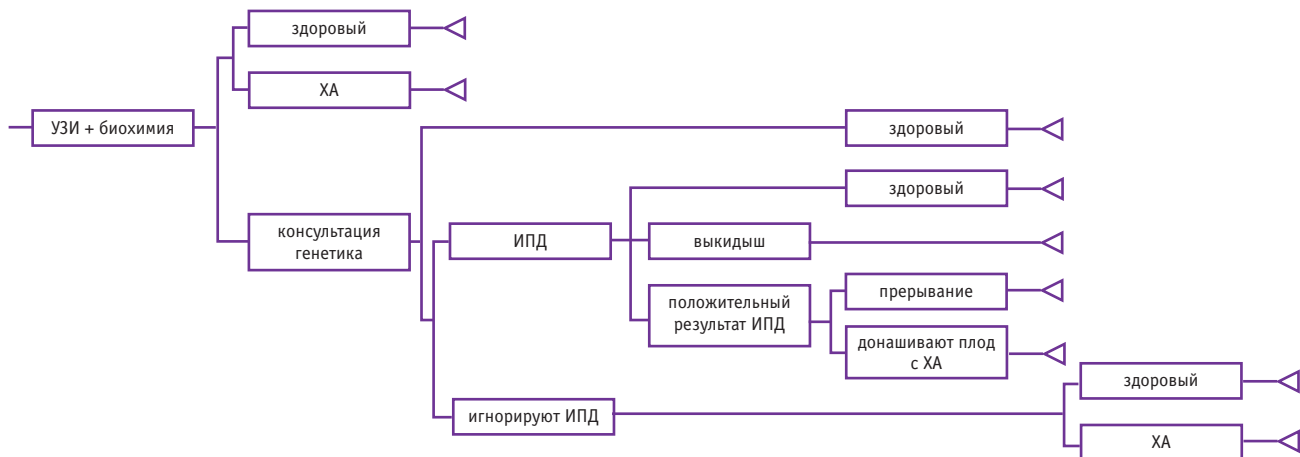
Помимо прямых медицинских расходов на диагностику ХА, консультации специалистов и прерывание беременности, оценивали косвенные медицинские расходы, связанные с рождением ребенка с ХА. К ним были отнесены расходы на социальные выплаты (согласно Указу Президента РФ от 26.02.2013 № 175 «О ежемесячных выплатах лицам, осуществляющим уход за детьми-инвалидами и инвалидами с детства I группы», Федеральному закону от 15.12.2001 № 166-ФЗ «О государственном пенсионном обеспечении в Российской Федерации» и Федеральному закону от 24.11.1995 № 181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации»), потери доходов домохозяйств, вызванные тем, что один из родителей вынужден взять больничный лист по уходу за ребенком, а также издержки на консультации специалистов по реабилитации и адаптации детей с синдромом Дауна.

Потеря доходов домохозяйства определялась как разница между средним ежемесячным заработком члена семьи в 4-м квартале 2014 г. и объемом социальных выплат. При анализе потерь доходов семьи учитывали и оплачиваемый отпуск по уходу за ребенком длительностью 1,5 года. Издержки на реабилитацию и адаптацию детей с синдромом Дауна определяли согласно годовому отчету фонда «Даунсайд Ап» (Downside Up), оказывающего консультативную и реабилитационную помощь семьям с такими детьми. Так, в 2014 г. фонд оказал помощь 4409 семьям, при этом суммарные расходы фонда на консультации специалистов, специализированные обучающие программы, обучение и адаптацию детей достигли 43,71 млн руб., или 9914 руб. на одного ребенка. Издержки на лечение возможных ВПР и осложнений, сопутствующих синдрому Дауна, в рамках данного исследования не учитывали.

Результаты исследования представлены в виде суммы прямых и непрямых расходов для каждой из сравниваемых альтернатив скрининга и диагностики для подтверждения диагноза ХА у плода. При этом горизонт исследования

Рис. 1. «Дерево решений» при диагностике хромосомных аномалий плода.

Примечание. Здесь и на рисунках далее: ИПД — инвазивная пренатальная диагностика, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХА — хромосомная аномалия



составил 10 лет, а коэффициент дисконтирования, согласно рекомендациям ВОЗ для Российской Федерации, — 3,5% в год.

При проведении исследования делали также анализ эффективности затрат, позволяющий определить схему диагностики с минимальными издержками системы здравоохранения на выявление одного случая ХА. При этом рассчитывали коэффициент эффективности затрат, представляющий собой отношение суммарных издержек на постановку диагноза к числу выявленных аномалий кариотипа:

$$CER = (DC + IC)/Ef,$$

где CER — соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности — на один выявленный случай ХА);

DC — прямые затраты (прямые медицинские и немедицинские затраты на диагностику ХА);

IC — непрямые затраты;

Ef — эффективность диагностики (число выявленных ХА).

Этот анализ позволяет оценить, насколько затраты на то или иное вмешательство соответствуют его эффективности, а также выбрать наиболее предпочтительную альтернативу, при которой соотношение «затраты/эффективность» (CER) будет минимальным, а значит, потребуется минимум средств для выявления одного случая ХА.

Приращение эффективности затрат представляет собой отношение разницы между издержками двух альтернативных вариантов скрининга к разнице в их эффективности:

$$ICER = (Cost_x - Cost_y)/(Ef_x - Ef_y),$$

Таблица 1

**Прямые и косвенные издержки на диагностику хромосомных аномалий плода согласно тарифам системы обязательного медицинского страхования (2014)**

Виды расходов	Структура расходов	Стоимость, руб.	
Прямые	прием врача-гинеколога	250	
	ультразвуковое исследование в I триместре беременности	132	
	биохимический анализ крови:	β-ХГЧ	229
		PAPP-A	229
	забор крови из вены	71	
	обработка данных и расчет риска ХА	330	
	консультация врача-генетика	494	
	ИПД	10 650	
	НИПТ	22 000*	
прерывание беременности	1545		
Косвенные	потери доходов домохозяйств в связи с оформлением одним из родителей больничного листа по уходу за ребенком	доходы домохозяйств (на человека в месяц) [8]: Астраханская область — 22 363,6 Республика Башкортостан — 29 238,8 Кировская область — 22 718,8 Ленинградская область — 17 667,6 Липецкая область — 20 656,7 Московская область — 26 469,5 Новосибирская область — 22 276,5 Приморский край — 30 207,0 Самарская область — 24 084,9 Саратовская область — 15 444,4 Свердловская область — 25 804,6 Республика Татарстан — 32 922,3 Томская область — 23 269,8 Ульяновская область — 19 505,3 Хабаровский край — 42 249,8 Ярославская область — 32 415,6	
	социальные выплаты и пособия на ребенка с ХА (в месяц)	ежемесячная компенсационная выплата — 5500; социальная пенсия — 10 376,86; ежемесячная денежная выплата — 2 123,92	

\* Стоимость неинвазивного пренатального теста при массовом внедрении по данным ПАО «Институт стволовых клеток человека».

Примечание. Здесь и в таблицах далее: ИПД — инвазивная пренатальная диагностика, НИПТ — неинвазивный пренатальный тест, ХА — хромосомная аномалия, β-ХГЧ — свободная β-субъединица хорионического гонадотропина человека, PAPP-A — ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы.



где ICER — показатель приращения эффективности затрат (инкрементальный, или маржинальный, показатель соотношения затрат и эффективности, который фактически демонстрирует, каких дополнительных вложений требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании более действенной технологии); Costx и Costy — затраты при использовании двух альтернативных методов;

Efx и Ufy — эффективность диагностики при использовании двух альтернативных методов.

Наилучшей с позиции экономического анализа будет альтернатива, имеющая наименьшие коэффициенты «затраты/эффективность» и «приращение затрат».

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках представленного анализа алгоритмов пренатальной диагностики ХА на основании данных реальной клинической практики в Томской области была оценена экономическая целесообразность внедрения НИПТ в структуру скрининговой программы по выявлению беременных группы высокого риска возникновения ХА плода. Альтернативной стратегией стала текущая клиническая практика. В первом случае вместо ИПД пациенткам предлагали пройти только НИПТ, во втором — комбинацию ИПД и НИПТ, когда все пациентки группы высокого риска по рекомендации врача-генетика проходят неинвазивный тест и только при его положительном результате направляются на кариотипирование плода.

Результаты оценки эффективности выявления ХА представлены на *рисунках 2–4*.

Как видно из *рисунка 2*, в 2014 г. пренатальный скрининг в I триместре беременности в Томской области прошли 11 173 женщины из 11 226 зарегистрированных, в результате него была сформирована группа высокого риска возникновения ХА из 723 беременных. В ходе консультации врача-генетика 511 женщинам из этой группы рекомендовали пройти инвазивную диагностику с целью верификации анеуплоидий. При обследовании 323 женщин были выявлены 44 ХА (эти беременности были прерваны), а у 188 отказавшихся от процедуры родились 26 детей с аномалиями кариотипа. В то же время у 10 450 беременных, не вошедших в группу высокого риска, также родились 4 ребенка с ХА (в целом в 2014 г. в Томской области появились на свет 30 детей с анеуплоидиями, 26 из них — у пациенток, отказавшихся от ИПД). Таким образом, среди женщин, прошедших комбинированный скрининг в I триместре беременности, были выявлены 44 (59,46%) ХА из 74. Доля ХА у женщин, не вошедших в группу высокого риска, — 5,40%; 35,14% ХА не были обнаружены по причине отказа пациенток от инвазивной диагностики. Общая доля ХА среди беременных женщин в Томской области в 2014 г. — 0,66%.

Необходимо отметить, что 53 беременные, зарегистрированные в 2014 г., не прошли пренатальную диагностику. Поскольку доля ХА в обследуемой популяции женщин составила 0,66%, вероятность рождения ребенка с анеуплоидиями в этой группе была очень низка.

Рис. 2. Результаты пренатальной диагностики в Томской области (2014)

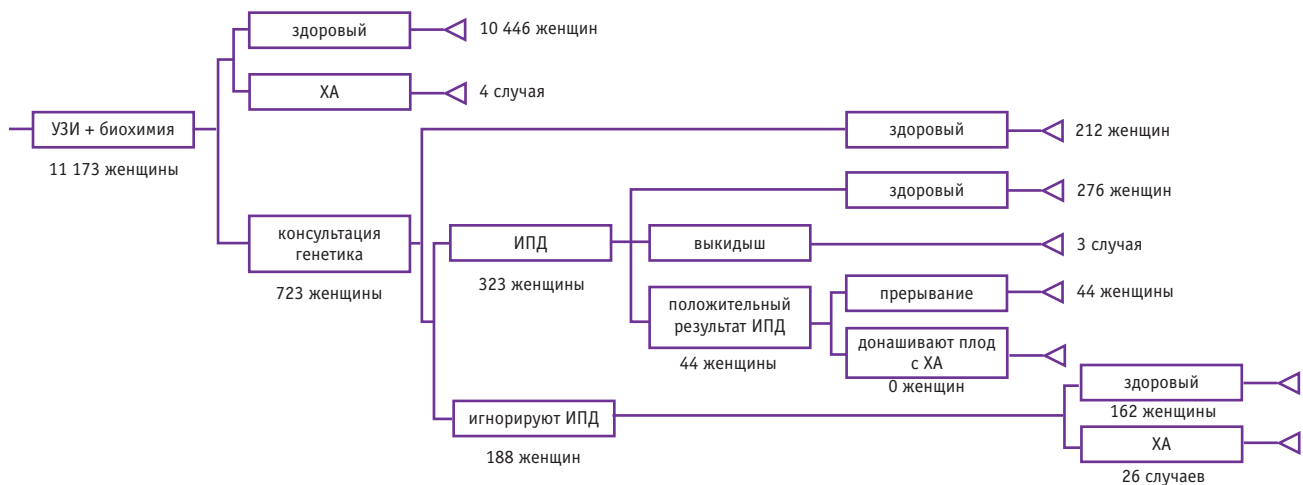
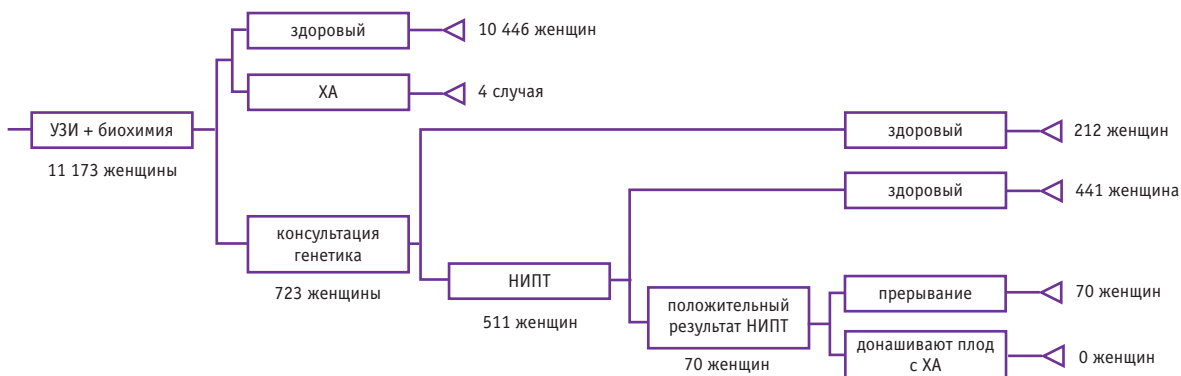


Рис. 3. Результаты пренатальной диагностики в Томской области с использованием неинвазивного пренатального теста.

Примечание. Здесь и на рисунке 4: НИПТ — неинвазивный пренатальный тест



С учетом представленных выше данных об эффективности выявления ХА в Томской области была смоделирована ситуация, когда вместо инвазивной диагностики применяли бы НИПТ. При этом делали предположение, что благодаря отсутствию риска прерывания беременности после выполнения НИПТ все пациентки из группы высокого риска по рекомендации врача-генетика пройдут данную процедуру. Так как чувствительность НИПТ составляет более 99%, то он даст возможность выявить все эпизоды ХА в группе пациенток с высоким индивидуальным риском (см. рис. 3).

Как видно из данных, представленных на рисунке 3, применение НИПТ может позволить выявить 70 (94,59%) эпизодов ХА из 74 в группе пациенток, прошедших пренатальный скрининг. В данном сценарии отсутствует риск прерывания беременности, составляющий при ИПД 0,5–1,0%.

