

ГИНЕКОЛОГИЯ

DOCTOR.RU GYNECOLOGY

Авторы номера

Трошина Е.А.
Ших Е.В.
Петунина Н.А.
Белокриницкая Т.Е.
Тихомиров А.Л.
Артымук Н.В.
Трухина Л.В.
Крукиер И.И.
Охупкин М.Б.
Юкина М.Ю.
Левкович М.А.
Мартirosян Н.С.
Михельсон А.Ф.
Игитова М.Б.
Белозерцева Е.П.
Гольцова Н.П.
Гурьев Д.Л.
Додхоева М.Ф.
Туранова О.В.
Смолянинов Г.В.
и другие

Елена Николаевна Андреева

Интервью с профессором, заместителем
директора Центра, директором Института
репродуктивной медицины Национального
медицинского исследовательского центра
эндокринологии Минздрава России
читайте на с. 5–7

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 4 (159), 2019

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель: **Краснов В.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва

Антиониади Е.Г., г. Москва; **Геппе Н.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Карпов Ю.А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Лусс Л.В.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Малыгин А.Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Пасечник И.Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Разумов А.Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва; **Хамошина М.Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Шмелёв Е.И.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Щербаков П.Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Арьков В.В., д. м. н., г. Москва
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., USA
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Germany
Megraud Francis, Prof., France
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Ireland
Tohru Iton, MD, Prof., Japan

■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Петунина Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва
Вёрткин А.Л., д. м. н., профессор, г. Москва
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Мартынов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва
Фитце И., д. м. н., профессор, Германия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар

■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Тиганов А.С., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

■ ПЕДИАТРИЯ

Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва
Дронов И.А., к. м. н., г. Москва
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск
Конь И.Я., д. м. н., профессор, г. Москва
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman: V.N. Krasnov

E.G. Antoniadis, N.A. Geppes, Yu.A. Karpov, L.V. Luss, A.G. Mal'yavin, I.N. Pasechnik, A.N. Razumov, M.B. Khamoshina, E.I. Shmelev, P.L. Shcherbakov

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Allergology and Dermatology
T.E. Borovik, N.I. Il'ina, N.G. Korotkiy, R.V. Petrov, V.A. Revyagina, L.P. Sizyagina

Anesthesiology and Critical Care Medicine
Medical Rehabilitation
V.V. Arkov, R.R. Gubaidullin, A.V. Kochetkov, A.M. Ovechkin, D.N. Protsenko, M.A. Rassulova, E.A. Turova

Gastroenterology
I.G. Bakulin, D.S. Bordin, V.V. Veselov, A.M. Nepochipai, M.F. Osipenko, Yu.G. Starikov,

V.V. Tsukanov, A.A. Sheptulin, Kantsevov Sergey V., Malfertheiner Peter, Megraud Francis, O'Morain Colm, Tohru Iton

Gynecology and Endocrinology
E.N. Andreeva, M.B. Antsiferov, I.I. Dedov, N.A. Petunina, V.N. Prilepskaya, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva, V.N. Serov, L.V. Suturina, I.F. Fatkullin, M.V. Shestakova

Cardiology Internal Medicine
S.N. Avdeev, V.A. Akseyonova, O.I. Boeva, O.L. Bokeria, E.Yu. Vasilieva, A.L. Vyorkin, G.P. Guens, M.M. Il'kovich, A.L. Kalinkin, E.P. Karpova, I.V. Maev, V.I. Mazurov,

A.I. Martynov, I.V. Misnikova, I.E. Stepanyan, I. Fietze, I.E. Chazova, N.E. Tchernekhovskaya, M.A. Shkolnikova, L.V. Shulzhenko

Neurology and Psychiatry
E.I. Gusev, M.M. Oadinak, A.S. Tiganov, L.G. Turbina, V.K. Shamrey, N.N. Yakhno

Pediatrics
S.V. Belmer, A.V. Gorelov, I.A. Dronov, T.V. Zabolotskiy, L.V. Kozlova, E.G. Kondyurina, I.Ya. Kon', E.F. Lukushkina, A.B. Malakhov, N.S. Podtchernyaeva, V.A. Revyagina, V.M. Studenikin, V.K. Tatochenko, M.Yu. Shcherbakova

При поддержке



Ассоциация гинекологов-эндокринологов России



Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазиям

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Гинекология со специальным разделом «Эндокринология» № 4 (159), 2019

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

Индексируется импакт-фактор РИНЦ: 5-летний 2017 — 0,402

Редактор выпуска
Соловьёва А.В., д. м. н.

Научные редакторы

Андреева Е.Н., д. м. н., профессор
Бибнева Т.Н., к. м. н., доцент
Белоцерковцева Л.Д., д. м. н., профессор
Костин И.Н., д. м. н., профессор
Оразов М.Р., д. м. н., профессор
Попов А.А., д. м. н., профессор
Тетрашвили Н.К., д. м. н.
Трошина Е.А., член-корреспондент РАН

Директор журнала
Антониади Е.Г.

Медицинский советник
Елисова О.В., к. м. н.

Реклама
sales@journaldoctor.ru

Шеф-редактор
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото
на первой обложке, с. 5 из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП», на с. 40 предоставлено ООО «Юник Фармасьютикал Лабораториз», на с. 60 предоставлено ООО «РУСМЕДИКАЛ ИВЕНТ»

Адрес редакции
107078, г. Москва, ул. Новая Басманная, д. 23, стр. 1а, а/я 52.
Тел.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ — на правах рекламы

Учредитель НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Свидетельство о регистрации ПИ № 77-13286 от 05 августа 2002 г., о перерегистрации 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 сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Отпечатано в ООО «Юнион Принт»
Периодичность: 12 номеров в год
Тираж Print-версии: 5 000 экз.
Digital-распространение: ~ 5 000 адр.

На сайте <https://journaldoctor.ru> и в eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей. Каждой статье присваивается DOI

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

№ 4 (159), 2019

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

5–7 Профессор Е.Н. Андреева: «Нет ни одного органа, на который не влияли бы гормоны»

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

8–13 Снижение частоты кесарева сечения и перинатальных потерь в стационаре уровня ЗА с использованием классификации Робсона
Гурьев Д.Л., Охупкин М.Б., Гурьева М.С., Кабанов И.В., Гурьева Д.Д., Асадова С.А.

14–18 Факторы риска встарания плаценты у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения
Игитова М.Б., Боровков В.А., Ершова Е.Г., Пачковская О.Ю., Черкасова Т.М., Гольцова Н.П.

19–22 Влияние дисбаланса цитокинов околоплодных вод и сыворотки крови женщины на развитие преждевременных родов
Крукиер И.И., Левкович М.А., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Ерджанян Л.Л., Михельсон А.А., Смолянинов Г.В., Попова Н.Н.

23–27 Факторы риска перинатальных потерь при HELLP-синдроме
Цой В.Ю., Олимова Ф.З., Узакова У.Д., Доджоева М.Ф., Абдуллаева Р.А., Мухамадиева С.М.

ГИНЕКОЛОГИЯ

28–30 Клинико-anamnestические факторы риска и иммунологические маркеры наружного генитального эндометриоза
Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Поленок Е.Г.

31–35 ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции
Туранова О.В., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Авраченко А.В.

36–38 Опыт применения хирургического лечения бесплодия до подготовки к экстракорпоральному оплодотворению
Кудайбергенов Т.К., Джакупов Д.В., Султанова Ж.У.

СИМПОЗИУМ

40–44 Бактериальный вагиноз
Тихомиров А.Л.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

46–48 Хирургическое лечение болезни Грейвса: консенсус эндокринолога и хирурга
Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Рогова М.О., Уциева Ф.А., Иванова Г.Н., Бревнова Н.В.

49–53 Основы иммунопатогенеза аутоиммунных тиреопатий и сахарного диабета 1 типа
Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А.

НА СТЫКЕ ДИСЦИПЛИН

54–58 Анализ эффективности применения различных режимов дозирования и форм холекальциферола у пациентов с нарушением репродуктивной функции
Ших Е.В., Тихомиров С.В., Зайцева Т.А., Сегедина Е.М., Трейвиш Л.С.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

60 НОВОСТИ

63–64 ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

INTERVIEW

- 5–7 **Prof. E.N. Andreeva:** "There is not a single human organ in the body that is not affected by hormones"

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 8–13 **Using the Robson Classification to Reduce Rates of Cesarean Section and Perinatal Loss in a 3A-Level Hospital**
D.L. Guriev, M.B. Okhapkin, M.S. Gurieva, I.V. Kabanov, D.D. Gurieva, S.A. Asadova
- 14–18 **Risk Factors for Placenta Increta in Women with a Uterine Cesarean Section Scar**
M.B. Igitova, V.A. Borovkov, E.G. Ershova, O.Yu. Pachkovskaya, T.M. Cherkasova, N.P. Goltsova
- 19–22 **The Impact of Impaired Serum and Amniotic Fluid Cytokine Profiles on the Risk of Preterm Delivery**
I.I. Krukier, M.A. Levkovich, A.F. Mikhelson, E.Yu. Lebedenko, L.L. Erdzhanyan, A.A. Mikhelson, G.V. Smolyaninov, N.N. Popova
- 23–27 **Risk Factors for Perinatal Loss in Women with HELLP Syndrome**
V.Yu. Tsoy, F.Z. Olimova, U.D. Uzakova, M.F. Dodkhoyeva, R.A. Abdullayeva, S.M. Mukhamadieva

GYNECOLOGY

- 28–30 **Clinical and Medical-History Risk Factors and Immunological Markers for External Genital Endometriosis**
V.O. Chervov, N.V. Artyumuk, L.N. Danilova, E.G. Polenok
- 31–35 **HPV Infection: a Prospective Follow-up Study of Virus Elimination with an Assessment of Risk Factors for Persistence**
O.V. Turanova, T. E. Belokrinititskaya, E.P. Belozertseva, A.V. Avrachenkova
- 36–38 **Surgical Treatment of Infertility before Preparation for In Vitro Fertilization**
T.K. Kudaibergenov, D.V. Dzhakupov, Zh.U. Sultanova