На следующем этапе исследования была смоделирована ситуация, когда применялась комбинация НИПТ и инвазивной пренатальной диагностики ХА плода: все женщины из группы высокого риска возникновения анеуплоидий по рекомендации врача-генетика проходили бы НИПТ, а при его положительном результате — инвазивное вмешательство для определения кариотипа плода (см. рис. 4).

Согласно полученным данным, в случае применения комбинации НИПТ и ИПД также будут выявлены 70 (94,59%) эпизодов ХА из 74 в группе пациенток, прошедших пренатальный скрининг.

Далее были оценены прямые медицинские расходы, связанные с диагностикой ХА плода, консультациями специалистов и прерыванием беременности в случае выявления ХА. Стоимость диагностических процедур, консультаций специалистов и прерывания беременности

Рис. 4. Результаты пренатальной диагностики в Томской области с использованием комбинации неинвазивного пренатального теста и инвазивной пренатальной диагностики

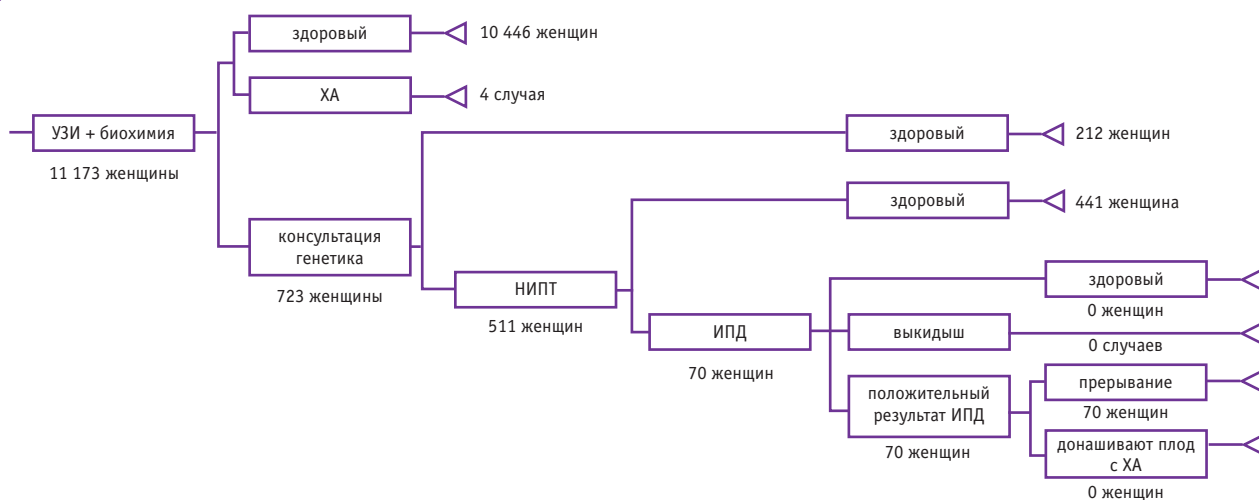


Таблица 2

Прямые затраты на диагностику хромосомных аномалий в Томской области

Затраты	ИПД		НИПТ		НИПТ + ИПД	
	число обследований	стоимость, млн руб.	число обследований	стоимость, млн руб.	число обследований	стоимость, млн руб.
Визиты к гинекологу	11 173	2,81	11 173	2,81	11 173	2,81
Биохимия:						
β-ХГЧ	11 173	2,57	11 173	2,57	11 173	2,57
РАРР-А	11 173	2,57	11 173	2,57	11 173	2,57
Забор крови из вены	11 173	0,80	11 173	0,80	11 173	0,80
Ультразвуковое исследование в I триместре	11 173	1,47	11 173	1,47	11 173	1,47
Обработка данных и расчет риска ХА	11 173	3,69	11 173	3,69	11 173	3,69
Консультация врача-генетика	723	0,36	723	0,36	723	0,36
Подтверждение диагноза	323	3,44	511	11,24	511	11,24
ИПД	0	0	0	0	70	0,75
Прерывание беременности	44	0,07	70	0,11	70	0,11
<b>Сумма прямых затрат (млн руб.)</b>	<b>17,78</b>		<b>25,62</b>		<b>26,37</b>	
<b>Дополнительные расходы (млн руб./проценты от суммы затрат при ИПД)</b>	<b>–</b>		<b>7,84/44,1%</b>		<b>8,59/48,3%</b>	

была оценена согласно тарифам системы ОМС на 2014 г. (см. табл. 1).

Результаты анализа прямых затрат представлены в таблице 2. Текущие расходы на диагностику ХА плода в Томской области составили 17,78 млн руб., при этом 323 пациентки прошли инвазивную диагностику. Смоделированное применение только неинвазивного теста связано с дополнительными расходами системы здравоохранения, достигающими 7,84 млн руб. в год (44,1%). Данный факт объясняется как более высокой стоимостью процедуры НИПТ, так и бóльшим числом обследованных и, следовательно, бóльшим количеством прерванных беременностей при обнаружении ХА. Наиболее дорогостоящей из сравниваемых альтернатив была схема диагностики с применением и НИПТ, и инвазивного вмешательства. Ее реализация потребует дополнительно 8,59 млн руб. в год (48,3%), это связано с тем, что, помимо 511 НИПТ, схемой предусмотрено проведение 70 инвазивных процедур.

С учетом полученных данных об эффективности и стоимости диагностики ХА в Томской области были рассчитаны коэффициент эффективности затрат (СЕР) и инкрементальный коэффициент эффективности затрат (ICER) (табл. 3).

Стоимость выявления одного случая ХА в Томской области (СЕР) при верификации диагноза с применением инвазивной процедуры составила 404 091 руб. На фоне применения НИПТ, а также комбинации последнего с ИПД издержки системы здравоохранения на выявление одной ХА составили 366 000 руб. и 376 714 руб. соответственно. Таким образом,

наиболее экономичной из сравниваемых альтернатив стала диагностика с использованием только НИПТ, данная технология позволит в наибольшей степени минимизировать бюджет, необходимый на выявление одного случая анеуплоидии. Стоимость выявления одной дополнительной ХА (СЕР) при смоделированном применении НИПТ составила 301 538 руб. в случае его изолированного использования и 330 385 руб. при комбинации неинвазивной процедуры и последующей инвазивной верификации.

На следующем этапе исследования оценивались косвенные издержки, связанные с рождением детей с аномальным кариотипом. Результаты расчета косвенных затрат представлены в таблице 4.

В ходе анализа косвенных затрат учитывали, что в Томской области было 30 невыявленных пренатально новорожденных с ХА: у четверых детей матери не входили в группу высокого риска по результатам комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга; 26 случаев ХА не были обнаружены в результате отказа беременных от проведения инвазивной диагностики. Далее определяли выживаемость детей с аномалиями кариотипа в течение 10-летнего горизонта исследования, при этом учитывали, что дети, больные синдромами Эдвардса и Патау, гибнут в первый год жизни. Согласно статистическим данным, в 2014 г. в Томской области родились 20 детей с трисомией 21 (синдром Дауна); 6 — с трисомией 18 (синдром Эдвардса); 1 — с трисомией 13 (синдром Патау); 2 — с синдромом Шерешевского — Тёрнера; 1 — с синдромом Клайнфельтера.

Таблица 3

**Результаты анализа эффективности затрат на выявление хромосомных аномалий в Томской области**

Сценарий диагностики ХА	Эффективность выявления ХА, n (%)	Суммарные прямые издержки системы здравоохранения, млн руб.	Коэффициент эффективности затрат, руб.	Инкрементальный коэффициент эффективности затрат, руб.
ИПД	44 (59,46)	17,78	404 091	–
НИПТ	70 (94,59)	25,62	366 000	301 538
НИПТ + ИПД	70 (94,59)	26,37	376 714	330 385

Таблица 4

**Результаты анализа косвенных затрат при применении инвазивной пренатальной диагностики**

Год	Число детей с ХА по результатам ИПД	Социальные выплаты (в год), млн руб.	Потеря доходов домохозяйств (в год)*, млн руб.	Число детей с синдромом Дауна	Стоимость реабилитации детей с синдромом Дауна, млн руб.	Накопленная сумма затрат**, млн руб.
1	30	6,48	0,00	20	2,38	8,86
2	23	4,97	0,73	20	2,38	16,35
3	23	4,97	1,45	20	2,38	23,98
4	23	4,97	1,45	20	2,38	31,05
5	23	4,97	1,45	20	2,38	37,60
6	23	4,97	1,45	20	2,38	43,66
7	23	4,97	1,45	20	2,38	49,24
8	23	4,97	1,45	20	2,38	54,38
9	23	4,97	1,45	20	2,38	59,10
10	23	4,97	1,45	20	2,38	63,42

\* С учетом 1,5-летнего декретного отпуска.

\*\* С учетом коэффициента дисконтирования 3,5% в год.

Таблица 5

Результаты анализа косвенных затрат при применении неинвазивного пренатального теста (НИПТ) и комбинации НИПТ с инвазивной пренатальной диагностикой

Год	Число детей с ХА по результатам НИПТ/НИПТ + ИПД	Социальные выплаты (в год), млн руб.	Потеря доходов домохозяйств (в год)*, млн руб.	Число детей с синдромом Дауна	Стоимость реабилитации детей с синдромом Дауна, млн руб.	Накопленная сумма затрат**, млн руб.
1	4	0,86	0,00	3	0,36	1,22
2	3	0,65	0,09	3	0,36	2,24
3	3	0,65	0,19	3	0,36	3,28
4	3	0,65	0,19	3	0,36	4,23
5	3	0,65	0,19	3	0,36	5,12
6	3	0,65	0,19	3	0,36	5,94
7	3	0,65	0,19	3	0,36	6,70
8	3	0,65	0,19	3	0,36	7,40
9	3	0,65	0,19	3	0,36	8,04
10	3	0,65	0,19	3	0,36	8,62

\* С учетом 1,5-летнего декретного отпуска.

\*\* С учетом коэффициента дисконтирования 3,5% в год.

При расчете косвенных затрат, связанных с социальными издержками, принимали во внимание, что в соответствии с Указом Президента РФ от 26.02.2013 № 175 с 1 января 2013 г. неработающему трудоспособному лицу, осуществляющему уход за ребенком-инвалидом в возрасте до 18 лет, полагается ежемесячная компенсационная выплата. Размер компенсации для родителя (усыновителя) составляет 5500 руб. В территориальном органе Пенсионного фонда также оформляются социальная пенсия и ежемесячная денежная выплата на ребенка. Их получателем является один из родителей. Так, согласно ст. 11, 18 Федерального закона от 15.12.2001 № 166-ФЗ, социальная пенсия при уходе за ребенком-инвалидом I группы в 2015 г. составила 10 377 руб. в месяц, а размер ежемесячной выплаты в 2015 г., согласно ст. 28.1 Закона от 24.11.1995 № 181-ФЗ, был равен 2123,92 руб. Таким образом, суммарный объем социальных выплат достиг 18 000,92 руб. в месяц, или 216 011,04 руб. в год.

При анализе косвенных затрат на потери доходов домохозяйств, связанные с рождением ребенка с ХА, учитывалось, что один из родителей прекращает трудовую деятельность из-за необходимости ухода за ребенком. Средний доход в Томской области в 4-м квартале составил 23 269,8 руб. в месяц, в пересчете на год — 279 238 руб.; 216 011 руб. из них будут компенсированы за счет социальных выплат. Таким образом, потери доходов домохозяйств в Томской области составят 63 229 руб. на одного ребенка с ХА в год. Учитывали также, что мать в течение 1,5 года находится в оплачиваемом декретном отпуске по уходу за ребенком.

В итоге косвенные издержки в случае применения существующего вида скрининга и рождения 30 детей с ХА в течение 10 лет достигли 63,42 млн руб. с учетом коэффициента дисконтирования 3,5% в год.

Аналогичным образом были рассчитаны косвенные издержки, связанные с рождением 4 детей с ХА при применении НИПТ и комбинации последнего с инвазивной диагностикой, при этом учитывали, что число детей с синдромом Дауна сократится пропорционально доле дополнительно выявленных ХА. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 6

Результаты анализа прямых и косвенных затрат в Томской области (млн руб.)

Год	ИПД	НИПТ	НИПТ + ИПД
0	17,78	25,62	26,37
1	26,64	26,84	27,59
2	34,13	27,86	28,61
3	41,76	28,9	29,65
4	48,83	29,85	30,6
5	55,38	30,74	31,49
6	61,44	31,56	32,31
7	67,02	32,32	33,07
8	72,16	33,02	33,77
9	76,88	33,66	34,41
10	81,20	34,24	34,99
<b>Экономия</b>	<b>–</b>	<b>46,96 (57,8%)</b>	<b>46,21 (56,9%)</b>

В результате анализа косвенных расходов альтернативных сценариев, включающих диагностику с применением неинвазивной методики, суммарные косвенные издержки составили 8,62 млн руб. в течение 10 лет, что на 54,80 млн руб. меньше, чем в случае применения существующего комбинированного метода скрининга в I триместре беременности с последующим подтверждением результатов инвазивной диагностикой.

На основании полученных данных о прямых и косвенных затратах были рассчитаны суммарные издержки регионального бюджета на диагностику анеуплоидий, прерывание беременности, социальные выплаты и реабилитацию детей с аномалиями кариотипа в течение 10 лет при существующей схеме пренатальной диагностики, а также гипотетических альтернативных сценариях скрининга (табл. 6).

За счет сокращения косвенных расходов при выявлении дополнительных эпизодов ХА анализируемые схемы диагностики, включающие НИПТ, позволяют уменьшить суммарные расходы регионального бюджета Томской области,



причем экономия достигает 46,21–46,96 млн руб. в течение 10 лет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате данного исследования, проведенного на территории Томской области, при смоделированном внедрении неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в структуру пренатального скрининга беременных высокого риска возникновения хромосомной аномалии (ХА) у плода в I триместре установлено, что за счет гипотетического значительного числа снижения ложноположительных результатов, минимизации количества инвазивных вмешательств возможно выявить дополнительно до 35% аномалий кариотипа плода. В то же время увеличение и расширение объема и числа обследований за счет НИПТ может привести к росту прямых расходов системы здравоохранения (до 48,3% от таковых, необходимых при традиционном алгоритме пренатального скрининга).

В результате проведенного анализа эффективности затрат для каждого из трех сравниваемых сценариев диагностики ХА была оценена стоимость выявления одного случая ХА. Установлено, что внедрение НИПТ в схему пренатального скрининга позволяет не только повысить частоту выявления ХА, но и минимизировать бюджет системы здравоохранения, расходуемый на выявление одного

случая ХА, на 6,7–9,4%. Данный факт говорит об экономическом преимуществе схемы диагностики, включающей НИПТ, которая помогает повысить эффективность расходов бюджета средств.


За счет повышения эффективности пренатальной диагностики достигается экономия косвенных затрат, связанных с социальными выплатами, пособиями по временной нетрудоспособности родителей, ухаживающих за ребенком-инвалидом, и издержками на реабилитацию, обучение и адаптацию детей с аномалиями кариотипа. Так, в 10-летнем горизонте исследования экономия суммарных затрат региона может достигать 46,21 млн руб. при использовании алгоритма пренатального скрининга, предполагающего внедрение в группе пациенток высокого риска возникновения ХА у плода НИПТ с последующей верификацией его положительных результатов инвазивной диагностикой.

Таким образом, в сравнении с текущей клинической практикой применение комбинации НИПТ и инвазивных диагностических процедур является предпочтительной альтернативой, так как позволяет не только повысить эффективность выявления ХА, но и избежать необоснованных прерываний беременности в результате уменьшения числа инвазивных вмешательств, а в долгосрочной перспективе — достичь экономии регионального бюджета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гинтер Е. К. *Медицинская генетика: учебник*. М.: Медицина, 2003. 448 с.
2. Жученко Л. А. *Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка в учреждениях государственной и муниципальной систем здравоохранения РФ. Современная концепция и алгоритмы*. Брошюра для врачей. М., 2011. 30 с.
3. Жученко Л. А., Андреева Е. Н., Воскобоева Е. Ю. *Реализация мероприятий Национального проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» в Московской области* // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013. № 4. С. 6–12.
4. Жученко Л. А., Андреева Е. Н., Одегова Н. О., Степнова С. В. и др. *Современная концепция и инновационные алгоритмы пренатальной диагностики в рамках нового национального проекта Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Дородовая (пренатальная) диагностика нарушений развития ребенка»* // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2011. Т. 11. № 1. С. 8–12.
5. Николаидес К. *Ультразвуковое исследование в 11–13<sup>+</sup> недель беременности* / Пер. с англ. А. Михайлова, Е. Некрасова. СПб.: Петрополис, 2007. 142 с.
6. Смирнова А. Ю., Хамошина М. Б. *Эффективность внедрения лечебно-диагностических пренатальных технологий в Приморском крае* // *Мат-лы второго международного конгресса по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи»*. М., 2008. С. 348–349.
7. Смирнова А. Ю., Хамошина М. Б., Заякина Л. Б. *Пренатальная диагностика и факторы риска рождения ребенка с врожденными аномалиями в Приморском крае* // *Вестн. РУДН*. 2009. № 5. С. 54–63.
8. *Федеральная служба государственной статистики. Доходы. Расходы и сбережения населения за 2014 год*. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/level/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/level/#) (дата обращения — 15.05.2016).
9. Юдина Е. В., Медведев М. В. *Дородовая диагностика синдрома Дауна в России в 2005 году, или пренатальная драма в трех частях с прологом и эпилогом* // *Пренатальная диагностика*. 2007. Т. 6. № 4. С. 252–257.
10. Akolekar R., Bower S., Flack N., Bilardo C. et al. *Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of cho-*

*ronic villus sampling* // *Prenat. Diagnosis*. 2011. Vol. 31. N 1. P. 38–45.

11. Ashoor G., Syngelaki A., Wagner M., Birdir C. et al. *Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 206. N 4. P. 322.e1–5.
12. Ashoor G., Syngelaki A., Wang E., Struble C. et al. *Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method* // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 41. N 1. P. 21–25.
13. Gil M. M., Akolekar R., Quezada M. S., Bregant B. et al. *Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: meta-analysis* // *Fetal Diagn. Ther.* 2014. Vol. 35. N 3. P. 156–173.
14. Gil M. M., Quezada M. S., Revello R., Akolekar R. et al. *Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis* // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 45. N 3. P. 249–266.
15. Gratacós E., Nicolaides K. H. *Clinical perspective of cell-free DNA testing for fetal aneuploidies* // *Fetal Diagn. Ther.* 2014. Vol. 35. N 3. P. 151–155.
16. *Neonatal-perinatal database and birth defects surveillance. Report of the regional review meeting*. URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/204361> (дата обращения — 15.05.2016).
17. Nicolaides K. H., Syngelaki A., Ashoor G., Birdir C. et al. *Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 207. N 5. P. 374.e1–6.
18. Nicolaides K. H. *Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks* // *Prenat. Diagn.* 2011. Vol. 31. N 1. P. 7–15.
19. Norton M. E., Brar H., Weiss J., Karimi A. et al. *Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 207. N 2. P. 137.e1–8.
20. *Primary health care approaches for prevention and control of congenital and genetic disorders*. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/2293/1/B126\\_10-en.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/2293/1/B126_10-en.pdf) (дата обращения — 15.05.2016).
21. Tabor A., Alfirevic Z. *Update on procedure related risks for prenatal diagnosis techniques* // *Fetal Diagn. Ther.* 2010. Vol. 27. N 1. P. 1–7. 

Библиографическая ссылка:

Емельяненко Е. С., Ветрова Н. В., Масюк С. В., Исаев А. А. и др. *Клиническая и экономическая эффективность методов пренатальной диагностики хромосомных аномалий* // *Доктор.Ру*. 2016. № 3 (120). С. 43–51.

## «Эндокринная система — определяющая, регулирующая, одна из главных интегрирующих систем наряду с нервной»

*Петунина Нина Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России. Главный эндокринолог Центрального федерального округа РФ.*

*Автор более 250 печатных работ, глав в учебниках и монографиях, методических рекомендаций для практических врачей, соавтор Национального руководства по специальности «Эндокринология» (2016), Федерального руководства «Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ». Член редколлегий научно-практических медицинских журналов «Проблемы эндокринологии», «Сахарный диабет», «Клиническая и экспериментальная тиреологика», «Доктор.Ру». Член Правления Московской городской ассоциации эндокринологов (секция «Преподавание эндокринологии»), член Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes).*

*Под ее руководством защищены 6 диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.*

*Награждена грамотами Министерства здравоохранения и социального развития РФ и факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова.*

*Получила диплом о дополнительном (к высшему) образовании «Преподаватель высшей школы» (2013).*



**— Уважаемая Нина Александровна, Ваш отец — знаменитый академик Александр Федорович Краснов. Это как-то повлияло на Ваш выбор профессии? И почему Вы выбрали именно эндокринологию?**

— Я считаю своего отца главным учителем. Во многом он определил систему координат, которой я стараюсь следовать в жизни и, безусловно, в профессии. Его жизнь — пример трудолюбия, служения долгу. Он достиг очень больших высот в профессии (его специальность — травматолог-ортопед), в течение 31 года был ректором Самарского государственного медицинского университета, вел важную общественную деятельность, будучи депутатом, возглавляя местное подразделение Комитета защиты мира, но главным делом в своей жизни считал медицину. Мой отец был новатором, создателем и, кроме того, яркой, харизматичной личностью, великолепным оратором. Поскольку я имела перед глазами такой пример, сомнений, что я стану врачом, у меня не было. Подкрепило мой выбор также то обстоятельство, что практи-

чески все в нашей семье — врачи, так что я представитель медицинской династии.

Почему эндокринология? Не могу сказать, что я уже с первого курса выбрала это направление: необходимо было разобраться в медицинских науках, чтобы чему-то отдать предпочтение. На четвертом курсе начались занятия на кафедре эндокринологии Куйбышевского медицинского института (ныне Самарский государственный медицинский университет). Заведовала кафедрой профессор Нелли Ильинична Вербовая. Поначалу на меня произвело впечатление ее отношение к делу: я видела, как организован ее рабочий день, как она общалась с пациентами, со студентами, — а уже потом я вникла в суть специальности, поняла, что эндокринная система — определяющая, регулирующая, одна из главных интегрирующих систем наряду с нервной. Лекции профессора Н. И. Вербовой помню до сегодняшнего дня. Возник интерес к эндокринологии, и выбор был сделан. По прошествии лет я понимаю, что он абсолютно правильный.

В последние десятилетия эндокринология как наука бурно развивается, изменились диагностические подходы, открыты неклассические эндокринные железы, такие как жировая ткань, эндотелий сосудов, а теперь еще и мышцы, вырабатывающие миокины. Это положило начало новейшему этапу развития эндокринологии. Так что ключевое научное направление работ моего отца, академика РАН А. Ф. Краснова, — миология — оказалось тесно связанным с моим профессиональным выбором — эндокринологией. Я не говорю уже о других, более изученных «точках соприкосновения» эндокринологии и травматологии, таких как, например, остеопороз.

Но основным направлением моих научных работ в эндокринологии стала тиреологика. Не могу не вспомнить своего научного руководителя — профессора Михаила Ивановича Балаболкина, поручившего мне, аспирантке, в 1984 году исследования по аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы. Изучение фундаментальной и клинической тиреологика воплотилось позже в кандидатскую

и докторскую диссертации, а теперь и в научные исследования моих учеников.

**— Как изменились эпидемиологическая характеристика, структура, частота встречаемости заболеваний щитовидной железы в последнее время?**

— Говоря о медико-социальной значимости заболеваний щитовидной железы, нельзя не остановиться на теме йодного дефицита. Эта проблема остается актуальной в России, в том числе в Москве и Московской области, во многом определяя структуру заболеваний щитовидной железы. К сожалению, в России законодательного регулирования йодирования соли нет и ее использует небольшая часть населения. Более 150 стран приняли закон по обязательному йодированию соли, из стран бывшего СССР только Украина и Россия не решили эту задачу.

Основным клиническим проявлением йодного дефицита является высокая распространенность диффузного нетоксического зоба у молодых пациентов и узлового эутиреоидного зоба, часто с развитием синдрома тиреотоксикоза в последующем, у лиц пожилого возраста вследствие декомпенсации функциональной автономии. Чаще всего это субклинический тиреотоксикоз, ассоциированный с увеличением риска мерцательной аритмии и остеопороза. Наиболее частый вопрос практикующих врачей: что делать с такими больными, лечить или не лечить субклинический тиреотоксикоз? В настоящее время, чтобы ответить на такие вопросы, можно обратиться к клиническим рекомендациям, которые по сути являются «шпаргалкой» для врача и обновляются по мере получения новой доказательной информации. В 2014 году вышли рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению синдрома тиреотоксикоза, а в 2015 году Американская тиреологическая ассоциация определила свою позицию по этому вопросу в рекомендациях по субклиническому тиреотоксикозу.

Не ослабевает научный и практический интерес к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы, таким как болезнь Грейвса и хронический аутоиммунный тиреоидит, хотя уточнение их патогенеза на сегодняшний день принципиально не изменило стратегии ведения больных с данными патологиями.

Клинической базой нашей кафедры являются три эндокринологических отделения с мощным коечным фон-

дом: это городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова и Центральная клиническая больница МВД РФ. Структура обращений больных не позволяет нам утверждать, что таких пациентов стало меньше. При анализе врачебных ошибок в последние годы особое внимание обращают на аутоиммунные полиэндокринные синдромы, наиболее часто это аутоиммунный полигландулярный синдром второго или третьего типа. Они включают в том или ином виде заболевания щитовидной железы: либо в форме болезни Грейвса, диффузно-токсического зоба, либо в форме хронического аутоиммунного тиреоидита, иногда со сменой функционального состояния щитовидной железы, в сочетании с надпочечниковой недостаточностью аутоиммунной природы и сахарным диабетом первого типа. Это сложная когорта больных, трудная и для диагностики, и для коррекции состояния, и для статистического учета. Например, в течение 5 лет у пациента наблюдают гипотиреоз, потом у него развивается тиреотоксикоз, потом опять возникает гипопаратиреоз щитовидной железы. Подобные случаи, хотя они и немногочисленны, всегда сложны для курации, требуют периодических скрининговых исследований функции щитовидной железы и других эндокринных желез, при выявлении изменений — серологической диагностики, а также обследования родственников первой линии родства.

Отдельно скажу об эндокринной офтальмопатии, часто сочетающейся с аутоиммунной патологией щитовидной железы. На базе городской клинической больницы № 67 при непосредственном участии сотрудников кафедры эндокринологии Института профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова сотрудники эндокринологического и офтальмологического отделений активно занимаются этим направлением как в научном, так и в практическом плане. На сегодняшний день на нашей клинической базе есть все возможности для современной диагностики и лечения данного заболевания: визуализация орбит (УЗИ, КТ, МРТ), радионуклидная диагностика на основе радиоактивных изотопов технеция 99m, йода-131, исследование гормонального профиля. В терапии используются современные схемы медикаментозного воздействия, а в перспективе — применение хирургического лечения.

С этой целью в Германии, в специализированном центре, методам декомпрессии орбит обучен молодой специалист-офтальмолог.

На основе результатов генетических, иммунологических и клиническо-инструментальных исследований уточнены патогенетические механизмы развития эндокринной офтальмопатии и предложены методы оптимизации лечения, которые внедряются в клиническую и педагогическую практику. С позиции доступности комплексного подхода к ведению таких пациентов в условиях городской клинической больницы это предложение является уникальным, поскольку в предшествующий период высокоспециализированную помощь им оказывали в Москве только в федеральных учреждениях.

**— Каковы особенности течения заболеваний щитовидной железы при беременности и течения беременности при заболеваниях щитовидной железы? Существуют ли современные рекомендации по лечению и профилактике осложнений?**

— Это очень важный вопрос, потому что тиреоидная функция во многом определяет закладку, дифференцировку органов и тканей и рождение здорового ребенка. Здесь нужно выделить два аспекта. Первый — понимание того, что беременность (например, вследствие генетической предрасположенности) может спровоцировать заболевание щитовидной железы, которое себя ранее не проявляло.

Второй аспект — женщина уже имеет ту или иную патологию щитовидной железы. Природа мудра, и при наступлении беременности она помогает выносить, родить нормального ребенка, потому что развивается иммунологическая ремиссия аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Но возможно и другое: беременность способна ухудшить течение болезни, и могут потребоваться согласованные действия эндокринолога и акушера-гинеколога для коррекции выявленных нарушений, сохранения беременности и рождения здорового ребенка.