SYMPOSIUM

- 40–44 **Bacterial Vaginosis**
A.L. Tikhomirov

ENDOCRINOLOGY

- 46–48 **Surgical Treatment of Graves' Disease: a Consensus among Endocrinologists and Surgeons**
N.A. Petunina, L.V. Trukhina, N.S. Martirosyan, M.O. Rogova, F.A. Utsieva, G.N. Ivanova, N.V. Brevnona
- 49–53 **Basic Immunopathogenic Mechanisms of Autoimmune Thyroid Disorders and Type 1 Diabetes Mellitus**
N.F. Nuralieva, M.Yu. Yukina, E.A. Troshina

CROSS-DISCIPLINARY APPROACH

- 54–58 **Colecalciferol Dosing Regimens and Formulations in Patients with Reproductive Disorders: Analysis of Efficacy**
E.V. Shikh, S.V. Tikhomirov, T.A. Zaitseva, E.M. Segedina, L.S. Treivish

59 LIST OF ABBREVIATIONS

60 NEWS

63–64 MANUSCRIPT SUBMISSION REQUIREMENTS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Gynecology with a special
Endocrinology section
No. 4 (159), 2019

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

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
5-year impact factor (2017): 0.402

Issue Editor

A.V. Solovieva, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

E.N. Andreeva, Professor, Doctor of Medical Sciences
T.N. Bebnava, Candidate of Medical Sciences
L.D. Belotserkovtseva, Professor, Doctor of Medical Sciences
I.N. Kostin, Professor, Doctor of Medical Sciences
M.R. Orazov, Doctor of Medical Sciences
A.A. Popov, Professor, Doctor of Medical Sciences
N.K. Tetruashvili, Doctor of Medical Sciences
E.A. Troshina, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

Journal Director

E.G. Antonjadi

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences

For advertising inquiries please contact us at:
sales@journaldoctor.ru

Managing Editor

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 5: archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP
page 40: courtesy of Unique Pharmaceutical Laboratories
page 60: courtesy of RUSMEDICAL EVENT, LLC

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

■ This is paid promotional information

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 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 information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Printed by: Union Print LLC
Frequency: 12 issues a year
Circulation of the printed version: 5,000 copies
Digital distribution: approx. 5,000 emails

Full texts of our articles are available at <https://journaldoctor.ru> and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

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

«Нет ни одного органа, на который не влияли бы гормоны»



Андреева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Центра, директор Института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» (НМИЦ эндокринологии) Минздрава России, заведующая отделением эндокринной гинекологии и профессор кафедры эндокринологии на базе НМИЦ эндокринологии. Профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Член Диссертационного и Ученого совета НМИЦ эндокринологии. Входит в правление Российской ассоциации эндокринологии, президент Международной ассоциации акушеров-гинекологов и эндокринологов. Член Российского общества акушеров-гинекологов, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов, Международной и Российской ассоциаций по менопаузе, Ассоциации гинекологов-эндокринологов России.

Автор более 350 научных работ, среди них 29 монографий (в том числе в соавторстве с академиками РАН И.И. Дедовым, Л.В. Адамян) и более 20 глав в монографиях.

— **Уважаемая Елена Николаевна, что более всего повлияло на становление Вас как специалиста и позволило достичь серьезных профессиональных успехов?**

— Я родилась в семье врачей: мой отец был кардиологом, мама — акушер-гинеколог, сестра — кардиолог. Поэтому представить себя в другой области, кроме медицины, не могла. Окончила медицинский институт в Риге, приехала учиться в Москву, где уже 30 лет живу и работаю.

Считаю, что мне повезло в жизни трижды. Во-первых, спасибо моим родителям за ту генетику и возможности, которые они дали, воспитание и образование. Во-вторых, спасибо академику РАН Лейле Владимировне Адамян, моему учителю, благодаря ей в 1988 году я поступила в ординатуру в Центре акушерства и гинекологии (сегодня — ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России), затем в аспирантуру, защитила диссертации. В нем я проработала 12 лет. Мне посчастливилось общаться с лучшими учеными и клиницистами акушерами-гинекологами — профессорами Б.Л. Гуртовым, В.П. Сметник, В.М. Сидельниковой, Н.Д. Фанченко, Е.А. Чернухой, Н.Д. Селезневой, Л.Ю. Савицкой и другими.

Лейла Владимировна Адамян — большой ученый, потрясающий человек

с высокой степенью ответственности. Она создала школу оперативного лечения различных гинекологических заболеваний, эндоскопии в гинекологии, и я горжусь, что принадлежу к этой школе. По сей день я иду по жизни с Лейлой Владимировной — работаю профессором на кафедре репродуктивной медицины и хирургии в Московском государственном медико-стоматологическом университете им. А.И. Евдокимова, которую она возглавляет.

В-третьих, спасибо академику РАН Ивану Ивановичу Дедову, создателю Эндокринологического научного центра, сыгравшему огромную роль в моем становлении как врача. Благодаря Ивану Ивановичу я увлеклась эндокринологией и поняла, что кроме консервативной и оперативной гинекологии, репродуктивной генетики, в гинекологии есть большая эндокринная составляющая. Иван Иванович считает, что «гормоны, они как ноты, и можно играть простую мелодию, а можно сыграть шедевр». Очень метко сказано.

В силу воспитания вся моя жизнь связана с образованием и оказанием помощи людям. Кроме административной работы в должности директора Института репродуктивной медицины (далее — Институт), немалую часть моего рабочего времени занимает клиническая практика, я по-прежнему

работаю в операционной, принимаю больных, заведуя отделением эндокринной гинекологии в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (далее — Центр).

— **Что привело к открытию отдельного Института репродуктивной медицины? Каковы наиболее частые причины обращения пациентов?**

— В 2001 году я пришла в Центр, и уже 18 лет работаю здесь. В 2018 году ему исполнилось 30 лет. Накопленный практический опыт, проведение современных научных исследований, внедрение нанотехнологий позволили ему получить статус Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии и, помимо уже имеющихся институтов (диабета, клинической эндокринологии, детской эндокринологии) открыть новые: институты репродуктивной медицины, персонализированной медицины, онкоэндокринологии, последипломного образования.

Есть множество проблем, с которыми женщины обращаются к акушерам-гинекологам. Среди них 20% занимают инфекции, передающиеся половым путем, различные генетические аномалии; 80% — гормонально-зависимые гинекологические заболевания, связанные с дефицитом того или иного гормона.

К сожалению, специальности «гинеколог-эндокринолог» официально не существует. Поэтому работающие в Центре акушеры-гинекологи имеют два сертификата: по специальности «акушер-гинеколог» и «эндокринолог».

Приоритеты работы нашего Института — оказание акушерской и гинекологической помощи пациенткам с эндокринными заболеваниями: сахарным диабетом, ожирением, заболеваниями щитовидной железы, гиперандрогенией и т. д., а также помощь женщинам с гинекологическими заболеваниями, у которых есть различные экстрагениальные нарушения.

Накоплен огромный уникальный опыт ведения больных с момента рождения (совместно с Институтом детской эндокринологии), пациентов с патологией пубертатного периода, репродуктивными нарушениями при различных эндокринных заболеваниях, с нарушениями формирования пола. У нас хорошие результаты лечения бесплодного брака, в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (в Институте великолепное отделение с высокими результатами протоколов), невынашивания беременности, связанных с эндокринологическими факторами; поддержания качества жизни женщины в пери- и постменопаузе; персонализированного назначения гормональной и менопаузальной гормональной терапии.

— Какие научные исследования проводятся в Центре по выявлению эндокринных заболеваний у гинекологических больных?

— В Институте несколько отделений: эндокринной гинекологии; андрологии и урологии (обследование и ведение мальчиков и мужчин в разные возрастные периоды с урологическими, андрологическими проблемами, в том числе с возрастным андрогенодефицитом); оперативной гинекологии (любые гинекологические операции, в том числе у пациенток с эндокринными заболеваниями), вспомогательных репродуктивных технологий. Наши репродуктологи оказывают неоценимую помощь в решении проблем бесплодия, как женского, так и мужского.

В планах — открытие перинатального центра. Сегодня, благодаря успехам эндокринологии в компенсации хронических заболеваний, возможность зачать, выносить и родить здорового ребенка появилась у многих больных с эндокринопатиями.

В Центре прекрасная лабораторная база, в том числе генетическая лаборатория, где определяют палитры генов, например при преждевременной недостаточности яичников, адреногенитальном синдроме; проводят мультитестероидный анализ, что позволяет дифференцировать причины гиперандрогенных состояний. С помощью хромато-масс-спектрометрического анализа выявляют уровни всех гормонов и их метаболитов, участвующих в патогенезе эндокринных нарушений.

— Насколько часто причиной бесплодия пар служит эндокринный фактор?

— Эндокринный фактор среди всех причин бесплодия пар составляет 80%, причем у мужчин и у женщин его доля примерно одинакова (по 40%). К сожалению, акушеры-гинекологи не всегда обращают внимание на этот фактор бесплодия у мужчин. Гиперпролактинемия, ожирение, повышенный индекс массы тела (ИМТ), заболевания щитовидной железы влияют на подвижность сперматозоидов. У женщины ИМТ тоже имеет огромное значение. Ожирение всегда вызывает дефицит прогестерона и, соответственно, ановуляторные циклы и бесплодие. Любой дисбаланс уровней гормонов у женщин приводит к дефициту прогестерона, а он — к бесплодию.

— От чего зависит выбор метода консервативного лечения ожирения и коррекции избыточной массы тела?