Несмотря на десятилетние дискуссии о необходимости проведения скрининговых исследований, оценивающих функцию щитовидной железы и аутоиммунные заболевания, еще раз хочу отметить их важность на ранних сроках беременности, в первом триместре, а уже в зависимости от конкретных показателей нужно принимать решение



о простом мониторинге либо тактических шагах в лечении. Очень эффективным оказалось содружество акушеров-гинекологов и эндокринологов: практически всем беременным при первичном обращении в амбулаторном звене проводят такие обследования. Напомню, что беременные и кормящие женщины, а также дети до трех лет, по мнению Всемирной организации здравоохранения, входят в группу повышенного риска развития йоддефицитных заболеваний. Потребность в йоде у них выше в силу физиологических особенностей. У беременных женщин она составляет около 250 мкг в сутки, им необходимо назначать лекарственный препарат — йодид калия. Если мы не будем заниматься йодной профилактикой на должном уровне, то потеряем интеллект нации.

В последние годы вышло немало рекомендаций по ведению беременности у женщин с заболеваниями щитовидной железы: документы Американской и Европейской тиреологической ассоциаций, Американской ассоциации клинических эндокринологов. Рекомендации на эту тему выходили в 2007, 2011 и 2012 годах. Уровень их доказательности по некоторым пунктам, к сожалению, не очень высок, так как с позиции этики беременность не предполагает формирования каких-то контрольных групп, изучения вопроса, кого лечить, а кого нет. Помогает в этой ситуации то, что клинические рекомендации формируются на основе большого фактического материала.

Из более поздних документов могу назвать рекомендации Европейской тиреологической ассоциации по субклиническому гипотиреозу у беременных и детей (2014), а также Российский национальный консенсус по диагностике, лечению и послеродовому наблюдению при гестационном сахарном диабете (2013). Позиция Российской ассоциации эндокринологов по ведению беременных женщин с эндокринопатиями изложена в Национальном руководстве по эндокринологии, последний выпуск которого вышел в 2016 году.

**— Расскажите, пожалуйста, об инновационных методах диагностики и лечения в эндокринологии.**

— Наверное, о новых технологиях удобнее всего говорить на примере лечения сахарного диабета как первого, так и второго типа, поскольку внедрение новых технологий во многом касается именно этих нозологий. Можно отметить и новые возможности формата терапии,

и появление новых групп лекарственных препаратов. В течение жизни одного поколения врачей возможности очень расширились. Инсулин, бигуаниды, препараты сульфонилмочевины — вот все, чем мы располагали в конце 1990-х — начале 2000-х годов. А дальше — прорыв. Появились инкретиномиметики — препараты, которые по механизму действия сродни гормонам желудочно-кишечного тракта, вырабатываемым в ответ на прием пищи и вызывающим стимуляцию секреции инсулина; ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров второго типа — инновационные технологии лечения больных сахарным диабетом, имеющие массу преимуществ по эффективности, безопасности, собственно по патофизиологическому подходу.

Создается так называемый умный инсулин, который действует, когда это нужно; в стадии разработки находятся несколько вариантов неинвазивных форм инсулина для ингаляционного перорального, трансбуккального, введения. Уже сейчас существуют новые способы его введения — шприцы-ручки, инсулиновые помпы. Применение помп существенно улучшает качество жизни больных, особенно того их варианта, который по сути является протечей искусственной поджелудочной железы, — с непрерывным мониторингом глюкозы и введением необходимого количества инсулина в зависимости от полученного результата.

Система постоянного мониторинга глюкозы CGMS, предоставляющая полную информацию об изменениях уровня глюкозы в крови в течение суток, включая скрытую гипогликемию, дефицит инсулина, позволяет разобраться в сложных ситуациях, рационально корректировать терапию. На базе Эндокринологического научного центра Минздрава России открыта лаборатория клэмп-технологий. Молекулярно-генетические и гормонально-метаболические технологии уже сегодня помогают осуществлять персонализированный подход и, как завещали наши учителя, лечить не болезнь, а больного.

«Умные» приборы каждый день помогают пациенту с диабетом, улучшая качество его жизни. Глюкометры, системы наблюдения паттернов отслеживают динамику показателей гликемии больного, «сообщают» ему об изменениях в показателях и необходимости коррекции дозы препарата. Это позволяет предотвратить тяжелые гипогликемии и гипергликемии. Работая на базе отделения эндокринологии скоропомощ-

ной городской клинической больницы № 67 на протяжении почти 30 лет, я могу сказать, что в последнее время случаи госпитализации в состоянии диабетической комы редки.

Внедрение новых технологий требует обучения как врача, так и пациента. Наша кафедра — одна из тех, которые занимаются профессиональным обучением врачей, активно участвуя в становлении системы непрерывного профессионального образования. На протяжении последних лет функционируют также школы по обучению больных диабетом, кабинеты диабетической стопы. Данная система заработала и привела к хорошим результатам. В одной из последних публикаций академик РАН Иван Иванович Дедов отметил, что, по оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, Россия вошла в первую десятку стран, которые за последние годы добились наибольших успехов по снижению распространенности неинфекционных заболеваний, в том числе сахарного диабета. Разве это не убедительное доказательство эффективности создания и организации работы диабетологической службы в стране?

**— Есть ли у Вас хобби?**

— Хобби... Образовательный процесс или подготовка к нему, создание методических материалов, новых программ занимают много времени в моем графике. Работа с электронными ресурсами стала моим хобби. Если же говорить о том, чем мне хотелось бы заниматься, будь у меня такая возможность... Если бы я не была врачом, то стала бы архитектором, возможно, дизайнером. Я изучаю литературу по данным направлениям, освоенное пытаюсь использовать на практике. Это доставляет мне удовольствие.

**— Что бы Вы пожелали нашим читателям?**

— Хочу пожелать врачам всех специальностей использовать те возможности, которые в последнее время привносит бурно развивающаяся наука. Особое удовольствие доставляет способность помочь больному, сохранить качество жизни. Одно из направлений, которое сейчас очень актуально, — так называемая персонализированная, «приталенная» терапия. Пожелание врачам — иметь реальную возможность использовать этот принцип.

Специально для *Doctor.Ru*  
Елисова О. В.



# Влияние ингибиторов натрий-зависимых котранспортеров глюкозы 2 типа на уровень гликированного гемоглобина и массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа

А. М. Мкртумян<sup>1</sup>, Т. Н. Маркова<sup>1, 2</sup>, Н. К. Мищенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы

**Цель обзора:** представить данные клинических исследований влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium-glucose cotransporter 2 — SGLT2) на уровень гликированного гемоглобина (Hb<sub>A1c</sub>) и массу тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

**Основные положения.** Установлено, что при СД2 повышена реабсорбция глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что является одним из механизмов развития гипергликемии. Ингибиторы SGLT2 — новая группа сахароснижающих препаратов — блокируют реабсорбцию глюкозы в проксимальных извитых канальцах почек, усиливая глюкозурию у пациентов с СД. Уникальная особенность ингибиторов SGLT2 состоит в инсулиннезависимом механизме действия. Они вызывают глюкозурию до 70–90 г в сутки и связанное с ней снижение уровня Hb<sub>A1c</sub> в среднем на 0,8–0,9%, а также уменьшение массы тела, преимущественно за счет висцеральной жировой ткани.

**Заключение.** Ингибиторы SGLT2 способствуют не только значимому уменьшению гипергликемии, но и снижению массы тела, в основном за счет висцеральной жировой ткани, что особенно актуально для пациентов с СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа, глюкозурия, снижение массы тела.

## Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Glycosylated Hemoglobin Levels and Body Weight in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

А. М. Mkrtyunyan<sup>1</sup>, Т. N. Markova<sup>1, 2</sup>, N. K. Mishchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 52, Moscow

**Objective of the Review:** To provide the results of clinical studies that evaluated the effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on glycosylated haemoglobin Hb<sub>A1c</sub> levels and body weight in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Key Points:** These studies showed that in patients with T2DM glucose reabsorption in proximal tubules is increased; this is one of mechanisms that leads to hyperglycemia. A new group of glucose-lowering agents — SGLT2 inhibitors — block reabsorption of glucose in proximal convoluted tubules and thus induce glycosuria in diabetic patients. A unique characteristic of SGLT2 inhibitors is their insulin-independent mode of action. These drugs induce a maximum of 70–90 g of daily urinary glucose excretion and an associated reduction in HbA1c levels (on average by 0.8–0.9%) and in body weight, mostly by decreasing the amount of visceral fat.

**Conclusion:** SGLT2 inhibitors not only significantly reduce hyperglycemia but also decrease body weight, mostly through the loss of visceral fat; the latter effect is especially important for T2DM patients.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors, glycosuria, body-weight reduction.

С каждым годом количество больных сахарным диабетом (СД) увеличивается, и в 2040 г., по оценкам экспертов, оно составит 642 млн человек в мире [20]. Согласно официальным данным, в Российской Федерации зарегистрировано 4,04 млн больных СД, при этом их истинное число, по сведениям ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, составляет 9–10 млн человек [1]. В основном заболеваемость растет за счет больных СД 2 типа (СД2), что отражает общемировые тенденции [3].

СД2 — хроническое прогрессирующее заболевание с мультифакторным механизмом развития, в основе которого лежат инсулинорезистентность и снижение функции β-клеток поджелудочной железы. Как известно, помимо основных механизмов, прогрессирование гипергликемии

при СД2 вызывают и другие факторы: нарушение продукции инкретинов в ЖКТ, увеличение секреции глюкагона α-клетками поджелудочной железы и дисфункция нейротрансмиттеров [11, 17]. В последнее десятилетие все большее значение в регулировании уровня глюкозы крови придают функции почек [4].

В физиологических условиях почки фильтруют до 180 г глюкозы в сутки, при этом практически вся она полностью реабсорбируется с помощью натрий-зависимых котранспортеров глюкозы (sodium-glucose cotransporter — SGLT) в проксимальных извитых канальцах [4, 5, 27]. Выделяют 11 типов таких переносчиков [27], среди которых первостепенное значение имеют SGLT 2-го типа (SGLT2), расположенные в S1-сегменте проксимального извитого канальца

**Маркова Татьяна Николаевна** — д. м. н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России; заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: markovatn18@yandex.ru

**Мищенко Надежда Константиновна** — клинический аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: mischencko.nadejda2015@yandex.ru

**Мкртумян Ашот Мусаелович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: vagrashot@mail.ru

и осуществляющие реабсорбцию до 90% профильтрованной глюкозы. Остальные 10% глюкозы реабсорбируются SGLT 1-го типа (SGLT1) в S2- и S3-сегментах проксимальных извитых канальцев. Молекулы глюкозы, поступившие в эпителиальные клетки почечных канальцев, связываются глюкозными транспортерами (GLUT) и с помощью пассивного транспорта выделяются в кровь. Благодаря  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазе реабсорбируемые ионы натрия переносятся через базолатеральную мембрану из внутриклеточного пространства эпителиоцита в просвет сосуда в обмен на ионы калия [6]. Как показано на экспериментальных моделях, в условиях гипергликемии количество SGLT1, SGLT2 и GLUT увеличивается [18]. Кроме того, повышается резорбтивный потенциал для молекул глюкозы: в норме у здоровых людей он составляет 10,0–11,0 ммоль/л, а у больных СД — на 2,2 ммоль/л (40 мг/дл) выше [13]. У пациентов с СД2 повышена реабсорбция глюкозы в проксимальных почечных канальцах, что является одним из механизмов развития гипергликемии [7, 20].

Специфические мутации в гене *SCL5A2*, кодирующем SGLT2, приводят к развитию редкого аутосомно-рецессивного заболевания — семейной почечной глюкозурии [10, 27]. Гетерозиготное носительство данной мутации характеризуется выделением глюкозы с мочой менее 10 г/л на 1,73 м<sup>2</sup> в сутки, носит доброкачественный характер и, как правило, протекает бессимптомно. Гомозиготное носительство приводит к более значительной глюкозурии (около 10 г/л на 1,73 м<sup>2</sup> в сутки), но также не сопровождается клиническими проявлениями (полиурией, полидипсией, инфекциями мочевыводящей системы, снижением функции почек) [10, 25, 28]. Таким образом, результаты исследований открыли перспективу создания новой группы сахароснижающих препаратов — ингибиторов SGLT2.

Благодаря высокоселективному связыванию с соответствующим белком-переносчиком глюкозы ингибиторы SGLT2 блокируют ее реабсорбцию в проксимальных извитых канальцах почек, усиливая глюкозурию у пациентов с СД [21]. Эффективность препаратов данной группы не зависит от функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что позволяет применять их на любой стадии СД. Снижение концентрации глюкозы в плазме крови способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и опосредованно снижает глюкозотоксичность. Уникальной особенностью ингибиторов SGLT2 является инсулиннезависимый механизм действия. Данное свойство позволяет избежать возникновения гипогликемических состояний и расширяет терапевтический спектр применения описываемых препаратов [23]. Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД, ингибиторы SGLT2 можно применять в дополнение к диете и физическим упражнениям в качестве монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами — как в сочетании с метформином на старте лечения СД2, так и для его интенсификации у пациентов, не достигших целевых значений гликемии [1].

Особое значение имеет влияние препаратов данной группы на массу тела. Экскреция глюкозы с мочой до 70–90 г в сутки приводит к ежедневной потере калорий [2, 14, 15], что клинически проявляется стабильным снижением массы тела, преимущественно за счет жировой ткани [8, 9, 14]. Благодаря такому эффекту ингибиторы SGLT2 значительно отличаются от других групп сахароснижающих препаратов. Как известно, терапия препаратами сульфонилмочевины, глинидами, тиазолидиндионами и инсулинами способствует увеличению массы тела. Метформин и ингиби-

торы дипептидилпептидазы 4-го типа практически не влияют на нее. В то же время сходный эффект — снижение массы тела — вызывает терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида [1].

В настоящее время в РФ зарегистрированы три препарата из группы ингибиторов SGLT2: дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин [2].

Дапаглифлозин — первый представитель группы ингибиторов SGLT2 [22]. Рекомендованная доза препарата составляет 10 мг/сут вне зависимости от приема пищи [2]. Как показало исследование эффективности монотерапии дапаглифлозином в суточной дозе 10 мг на протяжении 24 недель, средние различия в концентрации гликированного гемоглобина ( $\text{Hb}_{\text{A1c}}$ ) в сравнении с плацебо составили 0,66% ( $p < 0,0001$ ) [15]. По данным метаанализа 12 плацебо-контролируемых исследований продолжительностью от 12 до 104 недель, на фоне приема дапаглифлозина в комбинации с одним из следующих препаратов: метформином, глимепиридом, пиоглитазоном, ситаглиптином или инсулином — скорректированный средний уровень  $\text{Hb}_{\text{A1c}}$  уменьшился на 0,52% от исходного (95%-й ДИ: 0,45–0,60%;  $p < 0,001$ ) [26].

Прием дапаглифлозина не только снижает показатели гликемии, но и влияет на массу тела. Так, по результатам нескольких исследований, через 24 недели на фоне терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг/сут масса тела пациентов снизилась в среднем на 1–2 кг, при этом наибольшая динамика отмечена у больных, получавших комбинированную терапию дапаглифлозином и препаратами сульфонилмочевины [22]. Согласно литературным данным, уменьшение массы тела, достигнутое при терапии дапаглифлозином в сочетании с метформином через 52 недели, устойчиво сохранялось на протяжении 208 недель приема препарата и составило 3,65 кг (95%-й ДИ: 3,01–4,30 кг), тогда как при лечении глипизидом в комбинации с метформином через 52 недели наблюдали прибавку массы тела на 0,73 кг (95%-й ДИ: 0,06–1,40 кг). В целом различие между двумя группами составило 4,38 кг (95%-й ДИ: 3,46–5,31 кг) [12].

По результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, на 102-й неделе жировая масса тела пациентов с СД2, получавших комбинацию метформина с дапаглифлозином, уменьшилась на 2,8 кг, а тощая масса тела — на 1,3 кг. По сравнению с группой плацебо дельта объема висцеральной жировой ткани составила 258,4 см<sup>3</sup> (95%-й ДИ: 68,8–448,1 см<sup>3</sup>), объема подкожной жировой ткани — 184,9 см<sup>3</sup> (95%-й ДИ: 10,1–359,7 см<sup>3</sup>). Через 24 недели терапии окружность талии больных в опытной группе уменьшилась на 2,5 см, а через 102 недели — на 5 см по сравнению с исходными значениями. Через 24 недели уменьшение окружности талии превысило соответствующие показатели в группе плацебо на 1,52 см (95%-й ДИ: 0,3–2,7 см;  $p = 0,0143$ ), а через 102 недели — на 2,10 см (95%-й ДИ: 0,3–3,9 см;  $p < 0,05$ ). Такие результаты позволили авторам сделать вывод о преимущественном влиянии дапаглифлозина на висцеральную жировую ткань, что немаловажно с точки зрения снижения инсулинорезистентности [8, 9].

Канаглифлозин, как и дапаглифлозин, эффективно блокирует SGLT2 в проксимальных извитых канальцах почек, приводя к уменьшению гликемии и массы тела. Так, в плацебо-контролируемом исследовании через 26 недель монотерапии канаглифлозином в суточных дозах 100 мг и 300 мг концентрация  $\text{Hb}_{\text{A1c}}$  снизилась на 0,77% и на 1,03% от исходных значений соответственно. Средние различия с плацебо, вычисленные методом наименьших квадратов, составили

0,91% и 1,16% ( $p < 0,001$  для обеих доз) [14, 24]. Уменьшение концентрации  $Hb_{A1c}$  зафиксировано и в других плацебо-контролируемых исследованиях III фазы продолжительностью 18–26 недель, оценивавших эффективность канаглифлозина в двойной терапии с метформином или препаратами сульфонилмочевины, в тройной терапии с метформином и пиоглитазоном, метформином и препаратами сульфонилмочевины, а также в сочетании с инсулином (монотерапия или комбинация инсулинотерапии с сахароснижающими препаратами для приема внутрь).

Согласно объединенным данным плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы, прием канаглифлозина в суточных дозах 100 мг и 300 мг уменьшает концентрацию  $Hb_{A1c}$ : средние различия с группой плацебо составили 0,57–0,74% и 0,70–0,92% соответственно ( $p < 0,001$  для обеих доз) [14]. Терапия данным препаратом не только улучшала гликемический профиль у больных СД2, но и приводила к статистически значимому снижению массы тела по сравнению с плацебо: на 1,84 кг в дозе 100 мг/сут (95%-й ДИ: 1,611–2,064 кг) и на 2,43 кг в дозе 300 мг/сут (95%-й ДИ: 2,199–2,652 кг), преимущественно за счет потери висцеральной и подкожной жировой ткани [14, 24]. По результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, снижение жировой массы составило  $2/3$ , тощей массы —  $1/3$  [14].

Эмпаглифлозин обладает наибольшей селективностью среди всех препаратов данной группы [19]. Монотерапия эмпаглифлозином в суточных дозах 10 мг и 25 мг в течение 24 недель приводит к клинически значимому улучшению показателей гликемии: ее уменьшение по сравнению с плацебо по скорректированному среднему изменению  $Hb_{A1c}$  составило 0,74% (95%-й ДИ: 0,59–0,88%;  $p < 0,0001$ ) и 0,85% (95%-й ДИ: 0,71–0,99%;  $p < 0,0001$ ) соответственно.

Эффективность эмпаглифлозина оценивали и в комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами для приема внутрь в клинических исследованиях III фазы продолжительностью 24 недели [16]. Так, при применении эмпаглифлозина в комбинации с метформином средний уровень  $Hb_{A1c}$  снизился в сравнении с плацебо на 0,57% (97,5%-й ДИ: 0,42–0,72%;  $p < 0,0001$ ) при использовании эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут и на 0,64% (97,5%-й ДИ: 0,48–0,79%;  $p < 0,0001$ ) в дозе 25 мг/сут.

Сходные результаты получены и при исследовании тройных комбинаций [16]. В группе пациентов, принимавших эмпаглифлозин в сочетании с метформином и препаратами сульфонилмочевины, отличия от плацебо по скорректированному среднему снижению содержания  $Hb_{A1c}$  составили 0,64% (97,5%-й ДИ: 0,49–0,79%;  $p < 0,0001$ ) для дозы 10 мг/сут

и 0,59% (97,5%-й ДИ: 0,44–0,74%;  $p < 0,0001$ ) для дозы 25 мг/сут. Комбинации эмпаглифлозина в суточной дозе 10 мг или 25 мг с метформином и пиоглитазоном или только с пиоглитазоном показали одинаковую эффективность, при этом в группе больных, принимавших эмпаглифлозин в дозе 25 мг/сут, зафиксировано более выраженное уменьшение уровня  $Hb_{A1c}$ : на 0,48% (97,5%-й ДИ: 0,27–0,69%,  $p < 0,0001$ ) в суточной дозе 10 мг и на 0,61% (97,5%-й ДИ: 0,40–0,82%;  $p < 0,0001$ ) в суточной дозе 25 мг. По результатам клинических исследований III фазы, через 24 недели приема эмпаглифлозина в суточных дозах 10 мг и 25 мг в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами средняя потеря массы тела составила 1,8 кг и 2,0 кг соответственно. Наибольшее снижение массы тела выявили в сравнительном исследовании по оценке эффективности комбинаций глимепирида с метформином и эмпаглифлозина в дозе 25 мг/сут с метформином. Через 52 недели на фоне терапии с применением эмпаглифлозина масса тела пациентов снизилась в среднем на 3,21 кг, тогда как в группе, в которой назначался глимепирид, отмечено ее увеличение на 1,60 кг, различия между двумя группами составили 4,81 кг (95%-й ДИ: 4,50–5,12 кг;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, зафиксировано снижение массы тела при добавлении эмпаглифлозина в суточных дозах 10 мг и 25 мг к инсулинотерапии на 2,39 кг (97,5%-й ДИ: 1,24–3,54 кг;  $p < 0,0001$ ) и на 2,48 кг (97,5%-й ДИ: 1,33–3,63 кг;  $p < 0,0001$ ) соответственно в сравнении с группой плацебо [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium-glucose cotransporter 2 — SGLT2) — дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина — в лечении сахарного диабета 2 типа (СД2) доказана в многочисленных клинических исследованиях. Ингибиторы SGLT2 увеличивают глюкозурию, приводя к улучшению показателей углеводного обмена. В среднем снижение уровня гликированного гемоглобина на фоне применения ингибиторов SGLT2 составляет 0,8–0,9% [1]. Уникальной особенностью ингибиторов SGLT2 является инсулиннезависимый механизм действия, что позволяет избежать возникновения гипогликемических состояний и расширяет терапевтический спектр применения описываемых препаратов.

Для пациентов с СД2 особенно актуальна способность ингибиторов SGLT2 клинически значимо снижать массу тела, преимущественно за счет висцеральной жировой ткани. Таким образом, создание новой группы сахароснижающих препаратов — ингибиторов SGLT2 — открывает большие перспективы в лечении СД2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 15. С. 1–112.
2. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения — 20.02.2016).
3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Государственный реестр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 3. С. 5–22.
4. Мкртумян А. М., Егшатын Л. В. Новый неинсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2 типа. Дапаглифлозин: результаты клинических исследований. Эффективная фармакотерапия // Эндокринология. Спецвыпуск «Астразенека: мировые стандарты лечения в диабетологии и кардиоэндокринологии». 2015. № 11. С. 17–24.

5. Ушкалова Е. А. Новый класс антидиабетических препаратов — ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров // Фарматека. 2013. № 16. С. 33–36.
6. Шварц В. Я. Новый принцип лечения сахарного диабета 2-го типа путем стимуляции глюкозурии // Пробл. эндокринологии. 2012. № 4. С. 54–57.
7. Abdul-Ghani M. A., Norton L., DeFronzo R. A. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes // Endocr. Rev. 2011. Vol. 32. N 4. P. 515–531.
8. Bolinder J., Ljunggren O., Johansson L., Wilding J. et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin // Diabetes Obes. Metab. 2014. Vol. 16. N 2. P. 159–169.
9. Bolinder J., Ljunggren O., Kullberg J., Johansson L. et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose

- tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 97. N 3. P. 1020–1031.
10. Calado J., Sznajder Y., Metzger D., Rita A. et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. N 12. P. 3874–3879.
  11. DeFronzo R. A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes.* 2009. Vol. 58. N 4. P. 773–795.
  12. Del Prato S., Nauck M., Durán-García S., Maffei L. et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17. N 6. P. 581–590.
  13. Devineni D., Morrow L., Hompesch M., Skee D. et al. Canagliflozin improves glycemic control over 28 days in subjects with type 2 diabetes not optimally controlled on insulin // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. N 6. P. 539–545.
  14. European Medicines Agency. Canagliflozin. EMA Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002649/0000; 2013. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002649/WC500156457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf) (дата обращения — 15.02.2016).
  15. European Medicines Agency. Forxiga (Dapagliflozin). EMA Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002322; 2012. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002322/WC500136024.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf) (дата обращения — 15.02.2016).
  16. European Medicines Agency. Jardiance (Empagliflozin). EMA Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002677/0000; 2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002677/WC500168594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002677/WC500168594.pdf) (дата обращения — 15.02.2016).
  17. Ferrannini E., De Fronzo R. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes // *Eur. Heart J.* 2015. Vol. 36. N 34. P. 2288–2296.
  18. Freitas H. S., Anhe G. F., Melo K. F., Okamoto M. M. et al. Na(+)-glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity // *Endocrinology.* 2008. Vol. 149. N 2. P. 717–724.
  19. Grempler R., Thomas L., Eckhardt M., Himmelsbach F. et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. N 1. P. 83–90.
  20. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7<sup>th</sup> ed. 2015. URL: <http://www.diabetesatlas.org/> (дата обращения — 15.02.2016).
  21. Nair S., Wilding J. P. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. N 1. P. 34–42.
  22. Narendran P., Saeed M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: a review of the literature // *Drug Des. Devel. Ther.* 2014. Vol. 8. P. 2493–2505.
  23. Nauck M. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes // *Drug Des. Devel. Ther.* 2014. Vol. 8. P. 1335–1380.
  24. Rosenthal N., Meininger G., Ways K., Polidori D. et al. Canagliflozin: a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015. Vol. 1358. N 1. P. 28–43.
  25. Santer R., Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a Mendelian trait to a therapeutic target // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. N 1. P. 133–141.
  26. Sun Y., Zhou Y., Chen X., Che W. S. et al. The efficacy of dapagliflozin combined with hypoglycaemic drugs in treating type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. N 4. P. e004619.
  27. Wright E., Hirayama B., Loo D. Active sugar transport in health and disease // *J. Intern. Med.* 2007. Vol. 261. N 1. P. 32–43.
  28. Wright E. M., Loo D. D., Hirayama B. A. Biology of human sodium glucose transporters // *Physiol. Rev.* 2011. Vol. 91. N 2. P. 733–794. 

Библиографическая ссылка:

Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Мищенко Н. К. Влияние ингибиторов натрий-зависимых котранспортеров глюкозы 2 типа на уровень гликированного гемоглобина и массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа // *Доктор.Ру.* 2016. № 3 (120). С. 55–58.



# Синдром поликистозных яичников — междисциплинарная проблема

Е. Э. Гродницкая<sup>1</sup>, Н. А. Ильина<sup>2</sup>, Т. В. Довженко<sup>2</sup>, О. А. Латышкевич<sup>1</sup>, М. А. Курцер<sup>3</sup>, Г. А. Мельниченко<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В. П. Сербского Минздрава России

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

<sup>4</sup> Эндокринологический научный центр Минздрава России, г. Москва

<sup>5</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

**Цель исследования:** охарактеризовать состояние психического и сексуального здоровья, самочувствия и качества жизни пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), выявить возможные взаимосвязи между параметрами психосоциального благополучия, особенностями клинической картины (фенотипами) СПКЯ и приверженностью женщин лечению.

**Дизайн:** сплошное описательное аналитическое исследование.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 96 женщин репродуктивного возраста с СПКЯ по критериям European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine. Проведено их комплексное психопатологическое обследование (MINI-International Neuropsychiatric Interview 6.0 (MINI-6.0), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Symptom Checklist 90 — Revised (SCL-90-R), WHO (Five) Well-Being Index (WHO-5), квантификационная шкала «Сексуальная формула женская»). Изучены особенности маршрутов пациенток с разными фенотипами СПКЯ.

**Результаты.** К моменту исследования 41,7% женщин с СПКЯ (средний возраст — 26,9 ± 4,1 года) имели признаки текущего тревожного и/или депрессивного расстройства (по MINI-6.0 и HADS), а 34,5% — клинически значимое снижение качества жизни (по WHO-5). Признаки сексуальных нарушений были выявлены у 69,2% пациенток, имевших сексуальный опыт. Признаки психосоциального дистресса наблюдали у 71,6% участниц (по SCL-90-R). Обнаружены связи между степенью выраженности тревожных и депрессивных симптомов, уровнем психологического дистресса, качеством жизни, сексуальными нарушениями, рядом социальных факторов, а также клинической картиной СПКЯ. Маршруты пациенток включали от 2 до 12 врачей-гинекологов, медианная продолжительность наблюдения составляла 8 лет, а частота смены врача — раз в 2 года.