— При выборе лечебных программ необходимо учитывать многофакторность патогенеза ожирения, важен мультидисциплинарный подход с участием психотерапевтов, эндокринологов — специалистов по лечению ожирения, диетологов. Следует определить тип ожирения, особенности распределения жировой ткани, гормонального статуса. От этого будет зависеть эффективность метода лечения, направленного на нормализацию веса, например при морбидном ожирении, когда ИМТ равен 40 кг/м² или выше, с учетом множественных осложнений чаще всего показана бариатрическая хирургия.

Иногда снижение массы тела на 5–10 килограмм уже дает возможность забеременеть. Но, кроме массы тела, необходимо откорректировать углеводный обмен, иначе беременность может наступить, но прерваться на ранних сроках. Согласно последнему Международному Консенсусу 2018 года «Синдром поликистозных яичников»,

уже при избытке массы тела перед тем, как разрешать беременность, необходимо провести сахарную нагрузку для исключения предиабета или диабета, для снижения рисков возникновения гестационного сахарного диабета (ГСД). При наличии диабета у беременных увеличивается риск рождения детей с макросомией, развития у них СД.

Российского регистра по ГСД нет. В настоящее время в Центре разрабатываются новые клинические рекомендации по ГСД.

— Изменилась ли структура заболеваний репродуктивной системы у детей и подростков в последние годы? Какие специалисты занимаются лечением репродуктивных нарушений?

— В основном нарушения репродуктивного здоровья детей и подростков формируются в перинатальном периоде и раннем детском возрасте. К детским гинекологам Центра обращаются дети и подростки с ожирением, сахарным диабетом, врожденными или приобретенными заболеваниями щитовидной железы, раком щитовидной железы, с гиперандрогениями яичникового и надпочечникового происхождения, нарушениями полового развития, орфанными заболеваниями и др.

Течение пубертатного периода у девочек с эндокринопатиями отличается от такового у условно здоровых. В Москве менархе у девочек наступает в среднем в 12 лет и 4 месяца, а при гиперандрогениях — гораздо раньше, в 8–9 лет. Примерно четверть случаев гиперандрогении вызваны заболеваниями надпочечников, еще четверть — яичникового генеза, а 50% — периферического генеза.

Андрогены (тестостерон) вырабатывают и жировая ткань, и мышцы, и печень, и кожа. Зачастую гиперандрогении вторичны, возникают на фоне другого эндокринного заболевания, в том числе ожирения, гиперпролактинемии и др. При сахарном диабете 1 типа пубертатный период тоже имеет свои особенности, ведь это аутоиммунное заболевание, соответственно происходят аутоиммунные изменения в эндометрии и яичниках.

Отдельная проблема — ожирение у подростков. Менархе у девочек с повышенным ИМТ наступает раньше, развиваются нарушения углеводного обмена вплоть до предиабета и диабета. В Центре проводится совместная работа специалистов Институтов детской

эндокринологии и репродуктивной эндокринологии по коррекции массы тела у подростков. Это работа не только с пациентами, но и с их родителями, потому что поведенческие аспекты в семье всегда имеют глобальное значение для положительного исхода лечения ожирения.

Есть отдельная когорта девочек, у которых после резкого снижения массы тела нарушается менструальная функция вплоть до ее исчезновения, им необходимо дальнейшее обследование. К сожалению, у некоторых из них даже при нормализации ИМТ аменорея может сохраняться. Тут важно подобрать персонифицированный план ведения пациентки.

Психосоматический компонент в истории репродуктивных нарушений, начиная с пубертата и кончая менопаузой, очень важен и может служить причиной предменструального синдрома, нарушений менструального цикла, болей внизу живота и др. Большая психоэмоциональная нагрузка у девочек, которые интенсивно учатся в школе, особенно если они перфекционистки по характеру, приводит к нарушениям менструального цикла. Не всегда назначение комбинированных гормональных контрацептивов поможет отрегулировать цикл. В этих ситуациях требуется междисциплинарный подход к ведению пациентки: наблюдение эндокринолога, гинеколога, психотерапевта.

В Центре реализуется комплексный подход к ведению детей и подростков различными специалистами: педиатрами-эндокринологами, акушерами-гинекологами, эндокринологами, урологами и андрологами, психотерапевтами, психиатрами, а также другими специалистами при необходимости.

— Каким Вы видите будущее эндокринологии, развитие гинекологической эндокринологии, эндокринной гинекологии?

— Эндокринология выросла из составляющей терапии в глобальную науку, которая охватывает различные аспекты жизни человека. Любые гормональные нарушения вызывают изменения качества жизни. Нет ни одного органа, на который не влияли бы гормоны. Соответственно эндокринология присутствует везде, в том числе и в гинекологии.

— Как улучшить качество последипломной подготовки акушеров-гинекологов по эндокринной гинеколо-

гии и качество оказываемой пациентам помощи?

— Гормоны — основная составляющая жизни человека: без них невозможны зачатие, вынашивание беременности, роды, развитие, пубертат, реализация репродуктивной функции и т. д. Эндокринология — быстро развивающаяся наука, представления о той или иной проблеме меняются год от года. Акушерам-гинекологам важно опираться на современные данные о метаболизме гормонов в организме женщины, а для этого необходимо постоянное последипломное обучение.

Молодые врачи, которые хотят работать в области эндокринной гинекологии, андрологии, в настоящее время вынуждены заканчивать две ординатуры, по два года обучения в каждой. Такие специалисты есть, их немного, так как не все имеют возможность так длительно обучаться. Надо понимать, что эндокринологию на двухмесячных курсах для акушеров-гинекологов выучить нельзя, полученных знаний явно не хватает. На экспертных консультациях в Центре мы сталкиваемся с большим количеством ошибок коллег: неправильно установленными диагнозами или неверно выбранной тактикой лечения. Конечно, всегда стараемся по возможности откорректировать лечение, но иногда, к сожалению, бывает поздно.

Сегодня акушеры-гинекологи имеют возможность получить более углубленные знания о работе эндокринной системы в рамках гинекологии на курсах последипломного образования, но это обучение с отрывом от работы. В Институте последипломного образования в Центре, на кафедре эндокринологии (заведующая — академик РАН Г.А. Мельниченко) проводится обучение как акушеров-гинекологов, так и эндокринологов, по вопросам эндокринной гинекологии, репродуктивной медицины.

Создаются программы, которые позволяют обучаться без отрыва от работы, в ближайшее время появится электронный учебник. По ним врачи смогут учиться и отвечать на вопросы дистанционно. Доступный формат для самообразования — вебинары.

Ежегодно проводятся крупные все-российские конференции по репродуктивному здоровью, где лекции читают и акушеры-гинекологи, и эндокринологи, что позволяет участникам получать междисциплинарную информацию по научным исследованиям в области эндокринной гинекологии.

В 2019 году на базе Центра (и.о. директора — академик РАН М.В. Шестакова) пройдут два мероприятия, которые будут интересны с точки зрения эндокринной гинекологии; 13 и 14 апреля состоится IV Всероссийская конференция с международным участием «Репродуктивное здоровье женщин и мужчин», на которой будут обсуждаться последние данные по актуальным проблемам эндокринной гинекологии, эндокринологии, урологии и андрологии, вспомогательным репродуктивным технологиям.

Чрезвычайно важное и интересное событие произойдет 1 и 2 июня — состоится первый в России Национальный конгресс по менопаузе, посвященный памяти известного врача, гинеколога-эндокринолога Веры Петровны Сметник. Обращаю внимание, что оба мероприятия будут аккредитованы в рамках непрерывного последипломного образования, бесплатны для врачей и доступны в рамках вебинаров. Вся дополнительная информация находится на сайте Центра и Российской ассоциации эндокринологов.

Я призываю врачей находить время и возможность для образования, получать новые данные по тактике ведения больных, как на стыке специальностей «гинекология» и «эндокринология», так и в области собственно гинекологии, читать клинические рекомендации, которые регулярно обновляются.

— При Вашем напряженном рабочем дне остается ли время на хобби?

— Честно говоря, в последние годы нет. Я выросла на море, и больше всего люблю песок, солнце, пляж... И воду, глядя на которую, успокаиваешься, анализируешь, строишь планы... Люблю посидеть у воды, почитать хорошую книгу. Поэтому при любой возможности я стараюсь оказаться у океана, моря, реки, озера, пруда.

Обучение врачей — это тоже мое хобби. Мне хочется передать накопленные знания следующим поколениям молодых врачей, решить, как бы пафосно это ни звучало, проблемы женщин, обращающихся за помощью. Я радаюсь, когда вижу плоды своих трудов, например, когда женщина приходит на прием с бесплодием, а уходит после лечения с ребенком на руках. В такие минуты понимаешь, что живешь и работаешь не зря.

Специально для *Доктор.Ру*
Елисова О.В.



Снижение частоты кесарева сечения и перинатальных потерь в стационаре уровня 3А с использованием классификации Робсона

Д.Л. Гурьев^{1,2}, М.Б. Охупкин², М.С. Гурьева¹, И.В. Кабанов², Д.Д. Гурьева², С.А. Асадова¹

¹ ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр», г. Ярославль

² ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования: с помощью 10-групповой классификации Робсона определить резервы снижения частоты кесарева сечения (КС) и перинатальной смертности (ПС) в акушерском стационаре уровня 3А.

Дизайн: ретроспективное групповое исследование.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй родов пациенток, которых распределили на 10 групп по классификации Робсона. Всего проанализированы 7629 историй родов, из которых 3605 за 2012 г. и 4024 за 2017 г.

Результаты. Частота КС в 2012 г. составила 17,1%, в 2017-м — 16,9%. Наиболее существенный вклад в общую частоту КС в 2012 г. внесли 1-я и 5-я группы, а в 2017-м — 2-я и 5-я. Доля абдоминальных родов в 2017 г. в сравнении с 2012-м в 1-й, 2-й, 4-й, 5-й группах значительно снизилась, а в 7-й группе значительно выросла. Причиной снижения стало изменение подхода к программированным родам. Частота их увеличилась с 11,9% в 2012 г. до 13,6% в 2017-м, доля показаний со стороны матери и плода возросла с 37,7% до 72,4%, доля показания «тенденция к перенашиванию» уменьшилась с 62,3% до 27,6%. Частота влагалищных родов при анамнезе КС увеличилась с 20,2% в 2012 г. до 32,8% в 2017-м. В целом сдерживание частоты КС в Перинатальном центре (г. Ярославль) привело к снижению ПС в 1,9 раза, а мертворождаемости и ранней неонатальной смертности — в 1,5 и 2,9 раза соответственно. По сравнению с другими клиниками, применяющими 10-групповую классификацию Робсона, частота КС в Перинатальном центре была наименьшей.

Заключение. Для снижения ПС и частоты КС в учреждении уровня 3А необходимы: а) анализ всех случаев родоразрешения по 10-групповой классификации Робсона, б) аудит показаний для программированных родов и КС, прежде всего при доношенной беременности, в) уменьшение частоты экстренных КС в доношенном сроке за счет правильного отбора беременных для программированных родов и корректной техники индукции родовой деятельности, г) сдерживание частоты абдоминального родоразрешения у женщин с анамнезом КС за счет правильного отбора группы для консервативных родов, предоставление женщинам всесторонней информации о возможностях лечебного учреждения по ведению родов при рубце на матке, пользе и рисках данного метода родоразрешения в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: кесарево сечение, 10-групповая классификация Робсона, перинатальная смертность.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гурьев Д.Л., Охупкин М.Б., Гурьева М.С., Кабанов И.В., Гурьева Д.Д., Асадова С.А. Снижение частоты кесарева сечения и перинатальных потерь в стационаре уровня 3А с использованием классификации Робсона // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 8–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-8-13



Using the Robson Classification to Reduce Rates of Cesarean Section and Perinatal Loss in a 3A-Level Hospital

D.L. Guriev^{1,2}, M.B. Okhapkin², M.S. Gurieva¹, I.V. Kabanov², D.D. Gurieva², S.A. Asadova¹

¹ Regional Perinatal Center; 31B Tutayevskoye Highway, Yaroslavl, Russian Federation 150042

² Yaroslavl State Medical University, Russian Ministry of Health; 5 Revolutsionnaya St., Yaroslavl, Russian Federation 150000

Objective of the Study: To use the 10-group Robson classification to assess the possibility of reducing rates of cesarean section (CS) and perinatal mortality (PM) in a 3A-level obstetrical hospital.

Study Design: This was a retrospective group study.

Materials and Methods: Retrospective analysis was done of the labor and delivery histories of patients, divided into 10 groups according to the Robson classification. A total of 7,629 labor and delivery histories were analyzed, including 3,605 from 2012 and 4,024 from 2017.

Study Results: The rate of CS was 17.1% in 2012 and 16.9% in 2017. The major contributors to the overall CS rate were groups 1 and 5 in 2012 and groups 2 and 5 in 2017. Compared with 2012, the proportion of abdominal deliveries in 2017 was significantly reduced in groups 1, 2, 4, and 5 and significantly higher in group 7. The reason for this reduction was a change in attitudes toward programmed labor. The rate of

Асадова Сиадет Алимовна — врач акушер-гинеколог ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр». 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 31В. E-mail: doctor.ru@mail.ru

Гурьев Дмитрий Львович — доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; главный врач ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр», к. м. н., доцент. 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 31В. eLIBRARY.RU SPIN: 6062-9826. E-mail: d_guriev@mail.ru

Гурьева Дарья Дмитриевна — студентка 4-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, ул. Революционная, д. 5. E-mail: dashagurueva@gmail.com

Гурьева Марина Сергеевна — к. м. н., заместитель директора ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» по клинико-экспертной работе. 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 31В. E-mail: gurueva_ms@mail.ru

Кабанов Иван Владимирович — студент 4-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, ул. Революционная, д. 5. E-mail: doctor.ru@mail.ru

Охупкин Михаил Борисович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150042, г. Ярославль, Тутаевское шоссе, д. 31В. eLIBRARY.RU SPIN: 9587-1565. E-mail: doctor.ru@mail.ru

programmed labor increased from 11.9% in 2012 to 13.6% in 2017; the share of cases based on maternal and fetal indications increased from 37.7% to 72.4%; and the share of cases based on the indication “signs of prolonged gestation” was reduced from 62.3% to 27.6%. The rate of vaginal delivery in women with a history of CS increased from 20.2% in 2012 to 32.8% in 2017. In sum, the measures taken at the Perinatal Center (Yaroslavl) to reduce the rate of CS led to a reduction in the rates of PM by a factor of 1.9, stillbirth by a factor of 1.5, and early neonatal mortality by a factor of 2.9. The CS rate at the perinatal center was the lowest among all hospitals using the 10-group Robson classification.

Conclusion: The following measures are required to reduce the rate of PM and CS in a 3A-level institution: a) analysis of all delivery and labor histories based on the 10-group Robson classification; b) an audit of the indications for programmed labor and CS, especially in full-term pregnancies; c) reduction in the frequency of emergency CS at full term through identifying appropriate candidates for programmed labor and using correct techniques to induce labor; d) containment of the rate of abdominal delivery in women with a history of CS through identifying appropriate candidates for conservative delivery; and e) giving women complete information about the strategies employed by the medical institution for managing labor in women with a uterine scar and the benefits and risks of vaginal delivery in individual patients.

Keywords: cesarean section, 10-group Robson classification, perinatal mortality.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Guriev D.L., Okhapkin M.B., Gurieva M.S., Kabanov I.V., Gurieva D.D., Asadova S.A. Using the Robson Classification to Reduce Rates of Cesarean Section and Perinatal Loss in a 3A-Level Hospital. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 8–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-8-13

В большинстве регионов Российской Федерации ежегодно увеличивается частота абдоминального родоразрешения. В целом по России с 2006 по 2016 г. она выросла на 52,2% (с 18,4% до 28%). При этом, однако, не всегда рост частоты кесарева сечения (КС) снижает перинатальную (ПС) и младенческую смертность. Так, в ряде регионов РФ, имевших в 2017 г. показатель младенческой смертности выше среднероссийского, доля абдоминального родоразрешения также была высока и превысила 30%. Это Брянская, Орловская, Ростовская, Тульская области, Алтайский и Красноярский края [1]. В 2015 г. ВОЗ объявила, что повышение частоты КС в структуре родоразрешений на 10% не связано со снижением материнской и неонатальной смертности и эта операция должна выполняться только по строгим медицинским показаниям [2].

По мнению авторов федеральных клинических рекомендаций «Оказание специализированной помощи при оперативных влагалищных родах при наличии живого плода (с помощью акушерских щипцов или с применением вакуум-экстрактора или родоразрешение с использованием другого акушерского пособия)» [3], частота родоразрешающих операций в современном акушерстве в значительной степени определяется показаниями, обусловленными состоянием плода, и расширением показаний, зачастую необоснованных, к КС при тяжелых формах фетоплацентарной недостаточности, синдроме задержки роста плода и хронической гипоксии плода [4]. Авторы считают, что изменить частоту и структуру перинатальной заболеваемости и смертности может не способ родоразрешения, антенатальная охрана плода, использование современных диагностических технологий, а также достижения и успехи неонатологии.

В Ярославской области в течение последних 15 лет частота КС остается самой низкой в РФ, в 2017 г. она составила 14,1%. В ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» (далее — Перинатальный центр) доля абдоминального родоразрешения — 17–20%.

Предпринималось много попыток оптимизировать использование КС. Например, в 2001 г. М. Robson предложил оценивать работу акушерских стационаров по разработанной им 10-групповой классификации, основанной исключительно на 5 параметрах: гестационный возраст, паритет (в том числе анамнез КС), начало родов (спонтанное или индуцированное), предлежание плода и количество плодов. Классификация не допускает попадания одной и той же женщины в разные группы. Она позволяет анализировать частоту КС в каждой группе, сравнивать ее с таковой в других стационарах и искать пути снижения доли абдоминального родоразрешения [5].

В 2015 г. данная классификация была одобрена ВОЗ, а в 2016 г. — International Federation of Gynecology and Obstetrics, которые рекомендовали ее использование в различных акушерских клиниках [6]. Следуя этим рекомендациям, мы провели ретроспективное исследование, цель которого — с помощью 10-групповой классификации Робсона определить резервы снижения частоты КС и ПС в акушерском стационаре уровня 3А.

Задачи исследования:

1. определить группы с наибольшим влиянием на частоту КС в Перинатальном центре в 2012 и 2017 г.;
2. проанализировать динамику частоты КС в целом по Перинатальному центру и в каждой группе (по 10-групповой классификации Робсона) в 2012 и 2017 г. и объяснить ее причины;
3. оценить влияние динамики частоты КС в различных группах на показатели ПС в целом и среди доношенных детей и распространенность неонатальных аспирационных синдромов;
4. сравнить работу Перинатального центра с другими отечественными и зарубежными клиниками, которые пользуются 10-групповой классификацией Робсона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй родов пациенток ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» в 2012 и 2017 г., каждая больная была внесена в одну из групп 10-групповой классификации Робсона. В соответствии с принципом классификации каждая больная могла попасть только в одну определенную группу.

Всего проанализированы 7629 историй родов, из которых 3605 (88,3% от 4081 родившей) за 2012 г. и 4024 (93,9% от 4284 родивших) за 2017 г.

10-групповая классификация Робсона приведена в *таблице 1*.