**Заключение.** Представляется актуальной разработка современных методических рекомендаций, основанных на комплексном подходе к диагностике и терапии СПКЯ, а также образовательных программ и школ для женщин с СПКЯ на базе гинекологических кабинетов с привлечением врачей других специальностей.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, депрессия, тревога, качество жизни, психологический дискомфорт, сексуальные нарушения.

## Polycystic Ovary Syndrome: Multidisciplinary Issue

E. E. Grodnitskaya<sup>1</sup>, N. A. Ilina<sup>2</sup>, T. V. Dovzhenko<sup>2</sup>, O. A. Latyshkevich<sup>1</sup>, M. A. Kurtser<sup>3</sup>, G. A. Melnichenko<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Center for Family Planning and Reproduction, Moscow Department of Healthcare

<sup>2</sup> Moscow Psychiatry Research Institute, Affiliate of the V. P. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Drug Abuse, Ministry of Health of Russia

<sup>3</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>4</sup> Scientific Center of Endocrinology, Moscow

<sup>5</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Study Objective:** 1) To evaluate the mental and sexual health, psychological well-being, and quality of life of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS); and 2) to identify potential associations between the parameters of psychological well-being, specific clinical manifestations (phenotypes) of PCOS, and treatment compliance.

**Study Design:** This was an overall-population descriptive, analytical study.

**Materials and Methods:** The study included 96 women of reproductive age who had PCOS, as defined by the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine criteria. All these women underwent a comprehensive assessment of their psychopathological symptoms, using the MINI-International Neuropsychiatric Interview 6.0 (MINI-6.0), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Symptom Checklist 90 — Revised (SCL-90-R), WHO (Five) Well-Being Index (WHO-5), and Female Sexual Formulation (quantification scale).

**Study Results:** At the time of their participation in the study (mean age, 26.9 ± 4.1), 41.7% of women with PCOS had signs of anxiety and/or depressive disorder (as assessed by MINI-6.0 and HADS), and 34.5% showed a clinically significant reduction in quality of life (as assessed by WHO-5). Signs of sexual disturbances were found in 69.2% of sexually active patients. Signs of psychosocial disturbances were present in 71.6% of participants (as assessed by SCL-90-R). This study showed correlations between the following parameters: the intensity of anxiety and depressive symptoms, the level of psychological distress, quality of life, sexual disturbances, certain social factors, and a clinical picture of PCOS. Patients had been referred to between 2 and 12 gynecologists; and the median follow-up was 8 years. They changed doctors every 2 years. The authors identified specific features of referral pathways in patients with different phenotypes of PCOS.

**Conclusion:** Promising measures include developing modern guidelines, based on a comprehensive approach to diagnosing and treating PCOS, and providing women with PCOS with educational programs and seminars held at gynecologists' offices with the participation of doctors specialized in other fields.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, depression, anxiety, quality of life, psychological discomfort, sexual disturbances.

Гродницкая Елена Эдуардовна — к. м. н., врач акушер-гинеколог консультативно-диагностического отделения ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ. 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24а. E-mail: elena1778@mail.ru  
(Окончание на с. 60.)

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой одну из самых актуальных проблем репродуктивной эндокринологии и занимает ведущее место в структуре причин бесплодия. По литературным данным, распространенность СПКЯ у женщин репродуктивного возраста достигает 20% [8, 15–17].

Впервые СПКЯ описали в 1935 г. I. L. Stein и M. L. Leventhal [21]. Исследователи отмечали разнообразие форм клинической картины СПКЯ и преимущественное внимание уделяли именно патологии яичников. Возникновение бесплодия они связывали главным образом с утолщением и склерозированием капсулы яичника. За прошедшее время представления научного сообщества о СПКЯ претерпели значительные изменения. Установлена роль эндокринных, генетических факторов, а также влияния внешней среды. На сегодняшний день, однако, ни одна из существующих гипотез развития заболевания не получила однозначного подтверждения [6]. Избыток андрогенов признается большинством ученых основным звеном патогенеза СПКЯ, а наиболее типичные его проявления связаны именно с гиперандрогемией.

В соответствии с рекомендациями ESHRE/ASRM верификация диагноза СПКЯ требует исключения другой патологии, имеющей сходные клинические проявления, и наличия двух из следующих критериев: нарушения овуляции, клинической и/или биохимической гиперандрогении, эхографической картины поликистозных яичников [22]. Соответственно, выделяют четыре фенотипа СПКЯ: классический (при наличии трех критериев) и три неполных, клиническая картина которых определяется комбинацией двух из перечисленных признаков.

За последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении СПКЯ. Но, несмотря на значительный прорыв теоретической медицины в понимании молекулярно-биологических и генетических механизмов развития данного заболевания, методы оценки отдельных симптомов СПКЯ остаются несовершенными [13]. Не установлены четкие взаимосвязи между степенью выраженности этих симптомов и уровнем андрогемии, что затрудняет своевременную диагностику СПКЯ, а это приводит к отсрочке адекватной терапии.

Для нашей страны, кроме того, являются очевидными некоторые медико-социальные проблемы диагностики и терапии СПКЯ. Существует серьезный разрыв между рекомендациями международных сообществ медицинских специалистов и помощью, получаемой женщинами с СПКЯ в условиях российской клинической практики.

В последние десятилетия выявлена связь СПКЯ с повышением риска развития рака эндометрия и метаболических нарушений, которые, в свою очередь, служат факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний

[12, 23, 24]. В литературе приведены свидетельства значительной распространенности у женщин с СПКЯ некоторых психических нарушений, особенно депрессивных и тревожных расстройств, а также существенного снижения качества их жизни и уровня социальной адаптации [9, 11].

Сейчас многие клиницисты не уделяют должного внимания выявлению психических нарушений у женщин с СПКЯ, нередко рассматривая это заболевание исключительно в рамках проблем репродукции. Однако охрана репродуктивного здоровья, по определению ВОЗ, помимо оказания связанных с репродуктивной функцией медицинских услуг, предусматривает и обеспечение сексуального здоровья, заключающегося в состоянии полного физического, психического и социального благополучия, связанного с сексуальностью [25, 26]. Таким образом, само определение охраны репродуктивного здоровья подразумевает разработку мультидисциплинарных подходов к ведению пациенток с СПКЯ.

Психосоциальные проблемы женщин с СПКЯ сравнительно недавно стали предметом изучения специалистов [10, 14]. Эти исследования не лишены методологических недостатков и малочисленны, а в нашей стране — единичны.

В то же время опубликовано достаточное число работ, посвященных исследованию психического состояния пациенток с различными соматическими заболеваниями и подтверждающих их большую подверженность психическим, главным образом тревожным и депрессивным, нарушениям [2, 4, 18]. Авторы этих публикаций отмечают влияние психических расстройств на течение и прогноз соматических заболеваний и подчеркивают важность диагностики таких состояний у пациентов общесоматических учреждений.

Некоторые исследователи предлагают рассматривать СПКЯ как гетерогенное заболевание с репродуктивными, метаболическими и психологическими проявлениями, требующее комплексного подхода к диагностике и лечению [6, 20].

Хронический характер данного заболевания, многообразие его клинических проявлений и сопутствующих рисков, различия подходов специалистов к диагностике и лечению приводят к отсутствию преемственности в ведении пациенток с СПКЯ. Недостаточная информированность женщин о СПКЯ служит причиной нарушения их комплаентности. Все это в итоге ведет к увеличению материальных затрат, снижению эффективности оказания помощи женщинам с СПКЯ и росту неудовлетворенности ее качеством.

СПКЯ сопровождается повышением соматических и психосоциальных рисков. Метаболические нарушения, сахарный диабет 2 типа, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, а также психические расстройства признаны врачебным и научным сообществом социально значимыми проблемами, а преодоление бесплодия рассматривается как одно из приоритетных направлений демографической

**Довженко Татьяна Викторовна** — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психотерапии МНИИ психиатрии — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: dtv99@mail.ru

**Ильина Надежда Алексеевна** — аспирант МНИИ психиатрии — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. 107076, г. Москва, ул. Потешная, д. 3. E-mail: ilina\_nadezhda89@mail.ru

**Курцер Марк Аркадьевич** — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24а. E-mail: m.kurtser@mcclinics.ru

**Латышкевич Олег Александрович** — к. м. н., главный врач ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ. 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 24а. E-mail: sekrGW@cfr.ru

**Мельниченко Галина Афанасьевна** — д. м. н., профессор, академик РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: teofrast2000@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 59.)

политики государства. Таким образом, проблема СПКЯ выходит за рамки медицины и психологии и приобретает социальный характер. Это определяет необходимость разработки моделей взаимодействия медицинских специалистов: гинекологов, эндокринологов, психиатров и врачей других специальностей — и создания бригадных форм помощи пациенткам с СПКЯ.

**Цель исследования:** охарактеризовать состояние психического и сексуального здоровья, самочувствия и качества жизни пациенток с СПКЯ, выявить возможные взаимосвязи между параметрами психосоциального благополучия, особенностями клинической картины (фенотипами) СПКЯ и приверженностью женщин лечению.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы» (ЦПСИР). Оно включало 96 женщин репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом СПКЯ (по критериям ESHRE/ASRM), проходивших амбулаторное лечение у врача акушера-гинеколога в 2013–2015 гг. Процедуры исследования были одобрены локальным этическим комитетом.

Пациентки прошли комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, а также обследование психиатром с использованием краткого международного нейропсихиатрического опросника, версии 6.0 (MINI-International Neuropsychiatric Interview 6.0, MINI-6.0) [19], госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [1, 27], индекса благополучия ВОЗ-5 1999 г. (WHO (Five) Well-Being Index, WHO-5) [26], клинической шкалы самоотчета (Symptom Checklist 90 — Revised, SCL-90-R) [5, 7] и квантификационной шкалы «Сексуальная формула женская» (СФЖ) [3].

**Общая характеристика выборки.** Средний возраст пациенток составил  $26,9 \pm 4,1$  года. Медианное значение (Me) ИМТ —  $21,5 \text{ кг/м}^2$  (межквартильный диапазон:  $19,7\text{--}26,0 \text{ кг/м}^2$ ). Масса тела  $68,8\%$  участниц исследования была нормальной (ИМТ  $< 25 \text{ кг/м}^2$ ) и  $31,2\%$  — избыточной (ИМТ  $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ ).

Большинство пациенток с СПКЯ вели активную трудовую/учебную деятельность ( $n = 82$ ;  $85,4\%$ );  $88,5\%$  женщин имели высшее образование или обучались в вузе на момент исследования. В официальном браке состояли  $69,8\%$  участниц. У  $9,4\%$  пациенток на момент исследования были дети,  $74,0\%$  женщин планировали беременность.

Регулярные сексуальные отношения практиковали  $86,5\%$  пациенток с СПКЯ. У  $54,2\%$  участниц было менее 5 партнеров с начала половой жизни, у  $40,6\%$  — 5 и более.  $5,2\%$  женщин сообщили об отсутствии сексуального опыта.

На момент исследования  $41,7\%$  пациенток находились на терапии КОК,  $13,5\%$  — впервые в жизни. В прошлом КОК назначали  $69,8\%$  участниц исследования.

До обращения в ЦПСИР пациентки с СПКЯ проходили длительный путь обследования и консультаций. Врач, наблюдавший их во время исследования, был как минимум вторым гинекологом, к которому они обращались с жалобами на нерегулярные менструации или невозможность забеременеть (максимальное значение — 12; Me — 4,0; межквартильный диапазон:  $3,0\text{--}5,0$ ). Общая продолжительность наблюдения и/или лечения составила от 1 года до 24 лет (Me — 8,0; межквартильный диапазон:  $3,0\text{--}11,0$ ). Возраст первого обращения к врачу по поводу нерегулярного менструального цикла варьировал от 11 до 32 лет (Me — 18,0;

межквартильный диапазон:  $16,0\text{--}22,0$ ). Медианное значение условного расчетного показателя «врач/год» составило 0,57 (межквартильный диапазон:  $0,4\text{--}1,0$ ).

Обработку данных осуществляли с применением методов описательной и непараметрической статистики, методов оценки нормальности распределения и частотного анализа. Различия между группами оценивали с помощью U-критерия Манна — Уитни. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно критериям MINI-6.0,  $50,0\%$  женщин с СПКЯ к моменту исследования перенесли за свою жизнь как минимум один депрессивный эпизод, состояние  $17,7\%$  соответствовало критериям текущего депрессивного эпизода. В том числе у  $37,5\%$  пациенток имело место генерализованное тревожное расстройство. У  $13,5\%$  участниц исследования отмечали сочетание текущего депрессивного эпизода и генерализованного тревожного расстройства.

Для оценки выраженности симптомов депрессии и тревоги использовали шкалу HADS. Значения, превышавшие норму ( $\geq 8$  баллов) как минимум по одной из субшкал, были выявлены у  $41,7\%$  женщин. Превышение нормальных показателей по субшкале депрессии отмечено у  $12,5\%$ , а по субшкале тревоги — у  $37,5\%$  пациенток, в их числе  $8,3\%$  женщин имели высокие значения по обоим субшкалам.

Значимых различий между группами пациенток с разным семейным положением, уровнем образования, предыдущим сексуальным опытом, нормальным или избыточным ИМТ, проведением или непроведением текущей терапии КОК, с наличием/отсутствием детей или текущего желания забеременеть в степени выраженности симптомов депрессии и тревоги по субшкалам HADS не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Распределение данных по субшкалам SCL-90-R ( $n = 95$ ) оказалось отличным от нормального (критерий Колмогорова — Смирнова). Для оценки выраженности психосоциального дистресса из общей выборки были выделены женщины ( $n = 68$ ;  $71,6\%$ ), демонстрировавшие условно патологические значения хотя бы по одной из субшкал опросника. При этом учитывали показатели, отклонявшиеся от нормативных средних [7] более чем на два стандартных отклонения. Результаты обследования пациенток по отдельным субшкалам представлены в *таблице 1*.

Следует отметить, что основные субшкалы SCL-90-R не имеют диагностического значения для одноименных клинических синдромов, но содержат их отдельные поведенческие, соматические и когнитивные компоненты. Субшкала психотизма включает в большей степени признаки избегающего, изолированного образа жизни, а в ряде случаев — негативного отношения к исследованию. Общий индекс тяжести является обобщенным показателем и характеризует текущее состояние пациента и глубину расстройства.