Для статистической обработки полученных данных был применен пакет прикладных программ Statistica 10 с использованием непараметрических критериев. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показано в *таблице 2*, в целом частота абдоминальных родоразрешений в Перинатальном центре не претерпела существенных изменений в 2017 г. в сравнении с 2012-м. При этом доля абдоминальных родов значительно снизилась в 2017 г. в 1-й, 2-й, 4-й, 5-й группах и значительно выросла в 7-й группе (газовое предлежание).

Таблица 1

Классификация Робсона

Группы	Характеристики
1	Роды первые, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода. Спонтанная родовая деятельность
2	Роды первые, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода. Плановая индукция родов или плановое кесарево сечение
3	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода. Спонтанная родовая деятельность
4	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность без рубца на матке, головное предлежание плода. Плановая индукция родов или плановое кесарево сечение
5	Роды повторные, доношенная одноплодная беременность, головное предлежание плода, 1 рубец или более на матке
6	Роды первые, одноплодная беременность, тазовое предлежание плода
7	Роды повторные, одноплодная беременность. Тазовое предлежание плода, в том числе при рубце на матке
8	Многоплодная беременность, в том числе при рубце на матке
9	Одноплодная беременность, поперечное или косое положение плода, в том числе при рубце на матке
10	Одноплодная беременность, преждевременные роды, головное предлежание плода, в том числе при рубце на матке

Причиной уменьшения частоты КС во 2-й и 4-й группах (плановая индукция родов или плановое КС у перво- и повторнородящих соответственно) стало изменение подхода к программированному родоразрешению по различным акушерским и соматическим показаниям в 2017 г. по сравнению с 2012-м. Частота программированных родов в 2012 г. в нашей клинике составляла 11,9% (488 из 4081), при этом основным показанием была «тенденция к перенашиванию» в сроке 41 неделя и более (62,3%), а показания со стороны матери и плода (гестационный СД, гипертензивные расстройства при беременности, синдром задержки роста плода и другие) занимали 37,7%.

В 2017 г. частота программированных родов в Перинатальном центре выросла до 13,6% (583 из 4284), и изменилась структура показаний к ним. Основными стали показания со стороны матери и плода, доля которых достигла 72,4%, тогда как доля подготовки к родам и родо-возбуждения из-за «тенденции к перенашиванию» снизилась до 27,6%.

Сроки программированного родоразрешения в зависимости от сопутствующей акушерской и экстрагенитальной патологии подробно описаны и обоснованы в исследовании S.J. Васак и соавт. [7]. В своей работе мы активно пользуемся данными рекомендациями.

Для подготовки родовых путей к родам в 2017 г. в нашей клинике стали чаще применять катетер Фолея, который размещается в цервикальном канале при недостаточно зрелой

Таблица 2

Количество женщин в каждой группе и процент кесарева сечения (КС) в них в 2012 и 2017 г.

Группы	2012		2017	
	количество родоразрешенных	количество КС в группе, n (%)	количество родоразрешенных	количество КС в группе, n (%)
1	1287	135 (10,5)	773	48 (6,2)*
2	270	67 (24,8)	699	126 (18,0)**
3	1105	50 (4,5)	1015	30 (3,0)
4	207	42 (20,3)	668	74 (11,1)***
5	188	150 (79,8)	264	168 (63,6)***
6	72	36 (50,0)	67	45 (67,2)
7	48	18 (37,5)	75	45 (60,0)**
8	69	18 (26,1)	97	31 (32,0)
9	23	22 (95,7)	28	27 (96,4)
10	336	80 (23,8)	338	88 (26,0)
Всего	3605	618 (17,1)	4024	682 (16,9)

Примечание. Отличия от показателей 2012 г. статистически значимы: (*) — $p = 0,002$; (**) — $p = 0,02$; (***) — $p = 0,001$.

шейке матки, заполняется 30–50 мл физиологического раствора и оставляется на 24–48 часов. По истечении этого времени в большинстве случаев появляются условия для амниотомии или самостоятельно начинается родовая деятельность. При отсутствии нарушений фетоплацентарного кровотока в головном предлежании плода в нашей клинике применяются простагландины в виде геля. Амниотомия также является одним из методов родо-возбуждения и проводится только на «зрелой» шейке матки (не менее 8 баллов по Бишопу) [8].

В случаях высокого риска экстренного КС или интранатальной гипоксии (синдром задержки роста плода с выраженными нарушениями кровотока, СД у матери и предполагаемая масса плода более 4500 г, анамнез дисточки плечиков с неблагоприятными исходами, предлежание плаценты или ее низкое расположение у первородящих и т. д.) абдоминальное родоразрешение проводилось в плановом порядке.

Таким образом, снижение частоты КС в 1-й группе (первородящие в доношенном сроке с одним плодом в головном предлежании и спонтанной родовой деятельностью) связано с переходом части беременных, имевших патологическое течение гестационного процесса, во 2-ю группу, в которой производили программированное консервативное родоразрешение или плановое КС. При этом в 1-й группе стало больше беременных и рожениц с неосложненной беременностью, и вероятность КС в родах у них существенно снизилась. Такая же тенденция к снижению частоты КС отмечена и в 3-й группе, откуда часть повторнородящих женщин с патологической беременностью перешли в 4-ю группу. Однако эта разница не была статистически значимой.

На рисунке 1 продемонстрировано количество КС по различным экстренным акушерским показаниям в общей струк-

туре КС в 2012 и 2107 г. в Перинатальном центре. Отмечено значимое снижение доли клинически узкого таза и неэффективности родовозбуждения и незначимое — дистресса плода. Так, в 2017 г. в сравнении с 2012-м в 1,7 раза снизилось количество КС по показанию «неэффективность родовозбуждения» (41 в 2017 г. и 70 в 2012-м) и в 2,2 раза — количество КС по показанию «клинически узкий таз» (33 в 2017 г. и 72 в 2012-м). Частота КС из-за дистресса плода также уменьшилась, но только в 1,3 раза (с 118 в 2012 г. до 91 в 2017-м) (см. рис. 1).

Особо необходимо выделить снижение частоты КС в 5-й группе, куда включены пациентки с одноплодной беременностью в головном предлежании плода и с рубцом на матке. Благодаря правильному отбору беременных с анамнезом КС на самостоятельные роды, с использованием в качестве критериев состояния нижнего маточного сегмента (однородный, толщиной более 2 мм), массы плода не более 3800 г, головного предлежания плода, переходящего показания для предыдущей операции КС и «зрелости» родовых путей в 2017 г. в Перинатальном центре удалось достигнуть количества самостоятельных родов при рубце на матке 32,8% (в 2012 г. — 20,2%).

Единственная группа, в которой в нашем исследовании зарегистрировано значимое увеличение частоты КС в 2017 г. в сравнении с 2012-м, — 7-я, которая включала повторнородящих с тазовым предлежанием плода, в том числе с рубцом на матке. В федеральных клинических рекомендациях «Тазовое предлежание плода (ведение беременности и родов)» одним из показаний к КС является отказ женщины от самостоятельных родов при тазовом предлежании [9]. Беременные активно пользуются данным правом, что не позволяет акушерам-гинекологам даже при наличии условий для консервативного родоразрешения при тазовом предлежании выбрать тактику вагинальных родов.

На рисунке 2 представлены данные о вкладе каждой группы в общую частоту абдоминального родоразрешения.

Наиболее существенный вклад в общую частоту КС в 2012 г. внесли 1-я и 5-я группы (первородящие в доношенном сроке одним плодом в головном предлежании со спонтанной родовой деятельностью и повторнородящие в доношенном сроке с одним плодом в головном предлежании с анамнезом КС соответственно). Каждое четвертое абдоминальное родоразрешение в Перинатальном центре выполнялось при наличии рубца на матке (5-я группа), а каждое пятое — у первобеременной с одним плодом в головном предлежании и спонтан-

ной родовой деятельностью (1-я группа). В 2017 г. 5-я группа сохранила лидерство в структуре всех КС.

Таким образом, ее доля в нашей клинике в течение 6 лет не претерпела существенных изменений, тогда как в США за 10 лет доля КС в структуре всех абдоминальных родоразрешений, выполняемых у женщин с рубцом на матке (5-я группа), выросла на четверть и в 2014 г. составила 34%. [9].

По нашему мнению, сдерживание частоты КС в 5-й группе можно рассматривать как резерв для ограничения роста числа абдоминальных родов.

На второе место по влиянию на общую частоту КС в нашем исследовании вышла 2-я группа, куда включены первобеременные с головным предлежанием плода и программированными родами или родоразрешением путем планового КС. Вклад группы преждевременных родов (10-й) в общее количество КС в 2012 и 2017 г. был одинаковым. Каждая седьмая-восьмая операция делалась при недоношенном сроке беременности. Остальные группы в разные периоды по-разному влияли на количество КС.

Отсутствие роста частоты абдоминального родоразрешения в Перинатальном центре не привело к увеличению ПС, которую многие напрямую связывают именно с оперативной активностью в акушерстве. Наоборот, за шестилетний период общая частота перинатальных потерь в нашей клинике снизилась в 1,9 раза, а частота ее компонентов — мертворождаемости и ранней неонатальной смертности — соответственно в 1,5 и 2,9 раза (рис. 3). За это время отмечен незначительный рост доли родоразрешенных в Перинатальном центре с антенатальной гибелью плода от общего количества таких беременных в регионе. Так, в 2012 г. она составляла 45,8%, а в 2017 г. — 51,7%. Остальных беременных с антенатальной гибелью плода, в соответствии с маршрутизацией в Ярославской области, родоразрешали в стационарах 2-го уровня.

Рис. 1. Количество операций кесарева сечения по показаниям «неэффективность родовозбуждения», «клинически узкий таз» и «дистресс плода» в 2012 и 2017 г.

* Отличия от показателей 2012 г. статистически значимы ($p < 0,05$)

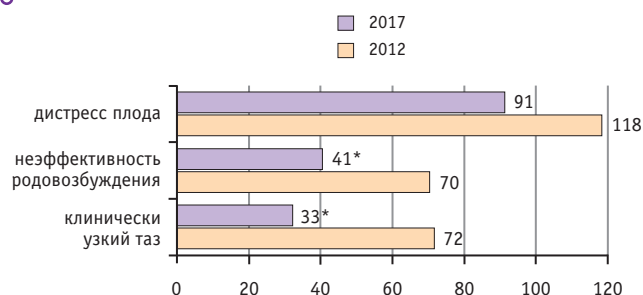


Рис. 2. Процент операций кесарева сечения от их общего количества в каждой из групп исследования

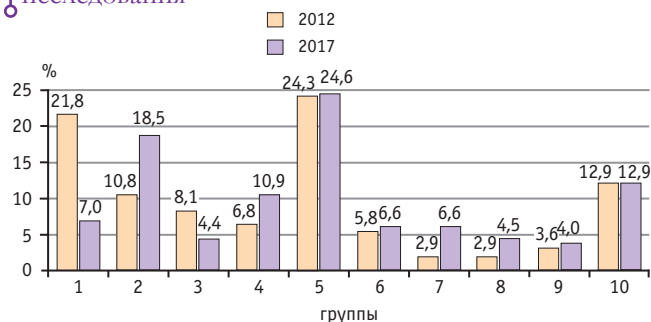
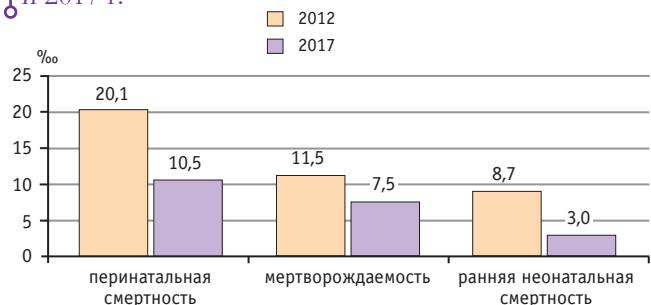


Рис. 3. Перинатальная смертность и ее компоненты в Перинатальном центре (г. Ярославль) в 2012 и 2017 г.



Наиболее значимо за прошедший период снизилась ПС недоношенных — на 42,7% (с 100,6‰ в 2012 г. до 57,6‰ в 2017 г.). При этом доля КС при преждевременных родах (10-я группа) не претерпела существенных изменений (23,8% в 2012 г. и 26,0% в 2017-м). Среди доношенных детей в 1–9 группах ПС уменьшилась на 21% (с 4,3‰ в 2012 г. до 3,4‰ в 2017 г.). Необходимо подчеркнуть, что из 15 доношенных плодов, умерших до родов в 2012 г., в Перинатальный центр поступили без сердцебиения 10 (66,7%), а у 5 (33,3%) женщин антенатальная гибель произошла уже в стационаре. В 2017 г. доношенных плодов, поступивших в стационар без сердцебиения, было 12 из 13 (92,3%), и только у одной женщины антенатальная гибель доношенного плода произошла в стационаре. Частота интранатальной гибели плода в 2012 г. составила 4 случая (0,95‰), 2 из которых — доношенные. В 2017 г. зарегистрированы 2 случая интранатальной гибели плода (0,45‰), один из них — в доношенном сроке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наш опыт показал, что не только в Перинатальном центре, но и в регионе в целом возможно снижение мертворождаемости, ранней неонатальной и младенческой смертности без изменения частоты КС. Это связано с тем, что именно работа ста-

ционара уровня 3А определяет показатели акушерской и неонатальной служб всей трехуровневой системы региона [11].

Одной из важных составляющих качества оказания акушерской помощи является распространенность аспирационных синдромов у новорожденных. В Перинатальном центре в 2012 г. она составляла 41 (1,0%) случай, в 2 из них произошла ранняя неонатальная гибель. В 2017 г. частота неонатальных аспирационных синдромов снизилась до 4 (0,09%), а смертей от этой причины в ранний неонатальный период не было. Наши данные подтверждают мнение В.А. Yoder и соавт. [12], которые утверждают, что за счет снижения частоты родоразрешения в сроке более 41 недели на 33% и увеличения ее на 33% в сроке 38–39 недель с помощью программированных родов удается добиться уменьшения распространенности мекониальной аспирации в 3,9 раза (с 5,8% до 1,5%).

В *таблице 3* приведено сравнение частоты КС в различных клиниках, использующих в своей работе классификацию Робсона. В нашем Центре частота абдоминального родоразрешения самая низкая во всех группах, за исключением 3-й и 10-й (группы повторнородящих с одним плодом в головном предлежании и спонтанными родами и группа преждевременных родов). В 3-й группе частота КС выше только в клиниках 3-го уровня Литвы [13].

Таблица 3

Сравнение частоты кесарева сечения (КС) в различных акушерских клиниках, использующих классификацию Робсона

Группы	Количество КС, %			
	Национальный акушерский госпиталь (Дублин), 2015 [14]	Госпиталь Ирвиш (Квинсланд, Австралия), 2015 [4]	Клиники 3-го уровня (Литва), 2015 [13]	Данные по г. Тюмень, 2017 [15]
1. Роды первые, срок — 37 недель и более, одноплодная беременность, головное предлежание. Спонтанная родовая деятельность	7,1	11,9	15,5	12,0
2. Роды первые, срок — 37 недель и более, одноплодная беременность, головное предлежание плода. Плановая индукция родов или плановое КС	35,9	28,1	48,1	37,0
3. Роды повторные, срок — 37 недель и более, одноплодная беременность, головное предлежание плода. Спонтанная родовая деятельность	1,2	2,9	3,8	2,1
4. Роды повторные, срок — 37 недель и более, без рубца на матке, одноплодная беременность, головное предлежание плода. Плановая индукция родов или плановое КС	13,8	16,6	26,2	22,5
5. Роды повторные, срок — 37 недель и более, одноплодная беременность, головное предлежание плода, 1 рубец или более на матке	68,1	76,5	75,0	90,4
6. Роды первые, срок — 37 недель и более, одноплодная беременность, тазовое предлежание плода	93,8	91,3	93,4	89,1
7. Роды повторные, одноплодная беременность. Тазовое предлежание плода, в том числе при рубце на матке	89,9	89,7	88,6	91,9
8. Многоплодная беременность, в том числе при рубце на матке	65,7	52,6	62,7	43,3
9. Одноплодная беременность, поперечное или косое положение плода, в том числе при рубце на матке	100,0	100,0	94,3	100,0
10. Одноплодная беременность, срок — 36 недель и менее, головное предлежание плода, в том числе при рубце на матке	30,4	24,2	31,8	35,3
Всего	23,1	23,5	30,2	24,1

По-нашему мнению, повторнородящая с головным предлежанием плода без рубца на матке и со спонтанным развитием родовой деятельности должна завершить роды через естественные пути практически в 100% случаев. Одним из значимых препятствий к этому может стать дистресс плода, появившийся в первом или в начале второго периода родов.

Предотвратить КС по показанию «дистресс плода» может как строгий отбор пациенток для спонтанных родов с учетом антенатального состояния плода и рисков развития его гипоксии в родах, так и более объективная интранатальная трактовка кардиотокограммы, снижающая частоту необоснованных операций по причине гипоксии плода.

При преждевременных родах наиболее низкая частота КС зарегистрирована в госпитале Ирвиш (Квинсланд, Австралия) [4]. В целом следует отметить, что в соответствии с федеральным клиническим протоколом «Преждевременные роды», утвержденным 17.12.2013 г., при преждевременных родах преимущества абдоминального родоразрешения не доказаны и оно должно выполняться только по акушерским показаниям [16]. При выборе способа родоразрешения при недоношенном сроке мы придерживаемся именно такого подхода, что позволяет нам в 74% случаев вести преждевременные роды консервативно. Однако, по нашему мнению, пациентки с преждевременными родами не относятся к той категории, за счет которой можно эффективно управлять частотой абдоминального родоразрешения, прежде всего вследствие своей малочисленности (не более 6–7% в популяции).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из главных резервов снижения частоты кесарева сечения (КС) и перинатальной смертности (ПС) в акушерском стационаре уровня ЗА является запланированное родоразрешение беременных, имеющих высокий риск развития пери-

натальной и акушерской патологии и наиболее сильно влияющих на общую частоту КС в клинике. Это женщины с гипертензивными расстройствами при беременности, СД, задержкой внутриутробного развития плода и другими состояниями, от которых зависит благополучие плода. Своевременная диагностика подобных осложнений и родоразрешение с помощью программированных родов снижают не только количество КС по экстренным показаниям, но и ПС и распространенность аспирационных синдромов у новорожденных.

Доля программированных родов при доношенной беременности в Перинатальном центре должна, по-нашему мнению, составлять не менее 13% от общего количества родов в этом сроке, причем в структуре показаний к программированным родам должны преобладать ассоциированные с высокой степенью акушерского риска, а не «тенденция к перенашиванию» беременности.