Все показатели SCL-90-R умеренно/сильно коррелировали с выраженностью симптомов тревоги и депрессии по субшкалам HADS (коэффициент ранговой корреляции  $r_s > 0,4$ ).

Было выявлено влияние семейного положения на уровень психологического дистресса пациенток с СПКЯ: не состоявшие в браке женщины демонстрировали статистически значимо худшие результаты ( $p < 0,05$ ) (*табл. 2*).

Не обнаружено влияния желания забеременеть, наличия детей, уровня образования, предыдущего сексуального опыта, нормального или избыточного ИМТ или текущей терапии КОК на уровень психологического дискомфорта.

Из имевших сексуальный опыт пациенток с СПКЯ ( $n = 91$ ) снижение хотя бы по одному из показателей СФЖ ( $< 3$  баллов), характеризующих отношение женщин к сексуальной жизни, степень увлажнения гениталий к началу полового акта, способность к оргазму, физическую и эмоциональную реакцию на завершение полового акта, имели 69,2% женщин. При этом только 37,4% утвердительно отвечали на прямой вопрос, считают ли они, что испытывают трудности в сексуальной сфере.

В соответствии с нашими данными, уровень сексуальной удовлетворенности был значимо выше в группе состоящих в браке женщин с СПКЯ ( $p < 0,05$ ). Из 67 замужних пациенток только 13,4% испытывали физическое безразличие или боль после завершения полового акта, 25,4% имели половой контакт не чаще одного раза в неделю. В группе ведущих половую жизнь пациенток, не состоящих в официальном браке ( $n = 24$ ), такие проявления имели соответственно 33,3% и 70,8% женщин.

Участницы исследования с более высоким уровнем образования значимо чаще испытывали трудности при достижении оргазма ( $p < 0,05$ ): среди пациенток с высшим образованием реже чем в половине половых контактов достигали оргазма 38,8% из 80 ведущих половую жизнь женщин в сравнении с 9,1% из 11 ведущих половую жизнь пациенток со средним и средним специальным образованием.

В зависимости от текущего планирования беременности установлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между группами пациенток с СПКЯ только по уровню половой активности: занимались сексом не чаще одного раза в неделю 25,3% из 71 планировавшей беременность женщины в сравнении с 80,0% из 20 пациенток, которые вели половую жизнь, но не планировали беременность.

Статистически значимых различий по показателям сексуального благополучия между группами пациенток с СПКЯ с различным сексуальным опытом, нормальным или избыточным ИМТ, наличием/отсутствием детей, проведением или непроведением текущей терапии КОК не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Из 87 женщин, заполнивших форму опросника WHO-5, клинически значимые показатели ( $< 13$  баллов), свидетельствующие о высокой вероятности наличия психических расстройств, имели место у 34,5% пациенток (Me — 15,0; межквартильный диапазон: 11,0–18,0).

Найдена связь качества жизни участниц и выявляемых у них депрессивных и тревожных проявлений (коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $r_s$ ). Установлена отрицательная корреляционная связь степени благополучия по данным WHO-5 с числом баллов по субшкалам тревоги HADS и SCL-90-R (соответственно  $r_s = -0,45$  и  $r_s = -0,33$ ), а также с количеством баллов по субшкалам депрессии HADS и SCL-90-R (соответственно  $r_s = -0,29$  и  $r_s = -0,31$ ).

Таблица 1

Результаты обследования пациенток с синдромом поликистозных яичников по основным шкалам Symptom Checklist 90 — Revised ( $n = 95$ ), баллы

Субшкалы	Медиана	Межквартильный диапазон	Нормативные значения	Количество пациенток с патологическими значениями	
				абс.	%
Соматизация	0,50	0,25–0,92	$0,42 \pm 0,18$	28	29,5
Обсессивность/компульсивность	0,60	0,20–1,10	$0,37 \pm 0,15$	46	48,4
Межличностная чувствительность	0,56	0,33–1,11	$0,47 \pm 0,26$	34	35,8
Депрессия	0,62	0,23–1,08	$0,39 \pm 0,27$	24	25,3
Тревожность	0,40	0,20–0,80	$0,31 \pm 0,25$	21	22,1
Враждебность	0,50	0,17–1,00	$0,38 \pm 0,14$	43	45,3
Навязчивые страхи	0,14	0,00–0,42	$0,14 \pm 0,12$	28	29,5
Паранойяльность	0,30	0,17–0,67	$0,31 \pm 0,11$	29	30,5
Психотизм	0,20	0,00–0,40	$0,14 \pm 0,09$	29	30,5
Общий индекс тяжести	0,52	0,27–0,78	$0,32 \pm 0,17$	37	38,9

Таблица 2

Сравнение показателей Symptom Checklist 90 — Revised в группах пациенток, сформированных в зависимости от семейного положения, баллы

Субшкалы	В официальном браке ( $n = 66$ )		Не замужем ( $n = 29$ )		P
	медиана	межквартильный диапазон	медиана	межквартильный диапазон	
Соматизация	0,42	0,17–0,75	0,67	0,33–1,17	0,02
Межличностная чувствительность	0,56	0,33–1,00	1,00	0,44–1,33	0,02
Депрессия	0,58	0,23–0,77	0,77	0,38–1,62	0,04
Враждебность	0,50	0,17–0,67	0,67	0,33–1,50	0,01
Паранойяльность	0,33	0,00–0,50	0,50	0,17–1,00	0,03
Общий индекс тяжести	0,43	0,24–0,74	0,67	0,38–1,07	0,04



Желание забеременеть, наличие детей, уровень образования, семейное положение, предыдущий сексуальный опыт, нормальный или избыточный ИМТ, текущая терапия КОК не влияли на качество жизни (WHO-5).

### Особенности психосоциального благополучия женщин с разными фенотипами синдрома поликистозных яичников

Распределение пациенток по фенотипам СПКЯ показано в таблице 3. Ввиду малой представленности в общей выборке женщин с овуляторным фенотипом, на первом этапе все пациентки с неполными фенотипами СПКЯ были объединены в одну группу. На втором этапе в отдельную группу были выделены женщины с неандрогенным фенотипом СПКЯ.

Выявлены статистически значимые различия между группами 1 и 2 (с полным и неполными фенотипами СПКЯ) по показателю тревоги HADS ( $p < 0,05$ ), приближающиеся к статистически значимым различиям — по показателям обсессивности/компульсивности и депрессии SCL-90-R ( $p < 0,1$ ) (табл. 4).

Статистически значимые различия между группами А и Б (с андрогенными и неандрогенным фенотипами) обнаружены по показателям обсессивности/компульсивности, депрессии и тревоги SCL-90-R, а также общей продолжительности лечения/наблюдения у специалистов ( $p < 0,05$ ). Приближающиеся к статистически значимым различиям отмечены также по показателям тревоги HADS и «врач/год» ( $p < 0,1$ ) (см. табл. 4).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о значительной частоте депрессивных и тревожных нарушений у пациенток с СПКЯ, что согласуется с данными зарубежных и отечественных ученых о большой распространенности психических, в том числе аффективных, расстройств у женщин с этой формой гинекологической патологии.

На момент обследования у 40 (41,7%) из 96 женщин было выявлено депрессивное и/или тревожное расстройство (в соответствии с критериями MINI-6.0). Такие же данные получены и при использовании HADS: показатели тревоги и/или депрессии, превышавшие нормальные

Таблица 3

### Формирование групп пациенток в зависимости от распределения по фенотипам синдрома поликистозных яичников (n = 96)

Фенотипы	Количество пациенток		Группы	Количество пациенток		Группы	Количество пациенток	
	абс.	%		абс.	%		абс.	%
Классический	33	34,4	Группа 1 (классический фенотип)	33	34,4	Группа А (андрогенные фенотипы)	62	64,6
Овуляторный	9	9,4						
Ановуляторный	20	20,8						
Неандрогенный	34	35,4	Группа 2 (неполные фенотипы)	63	65,6	Группа Б	34	35,4

Таблица 4

### Сравнение показателей психосоциального благополучия в группах пациенток, сформированных в зависимости от фенотипа синдрома поликистозных яичников

Показатели	Медиана	Межквартильный диапазон	Медиана	Межквартильный диапазон	P
1.	Группа 1 (n = 33)		Группа 2 (N = 63)		–
Тревога по HADS, баллы	5,0	2,0–7,0	7,0	4,0–9,0	0,04
Обсессивность/компульсивность по SCL-90-R, баллы	0,4	0,2–0,9	0,7	0,3–1,3	0,06
Депрессия по SCL-90-R, баллы	0,4	0,2–0,7	0,7	0,2–1,2	0,08
2.	Группа А (n = 62)		Группа Б (n = 34)		–
Тревога по HADS, баллы	6,0	3,0–8,0	7,0	4,0–10,0	0,09
Обсессивность/компульсивность по SCL-90-R, баллы	0,5	0,2–0,9	0,8	0,6–1,3	0,01
Депрессия по SCL-90-R, баллы	0,5	0,2–0,8	0,8	0,5–1,3	0,02
Тревога по SCL-90-R, баллы	0,3	0,1–0,8	0,6	0,3–1,0	0,03
Лет на лечении	6,5	3,0–10,0	10,0	6,0–12,0	0,02
Врачей в год	0,6	0,4–1,0	0,5	0,3–1,0	0,07

Примечания.

1. Группы 1 и 2 — группы с классическим (полным) и неполными фенотипами; А и Б — с андрогенными и неандрогенным фенотипами.

2. HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale, SCL-90-R — Symptom Checklist 90 — Revised.

значения как минимум по одной из субшкал, имели место у 41,7% пациенток.

Следует отметить, что обследованная группа состояла преимущественно из социально активных женщин с высоким уровнем образования, ведущих активную трудовую/учебную деятельность. При среднем возрасте около 27 лет примерно 50% пациенток уже перенесли как минимум один депрессивный эпизод (в анамнезе или текущий). По данным WHO-5, примерно у трети участниц зафиксировано достаточно выраженное снижение качества жизни. Показана обратная взаимосвязь между показателем качества жизни WHO-5 и выраженностью симптомов тревоги и депрессии (HADS и SCL-90-R).

В соответствии с нашими данными, для пациенток с СПКЯ также характерны сексуальные нарушения, связанные с субъективным отношением к половой жизни и объективными параметрами реализации полового акта. При этом только около половины женщин, испытывавших дискомфорт в сексуальной сфере, признавали наличие проблем. Обращают на себя внимание данные о частоте половых контактов у женщин с СПКЯ: около четверти планировавших на момент исследования беременность пациенток сообщили, что занимаются сексом не чаще одного раза в неделю, среди не планировавших беременность этот ответ дали 80,0% обследованных. Показана связь сексуального благополучия и таких

социальных факторов, как уровень образования и семейное положение.

Признаки психосоциального дистресса демонстрировали 71,6% пациенток (SCL-90-R), причем больший уровень неблагополучия имели незамужние пациентки и участницы с высокими показателями тревоги и депрессии (HADS).


Представляют интерес результаты исследования, свидетельствующие о различиях в выраженности тревожных и депрессивных симптомов, а также в показателях общей продолжительности лечения/наблюдения и частоты смены врача у женщин с разными фенотипами СПКЯ. Причина обнаруженных явлений пока неясна, необходимо их дальнейшее изучение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С нашей точки зрения, актуальна доработка современных методических рекомендаций, основанных на комплексном подходе к диагностике и терапии синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), для врачей различных специальностей, а также образовательных программ для женщин, страдающих данным заболеванием. Такие программы имеют как общемедицинское, так и психосоциальное значение. Представляется важным создание междисциплинарных школ для пациенток с СПКЯ на базе гинекологических кабинетов с привлечением врачей других специальностей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андрищенко А. В., Дробижев М. Ю., Добровольский А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общей медицинской практике // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2003. Т. 103. № 5. С. 11–18.
2. Бобров А. Е. Царенко Д. М. Курсаков А. А. Довженко Т. В. Тревожно-депрессивные расстройства и когнитивные нарушения у больных первичного звена здравоохранения // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 2. С. 14–19.
3. Ботнева И. Л., Васильченко Г. С., Нохуров А., Решетняк Ю. А. Общая сексология. Руководство для врачей / Под ред. Г. С. Васильченко. М.: Медицина, 1977. 487 с.
4. Васюк Ю. А., Довженко Т. В., Школьник Е. Л., Ющук Е. Н. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии. М.: Анахарсис, 2009. 200 с.
5. Тарабрина Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер, 2001. 272 с.
6. Чеботникова Т. В., Давыдова Г. Н., Холодова Ж. Л., Ильин А. В. и др. Клинические проявления синдрома поликистозных яичников в позднем репродуктивном периоде и постменопаузе // Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 64–69.
7. Юдеева Т. Ю., Петрова Г. А., Довженко Т. В., Холмогорова А. Б. Применение шкалы Derogatis (SCL-90) в диагностике соматоформных расстройств // Соц. и клин. психиатрия. 2000. Т. 10. № 4. С. 10–15.
8. Agrawal R., Sharma S., Bekir J., Conway G. et al. Prevalence of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome in lesbian women compared with heterosexual women // Fertil. Steril. 2004. Vol. 82. N 5. P. 1352–1357.
9. Barry J. A., Kuczmierczyk A. R., Hardiman P. J. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // Hum. reprod. 2011. Vol. 26. N 9. P. 2442–2451.
10. Benetti-Pinto C. L., Ferreira S. R., Antunes A. Jr., Yela D. A. The influence of body weight on sexual function and quality of life in women with polycystic ovary syndrome // Arch. Gynecol. Obstet. 2015. Vol. 291. N 2. P. 451–455.
11. Dokras A., Clifton S., Futterweit W., Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. N 1. P. 225–230.e2.
12. Fearnley E. J., Marquart L., Spurdle A. B., Weinstein P. et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study // Cancer Causes Control. 2010. Vol. 21. N 12. P. 2303–2308.
13. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Glueck J. S. et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pro society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 1 // Endocr. Pract. 2015. Vol. 21. N 11. P. 1291–1300.
14. Jones G. L., Hall J. M., Balen A. H., Ledger W. L. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14. N 1. P. 15–25.
15. Lauritsen M. P., Bentzen J. G., Pinborg A., Loft A. et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Mullerian hormone // Hum. Reprod. 2014. Vol. 29. N 4. P. 791–801.
16. March W. A., Moore V. M., Willson K. J., Phillips D. I. et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria // Hum. Reprod. Vol. 25. N 2. P. 544–551.
17. Moran C., Tena G., Moran S., Ruiz P. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women // Gynecol. Obst. Invest. 2010. Vol. 69. N 4. P. 274–280.
18. Sartorius N., Ustün T. B., Lecrubier Y., Wittchen H. U. Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care // Br. J. Psychiatry Suppl. 1996. Vol. 30. P. 38–43.
19. Sheehan D. V., Lecrubier Y., Sheehan K. H., Amorim P. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 // J. Clin. Psychiatry. 1998. Vol. 59. Suppl. 20. P. S22–33; quiz S34–57.
20. Shorakae S., Boyle J., Teede H. Polycystic ovary syndrome: a common hormonal condition with major metabolic sequelae that physicians should know about // Intern. Med. J. 2014. Vol. 44. N 8. P. 720–726.
21. Stein I. L., Leventhal M. L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries // Am. J. Obstet. Gynecol. 1935. Vol. 29. P. 181–191.

22. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. N 1. P. 41–47.
23. Toulis K. A., Goulis D. G., Mintzioti G., Kintiraki E. et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. N 6. P. 741–760.
24. Wild R. A., Carmina E., Diamanti-Kandarakis E., Dokras A. et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. N 5. P. 2038–2049.
25. World Health Organization, Regional Office for Europe. Definitions and indicators in Family Planning Maternal & Child Health and Reproductive Health used in the WHO Regional Office for Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2001. 15 p.
26. World Health Organization, Regional Office for Europe. Wellbeing measures in primary health care: the Depcare Project // Report on a WHO Meeting. Stockholm, 1998.
27. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta. Psychiatr. Scand.* 1983. Vol. 67. N 6. P 361–370. 

## Библиографическая ссылка:

Гродницкая Е. Э., Ильина Н. А., Довженко Т. В., Латышкевич О. А. и др. Синдром поликистозных яичников — междисциплинарная проблема // *Доктор.Ру.* 2016. № 3 (120). С. 59–65.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АТФ	— адеозинтрифосфат	ОМС	— обязательное медицинское страхование
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	ОР	— относительный риск
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ВПЧ	— вирус папилломы человека	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	ФНО	— фактор некроза опухоли
ДИ	— доверительный интервал	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ИЛ	— интерлейкин	ASRM	— American Society for Reproductive Medicine
ИМТ	— индекс массы тела	ESHRE	— European Society of Human Reproduction and Embryology
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	Ig	— иммуноглобулин
КОЕ	— колониеобразующая единица	PAPP-A	— pregnancy-associated plasma protein A (ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы)
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы		
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра		



## Проект «ВСЕ о здоровье женщины» в Поволжье

18–19 марта 2016 г. в Нижнем Новгороде с успехом прошла XV юбилейная межрегиональная научно-практическая конференция врачей акушеров-гинекологов «ВСЕ о здоровье женщины».

### Организаторами выступили:

- ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» (НиЖГМА) Минздрава России;
- Нижегородское областное общество акушеров-гинекологов;
- кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва;
- Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП», г. Москва.

Поддержку также оказали Министерство здравоохранения Нижегородской области и администрация города Нижнего Новгорода.

Приветственные слова на торжественном открытии произнесли главный акушер-гинеколог Нижегородской области М. В. Семерикова; проректор по научной работе НиЖГМА, профессор И. Г. Терентьев; заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации НиЖГМА Н. Ю. Каткова; заведующая кафедрой акушерства и гинекологии НиЖГМА, профессор Л. В. Боровкова.

### Мероприятие включило в себя три блока:

- лекционную программу с участием 29 представителей разных научных школ Москвы, Нижнего Новгорода, Кирова и Санкт-Петербурга;
- выставку, где были представлены новые разработки фармацевтических компаний и компаний-производителей медицинского оборудования;
- пресс-конференцию, на которой поднимались вопросы репродуктивного потенциала страны и Нижнего Новгорода в частности.

На выставке свою продукцию представили более 10 компаний-участников, в том числе главный партнер конференции — компания Вауер, партнер конференции «БЕРЛИН-ХЕМИ/МЕНАРИНИ».

Делегатами мероприятия стали около 300 акушеров-гинекологов Нижегородской области.

### В рамках научной программы были затронуты следующие темы:

- репродуктивное здоровье женщины;
  - профилактика рака органов репродуктивной системы;
  - экстрагенитальные заболевания;
  - прегравидарная подготовка;
  - эстетические аспекты гинекологической практики;
  - современные технологии в гинекологии
- и многие другие.

Актуальные вопросы дисменореи и подходы к ее лечению раскрыл в своем выступлении профессор А. Л. Унанян.

Дисменорея — это расстройство менструации, основным клиническим проявлением которого является болевой синдром во время менструации, возникающий в ее первый день или за несколько дней до нее и сохраняющийся в течение всей менструации и даже после нее.

По данным разных авторов, от 30% до 75% женщин отмечают боли во время менструации, выраженные в большей или меньшей степени. При этом около 10% наряду с болевым синдромом жалуются на ухудшение общего состояния вплоть до временной утраты трудоспособности. По мнению многих исследователей, менструальные боли — одна из самых распространенных жалоб, которую приходится слышать врачам-гинекологам.

Сегодня общепризнана необходимость комбинированного подхода к лечению дисменореи, направленного на разные звенья патогенеза, при этом медикаментозная терапия является всего лишь частью комплекса мероприятий.

Значительное внимание при планировании лечения дисменореи следует уделять рациональному режиму труда и отдыха. В настоящее время доказано, что нарушения сна, курение, избыточное употребление кофе увеличивают интенсивность боли во время менструации. Чрезвычайно важно сбалансированное питание с преимущественным употреблением овощей, фруктов и продуктов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, в частности рыбы, морепродуктов, а также растительного масла и соевых продуктов.



На пресс-конференции представители нижегородской и московской научных школ



Необходимой является достаточная физическая нагрузка; весьма желательно проведение гимнастических упражнений, улучшающих эластичность и тонус мышц, водных процедур. В комплекс лечения целесообразно включать методики, направленные на нормализацию функции ЦНС. Это и рефлексотерапия, и работа с психологом, и применение лекарственных средств со сбалансированным психостабилизирующим действием (малых транквилизаторов, легких седативных препаратов). Такой терапии иногда бывает достаточно при психогенной форме дисменореи.

Ведущее место в лечении дисменореи занимают оральные контрацептивы. Они уменьшают объем менструальных выделений за счет торможения пролиферации эндометрия и подавления овуляции. В условиях ановуляции секреция простагландинов эндометрием снижается. Оральные контрацептивы снижают порог возбудимости гладкомышечной клетки и ее сократительную активность, способствуя уменьшению внутриматочного давления, частоты и амплитуды сокращений матки. Усиление сократительной активности матки может быть результатом роста концентрации эстрогенов в лютеиновую фазу менструального цикла, которые способны стимулировать высвобождение простагландина F<sub>2a</sub> и вазопрессина. Использование комбинированных эстроген-гестагенсодержащих контрацептивов (дроспиренон 3 мг + этинилэстрадиола 20/30 мкг), например препаратов Видора и Видора микро (Exeltis, Испания), в числе прочего снижает концентрации эстрогенов, а следовательно, и простагландинов и ожидается уменьшает выраженность симптомов дисменореи.

Сочетание гормональных, нейровегетативных, обменных, психических и эмоциональных расстройств в генезе дисменореи требует поиска комплексного подхода к терапии этого заболевания. Вариант лечения должен быть индивидуально подобран для каждой конкретной пациентки. Можно заключить, что использование КОК — высокоэффективная и патогенетически обоснованная технология, способствующая коррекции симптомов как первичной, так и вторичной дисменореи.

Серьезную проблему тромбопрофилактики в акушерстве раскрыл профессор Г. Ф. Тотчиев, представив публике версии и контраргументы данной проблемы.

В настоящее время частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в акушерстве составляет от 0,5 до 2 случаев на 1000 родов. Каждый случай представляет серьезную проблему для акушеров-гинекологов. Консервативные и хирургические методы профилактики и лечения ВТЭО лишь уменьшают, а не предотвращают полностью риск развития ТЭЛА.

Проблема профилактики и терапии ВТЭО имеет и большое юридическое значение, поскольку, балансируя между риском ВТЭО и риском кровотечения во время беременности, практический врач должен иметь четкие, конкретные ориентиры, абсолютные показания для применения антикоагулянтов и строго

их придерживаться, не используя препараты, применение которых не имеет доказательной базы и/или не упоминается в утвержденных клинических протоколах.

Низкомолекулярным гепарином (НМГ) новой генерации является бемипарин, обладающий наименьшей молекулярной массой из всех используемых сегодня НМГ. Именно низкомолекулярные фракции определяют анти-Ха-активность. Традиционные параметры коагулограммы (тромбоциты, фибриноген, МНО, активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), продукты паракоагуляции) не имеют информационной ценности в отношении прогноза развития тромбоза и могут служить только для оценки эффективности проводимой терапии антикоагулянтами (варфарином — МНО, гепаринами — АПТВ).

В первом триместре беременности развивается до 40–50% эпизодов ВТЭО, две трети фатальных ТЭЛА. В этот период производят оценку факторов риска, если она не была проведена ранее, и, при решении о необходимости фармакологической тромбопрофилактики с использованием НМГ, назначают эти препараты, применяя их в течение всей беременности и не менее 6 недель в послеродовом периоде.

Вопрос о том, кто из пациенток должен получать фармакологическую тромбопрофилактику (гепарин, НМГ) во время беременности, требует тщательного анализа реального риска ВТЭО, акушерской ситуации, вероятности развития геморрагических осложнений (средняя частота — 0,43–1,8%) и наличия противопоказаний.

При умеренном и высоком риске ВТЭО и противопоказаниях для применения антикоагулянтов обязательно используют методы механической тромбопрофилактики (эластическая компрессия). Вопрос об их применении согласованно решается акушером-гинекологом и сосудистым хирургом.

НМГ в профилактических дозах можно назначать амбулаторно при лабораторном контроле эффективности терапии не чаще 1 раза в 2 недели. При применении НМГ в про-



Конференция собрала более 300 специалистов акушеров-гинекологов Нижегородской области



На выставке в рамках конференции

филактических дозах АПТВ не изменяется. При любом методе родоразрешения используют эластическую компрессию нижних конечностей до выписки из стационара, а лучше и в течение 6 недель после родов.

Профилактические дозы НМГ следует отменить за 12 часов до родоразрешения, и терапия может быть возобновлена через 6–8 часов после родов при низком риске кровотечения. Профилактические дозы нефракционированного гепарина могут быть отменены за 4 часа до родоразрешения при нормальном уровне АПТВ.

При отсутствии факторов риска нет необходимости в проведении фармакологической тромбопрофилактики после операции кесарева сечения, достаточно ограничиться ранней мобилизацией пациенток (уровень рекомендации — 1В).

В послеродовом периоде нельзя прерывать тромбопрофилактику, поскольку в первые 6 недель после родов риск тромбоза выше в 20–80 раз, а в первую неделю — в 100 раз по сравнению с таковым при беременности. Независимо от метода родоразрешения пациентка должна быть активизирована как можно раньше — через несколько часов после родов или операции. В случае невозможности ранней мобилизации (например, при продленной ИВЛ) для тромбопрофилактики используют перемежающуюся компрессию нижних конечностей на весь период иммобилизации. Данная методика противопоказана только в остром периоде тромбоза глубоких вен.

Профессор О. И. Гусева в своем выступлении рассказала о поэтапной подготовке к беременности с использованием минерально-витаминных комплексов. В настоящее время в России рождение здорового ребенка становится одной из актуальных проблем.

Причины этого — неблагоприятная демографическая ситуация, вступление в детородный период поколения с низкими показателями здоровья, что обуславливает необходимость прегравидарной подготовки. Портрет современной молодой женщины — это два и более хронических экстрагенитальных заболевания (АГ, хронический пиелонефрит, цистит, анемия), раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров (инфицированность ИППП), отказ от использования контрацептивов (аборты), дефицит массы тела, вредные привычки.



Вопросы из зала

Большинство экстрагенитальных заболеваний, в первую очередь с вовлечением системы кровообращения, приводят к изменению гемодинамики, микроциркуляции, нарушениям функции иммунной системы. В результате в последние 10–15 лет стойко сохраняется высокий уровень заболеваемости новорожденных.

Еще более значима прегравидарная подготовка у пациенток с различными формами бесплодия, вынужденных обращаться в клиники ВРТ. Учитывая, что в России более 50% территорий приравнены к условиям Крайнего Севера, куда завозится 90% продуктов питания, проживающее там население испытывает постоянный дефицит витаминов и микроэлементов. Распространенность дефицита железа, фолиевой кислоты, наличие вредных привычек (курение) определяют целесообразность назначения витаминов и микроэлементов для определенной группы женщин за 3–6 месяцев до зачатия. Но каких, в каких дозах и сочетаниях?

Проведя анализ рандомизированных и нерандомизированных исследований с 1990 по 2011 г., А. Е. Szeizel (2011), обобщил данные различных авторов и выявил следующую закономерность: использование в прегравидарной подготовке фолиевой кислоты приводит к уменьшению распространенности пороков развития плода. В сравнительном анализе А. Е. Szeizel (2004) поставлен вопрос о разграничении положительного влияния обособленного назначения высоких доз фолиевой кислоты и ее применения в составе мультивитаминно-минерального комплекса (Элевит). Поливитамины с фолиевой кислотой в дозе 400–800 мкг были более эффективны для профилактики пороков развития нервной трубки и конечностей, обструктивных дефектов мочевых путей, врожденного пилорического стеноза по сравнению с монокомпонентными препаратами фолиевой кислоты. Влияния на частоту дефектов сердечно-сосудистой системы не различались. Вместе с тем вероятность пороков развития других органов и систем (анального канала и конечностей, орофациальных дефектов), хотя и уменьшалась в обеих группах, но была несколько ниже в группе женщин, принимавших фолиевую кислоту обособленно.

Таким образом, применение в протоколах прегравидарной подготовки и в первом триместре беременности препаратов фолиевой кислоты в сочетании с поливитаминами (Элевит Пронаталь — уровень доказательности — 1А) позволяет статистически значимо снижать общую распространенность врожденных пороков развития и улучшать перинатальные исходы.

Оргкомитет проекта «ВСЕ о здоровье женщины»  
med@rusmg.ru