Таким образом, для снижения ПС и частоты КС в учреждении ЗА уровня необходимы:

- анализ всех случаев родоразрешения по 10-групповой классификации Робсона;
- аудит показаний для программированных родов и КС, прежде всего при доношенной беременности;
- снижение частоты экстренных КС в доношенном сроке за счет правильного отбора беременных для программированных родов и корректной техники индукции родовой деятельности;
- уменьшение частоты абдоминального родоразрешения у женщин с рубцом на матке с помощью правильного отбора группы для консервативного ведения родов, предоставление женщинам всесторонней информации о возможностях родовспомогательного учреждения по ведению родов при рубце на матке, пользе и рисках данного метода родоразрешения в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. V.2. М.; 2017. 872 с. [Radzinskii V.E. Akusherskaya agressiya. V.2. M.; 2017. 872 s. (in Russian)]
2. Nakamura-Pereira M., do Carmo Leal M., Esteves-Pereira A.P., Soares Madeira Domingues R.M., Alves Torres J., Bastos Dias M.A. et al. Use of Robson classification to assess cesarean section rate in Brazil: the role of source of payment for childbirth. *Reprod. Health.* 2016; 13 (suppl. 3): S128. DOI: 10.1186/s12978-016-0228-7
3. Краснополянский В.И., Петрухин В.А., Логотова Л.С., Баев О.Р., Шмаков Р.Г., Филиппов О.С. и др. Оказание специализированной помощи при оперативных влгалищных родах при наличии живого плода (с помощью акушерских щипцов или с применением вакуум-экстрактора или родоразрешение с использованием другого акушерского пособия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2017. 34 с. [Krasnopol'skii V.I., Petrukhin V.A., Logotova L.S., Baev O.R., Shmakov R.G., Filippov O.S. i dr. Okazanie spetsializirovannoi pomoshchi pri operativnykh vlagalishchnykh rodakh pri nalichii zhivogo ploda (s pomoshch'yu akusherskikh shchiptsov ili s primeneniem vakuum-ekstraktora ili rodorazreshenie s ispol'zovaniem drugogo akusherskogo posobiya). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M.; 2017. 34 s. (in Russian)]
4. Tanaka K., Mahomed K. The Ten-Group Robson Classification: a single centre approach identifying strategies to optimise caesarean section rates. *Obstet. Gynecol. Int.* 2017; 2017: 5648938. DOI: 10.1155/2017/5648938
5. Robson M. Classification of caesarean sections. *Fetal. Matern. Med. Rev.* 2001; 12(1): 23–39. DOI: 10.1017/S0965539501000122
6. Souter V., Jodie K., Chien A. The Robson Classification: monitoring and comparing cesarean delivery rates. *Obstet. Gynecol.* 2016; 127: 131S. DOI: 10.1097/01.AOG.0000483531.18218.6d
7. Bacak S.J., Olson-Chen C., Pressman E. Timing of induction of labor. *Semin. Perinatol.* 2015; 39(6): 450–8. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.07.007
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; RCOG Clinical Effectiveness Support Unit. Induction of labour. Evidence-based Clinical Guideline Number 9. London: RCOG Press; 2001.
9. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Баев О.Р., Белокрыницкая Т.Е., Краснополянский В.И., Логотова Л.С. и др. Тазовое предлежание плода (ведение беременности и родов). Клинические рекомендации (протокол). М.; 2017. 38 с. [Adamyan L.V. Artyumuk N.V., Baev O.R., Belokrynitskaya T.E., Krasnopol'skii V.I., Logotova L.S. i dr. Tazovoe predlezhanie ploda (vedenie beremennosti i rodov). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M.; 2017. 38 s. (in Russian)]
10. Hehir M. P., Ananth C.V., Siddiq Z., Flood K., Friedman A.M., D'Alton M.E. Cesarean delivery in the United States 2005 through 2014: a population-based analysis using the Robson 10-Group Classification System. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219(1): 105.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.04.012
11. Гурьев Д.Л., Волкова Т.А., Олендарь Н.В., Охпкин М.Б. Регионализация перинатальной помощи в Ярославской области: клинические и организационные аспекты. Доктор.Ру. 2015; 14(115): 38–41. [Gur'ev D.L., Volkova T.A., Olenдар' N.V., Okhapkin M.B. Regionalizatsiya perinatal'noi pomoshchi v Yaroslavskoi oblasti: klinicheskie i organizatsionnye aspekty. Doktor.Ru. 2015; 14(115): 38–41. (in Russian)]
12. Yoder B.A., Kirsch E.A., Barth W.H., Gordon M.C. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99(5 pt 1): 731–9.
13. Barčaitė E., Kemeckienė G., Railaitė D.R., Bartusevičius A., Maleckienė L., Nadišauskienė R. Cesarean section in Lithuania using Robson Ten Group Classification system. *Medicina.* 2015; 51(5): 280–5. DOI: 10.1016/j.medic.2015.09.001
14. Robson M., Murphy M., Byrne F. Qualite assurance: The 10-Group Classification System (Robson classification), induction of labor, cesarian delivery. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015; 131(suppl.1): S23–7. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.04.026
15. Рудзевич А.Ю., Кукарская И.И., Фильгус Т.А. Оценка частоты кесарева сечения по классификации Робсона. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2017; 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27171> (дата обращения — 15.01.2019). [Rudzevich A.Yu., Kukarskaya I.I., Fil'gus T.A. Otsenka chastoty kesareva sечeniya po klassifikatsii Robsona. *Sovrem. probl. nauki i obrazovaniya.* 2017; 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27171> (data obrashcheniya — 15.01.2019). (in Russian)]
16. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол лечения). URL: http://zdravorel.ru/arhiv/prezhdevremennierodi_2013.pdf (дата обращения — 15.01.2019). [Prezhdevremennnye rody. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). URL: http://zdravorel.ru/arhiv/prezhdevremennierodi_2013.pdf (data obrashcheniya — 15.01.2019). (in Russian)]



Факторы риска вставания плаценты у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения

М.Б. Игитова¹, В.А. Боровков², Е.Г. Ершова², О.Ю. Пачковская¹, Т.М. Черкасова¹, Н.П. Гольцова²

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

² КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края», г. Барнаул

Цель исследования: выявить факторы риска вставания плаценты при наличии рубца на матке после кесарева сечения.

Дизайн: ретроспективный анализ, исследование типа «случай — контроль».

Материалы и методы. Проведен анализ течения и исхода беременности у 75 женщин с рубцом на матке и вставанием плаценты и у 150 беременных группы сравнения с рубцом на матке, не имевших данного осложнения.

Результаты. Установлены факторы риска вставания плаценты: возраст старше 30 лет (относительный риск (ОР) = 1,51; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 1,04–2,17; $p = 0,027$), 2 и более кесаревых сечения в анамнезе (ОР = 2,26; 95%-ный ДИ: 1,58–3,22; $p = 0,0001$), осложненное течение послеоперационного периода (ОШ = 12,7; 95%-ный ДИ: 2,74–50,0; $p = 0,0012$), 4-я и более настоящая беременность (ОР = 2,49; 95%-ный ДИ: 1,67–3,69; $p < 0,0001$), наличие 3 и более аборт (как самопроизвольных, так и искусственных) в анамнезе (ОР = 1,98; 95%-ный ДИ: 1,36–2,88; $p = 0,0003$), интергестационный интервал менее 2 лет (ОР = 1,55; 95%-ный ДИ: 1,04–2,31; $p = 0,0303$), наличие признаков синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ОР = 1,69; 95%-ный ДИ: 1,17–2,43; $p = 0,0046$), хронические инфекционно-воспалительные заболевания гениталий в анамнезе (ОР = 2,11; 95%-ный ДИ: 1,49–2,99; $p < 0,0001$) и курение (ОР = 1,76; 95%-ный ДИ: 1,13–2,76; $p = 0,013$).

Выявленное в конце I триместра гестации по результатам ультразвукового исследования предлежание плаценты либо преимущественная плацентация по передней стенке матки в проекции рубца многократно повышали риск вставания плаценты (ОР = 41,7; 95%-ный ДИ: 10,5–1652,8; $p < 0,0001$).

Полученные данные позволили составить оценочную шкалу риска вставания плаценты. Комплексная оценка риска данного осложнения имеет приемлемые характеристики клинической информативности: чувствительность — 85,3%, специфичность — 90,0%.

Заключение. Достоверная оценка факторов риска вставания плаценты и выделение группы пациенток для проведения углубленного мониторинга возможны в ранние сроки гестации на основании изучения клинико-анамнестических данных и результатов биохимического и ультразвукового скрининг-обследования беременных.

Ключевые слова: беременность, рубец на матке, вставание плаценты.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Игитова М.Б., Боровков В.А., Ершова Е.Г., Пачковская О.Ю., Черкасова Т.М., Гольцова Н.П. Факторы риска вставания плаценты у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 14–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-14-18



Risk Factors for Placenta Increta in Women with a Uterine Cesarean Section Scar

M.B. Igitova¹, V.A. Borovkov², E.G. Ershova², O.Yu. Pachkovskaya¹, T.M. Cherkasova¹, N.P. Goltsova²

¹ Altai State Medical University, Russian Ministry of Health; 40 Lenin Prospect, Barnaul, Russian Federation 656038

² Altai Region Perinatal (Clinical) Center; 29 Popov St, Barnaul, Russian Federation 656019

Study Objective: To identify risk factors for placenta increta in women with a uterine cesarean section scar.

Study Design: This was a retrospective analysis with a case-control study.

Materials and Methods: The course and outcomes of pregnancies were analyzed in 75 women with a uterine scar and placenta increta, and 150 pregnant women with a uterine scar who did not have placenta increta (control group).

Study Results: The following risk factors for placenta increta were identified: age above 30 (relative risk [RR] = 1.51; 95% confidence interval [CI]: 1.04-2.17; $p=0.027$), history of two or more cesarean sections (RR=2.26; 95% CI: 1.58-3.22; $p=0.0001$), postoperative complications (odds ratio [OR] = 12.7; 95% CI: 2.74-50.0; $p=0.0012$), fourth or subsequent pregnancy (RR=2.49; 95% CI: 1.67-3.69; $p=0.0001$), history of three or more spontaneous or induced abortions (RR=1.98; 95% CI: 1.36-2.88; $p=0.0003$), interpregnancy interval of less than two years (RR=1.55; 95% CI: 1.04-2.31; $p=0.0303$), signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (RR=1.69; 95% CI: 1.17-2.43; $p=0.0046$), history of chronic genital infections and inflammation (RR=2.11; 95% CI: 1.49-2.99; $p < 0.0001$), and smoking (OR=1.76; 95% CI: 1.13-2.76; $p=0.013$).

Боровков Владимир Анатольевич — заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края». 656019, г. Барнаул, ул. Попова, д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 6536-2180. E-mail: na4med_kpc@mail.ru

Гольцова Наталья Петровна — к. м. н., заместитель главного врача по клинко-экспертной работе КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края». 656019, г. Барнаул, ул. Попова, д. 29. E-mail: argorod3541@rambler.ru

Ершова Елена Германовна — главный врач КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края». 656019, г. Барнаул, ул. Попова, д. 29. E-mail: guzkpc2010@mail.ru

Игитова Марина Борисовна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 9626-0208. E-mail: Igitova-2011@mail.ru

Пачковская Ольга Юрьевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. E-mail: piri1j@mail.ru

Черкасова Татьяна Михайловна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 6476-6134. E-mail: na4med_kpc@mail.ru

Patients with placenta previa or placenta located primarily on the anterior uterine wall in the scar area, as detected by ultrasound at the end of the first trimester, were several times more likely to have placenta increta (RR=41.7%; 95% CI: 10.5-1652.8; $p < 0.0001$).

These data were the basis for developing a rating scale for risk of placenta increta. The clinical value of comprehensive risk assessment for this complication is characterized by 85.3% sensitivity and 90.0% specificity, which are acceptable levels for its use in practice.

Conclusion: Risk factors for placenta increta can be reliably assessed and a group of candidates for more thorough monitoring identified during early pregnancy by evaluating the clinical and medical-history data of pregnant women and the results of their biochemical and ultrasound screening tests.

Keywords: pregnancy, uterine scar, placenta increta.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Igitova M.B., Borovkov V.A., Ershova E.G., Pachkovskaya O.Yu., Cherkasova T.M., Goltsova N.P. Risk Factors for Placenta Increta in Women with a Uterine Cesarean Section Scar. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 14–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-14-18

В последние годы одной из актуальных проблем акушерства является проблема рубца на матке после кесарева сечения, частота которой постоянно увеличивается и в 2017 году достигла 29,3% [1]. Неминуемое следствие этого — рост частоты патологической плацентации и распространенности вставания плаценты. На XXI Всемирном конгрессе International Federation of Gynecology and Obstetrics было отмечено, что предлежание плаценты после этой операции встречается в 15 раз чаще, а после третьего кесарева сечения — уже в 3 раза чаще, чем после первого. При этом риск вставания плаценты возрастает в 16,7 раза, а риск гистерэктомии — более чем в 70 раз.

В Алтайском крае показатель аномальной плацентации (центрального предлежания плаценты) составил в 2014 г. 2,56‰, в 2015 г. — 3,15‰, в 2016 г. — 3,8‰ [2].

Вставание плаценты сочетается с ее предлежанием в 75–90% случаев, что, в свою очередь, ведет к повышению риска кровотечения, зачастую массивного [3–5].

В связи с этим выделение группы риска вставания плаценты при рубце на матке имеет большое значение, поскольку может способствовать своевременной диагностике данного осложнения, госпитализации пациентки в стационар третьего уровня и выбору оптимальной технологии в процессе оперативного родоразрешения.

Цель исследования: выявить факторы риска вставания плаценты при наличии рубца на матке после кесарева сечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ клинико-анамнестических параметров, течения и исхода беременности у выбранных методом целенаправленной выборки 75 женщин (I группа) с рубцом на матке после кесарева сечения и вставанием плаценты (период наблюдения — с 2012 по 2017 год). У всех пациенток вставание плаценты было подтверждено методом гистологического исследования: *placenta accreta* выявлена у 29 женщин, *placenta increta* — у 44 и *placenta percreta* — у 2 пациенток.

Группу сравнения (II группу) составили 150 женщин с рубцом на матке, не имевшие данного осложнения. Участницы ее подбирались методом случайной выборки среди женщин, родоразрешенных в КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края» в течение 2016–2017 гг. Проведен анализ клинико-анамнестических параметров, особенностей течения беременности, данных ультразвукового и клинико-лабораторного исследования.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы MedCalc 9.1.0.1. Результаты работы представлены в виде значений M (средняя арифметическая величина) $\pm \sigma$ (среднее квадратичное отклонение). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $\leq 0,05$.

Оценка факторов риска вставания плаценты при рубце на матке была основана на анализе более 50 потенциальных предикторов и проводилась с помощью программы MedCalc 9.1.0.1 посредством составления четырехпольных таблиц сопряженности, где одним из факторов был случай вставания плаценты. Эффект воздействия каждого конкретного фактора оценивался по величине ОР или ОШ. Для демонстрации силы связи вычисляли 95%-ный ДИ для ОР и ОШ. Для количественной оценки значения исследуемого признака, увеличивающего вероятность вставания плаценты, были использованы веса Байеса на основе определения отношения правдоподобия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство женщин находились в оптимальном репродуктивном возрасте, но в I группе преобладали женщины в возрасте от 31 года до 35 лет (40,0%), а в группе сравнения удельный вес данной возрастной категории составил 26,0% ($p = 0,046$). Во II группе преобладали беременные в возрасте до 30 лет (55,3%), в то время как в I группе в данном возрасте находились 40,0% беременных от общего числа ($p = 0,043$). Средний возраст беременных I группы составил $32,4 \pm 4,3$ года, II группы — $30,6 \pm 4,6$ года ($p = 0,004$). Характеристики участниц представлены в таблице 1.

Осложненное течение послеоперационного периода (субинволюция матки, лохиометра, послеродовой эндометрит, инфекция послеоперационной раны) наблюдалось у 11 (14,7%) пациенток I группы и у 2 (1,3%) женщин II группы ($p = 0,0002$).

Интергестационный интервал после предшествующего кесарева сечения составил от 1 года до 18 лет (в среднем $6,0 \pm 4,5$ года в I группе и $5,5 \pm 3,5$ года во II группе, $p = 0,404$), интервал до 2 лет был у 18 (24,0%) и 20 (13,3%) участниц ($p = 0,067$), из них интервал менее 1 года имел место у 6 (8,0%) женщин I группы и одной (0,7%) беременной II группы ($p = 0,011$). Интергестационный период от 3 до 5 лет наблюдался у 26 женщин I группы (34,7%) и у 66 беременных II группы (44,0%, $p = 0,233$), более 5 лет — у 31 (41,3%) и у 64 (42,7%) пациенток соответственно ($p = 0,954$).

Анамнез, отягощенный искусственными и/или самопроизвольными абортными, имел место у 54 (72,0%) пациенток I группы и 90 (60,0%) II группы ($p = 0,105$). Удельный вес женщин с одним случаем прерывания беременности в анамнезе составил 23 (30,6%) в I группе и 55 (36,7%) во II группе ($p = 0,458$), с двумя случаями — 14 (18,7%) и 23 (15,3%) ($p = 0,647$), с тремя и более — 17 (22,7%) и 12 (8,0%) в I и II группах соответственно ($p = 0,0039$). В целом различные гинекологические инструментальные вмешательства (в том числе лечебно-диагностические) перед наступлением настоящей беременности проведены у 20 (26,7%) пациенток с вставанием плаценты и у 38 (25,3%) женщин, не имевших данного осложнения ($p = 0,946$).

Отличием репродуктивного здоровья женщин с вращением плаценты являлся более высокий удельный вес хронических инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий в анамнезе: у 24 (32,0%) участниц I группы против 17 (11,3%) II группы ($p = 0,0003$). Гормонально-зависимые заболевания (миома матки, эндометриоз, нарушения менструальной функции) в сравниваемых группах наблюдались с сопоставимой частотой (18,7% и 11,3%, $p = 0,222$).

Анализ соматической отягощенности показал тенденцию к увеличению удельного веса хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей в группе женщин с вращением плаценты (32,0% против 23,3%, $p = 0,279$), тогда как хронические заболевания ЛОР-органов и органов дыхания (12,0% и 9,3%, $p = 0,691$), прегравидарное ожирение (22,7% и 20,7%, $p = 0,863$) и хроническая АГ (8,0% и 11,3%, $p = 0,591$) регистрировались в группах сравнения с примерно одинаковой частотой.

Таблица 1

Характеристики участниц исследования, n (%)

Параметры	Группа I	Группа II	P
Настоящая беременность:			
• вторая	6 (8,0)	56 (37,3)	$< 0,0001$
• третья	20 (26,7)	46 (30,7)	0,641
• четвертая и более	49 (65,3)	48 (32,0)	$< 0,0001$
Кесарево сечение в анамнезе:			
• одно	36 (48,0)	116 (77,3)	$< 0,0001$
• два и более	39 (52,0)	34 (22,7)	$< 0,0001$
Доминирующие показания к первому кесареву сечению:			
• аномалии родовой деятельности	26 (34,7)	53 (35,3)	0,953
• тазовое предлежание плода	7 (9,3)	17 (11,3)	0,818
• преэклампсия и эклампсия	6 (8,0)	21 (14,0)	0,277
• внутриутробная гипоксия плода	8 (10,7)	19 (12,7)	0,828
Первое кесарево сечение выполнено в плановом порядке	24 (32,0)	50 (33,3)	0,964
Курящие и отказавшиеся от курения в период беременности	11 (14,7)	9 (6,0)	0,05
Течение настоящей беременности (осложнения):			
• угрожающие аборт (до 21 недели 6 дней)	29 (38,7)	43 (28,7)	0,173
• угрожающие преждевременные роды (после 22 недель до 36 недель 6 дней)	40 (53,3)	34 (22,7)	$< 0,0001$
• нарушения маточно-плацентарного кровообращения	11 (14,7)	48 (32,0)	0,009
• задержка роста плода	2 (2,7)	10 (6,7)	0,346
• маловодие	5 (6,7)	13 (8,7)	0,795

Отличительной особенностью женщин I группы являлась более высокая частота отдельных проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (согласно критериям Т.Ю. Смольновой и соавт., 2003) [6, 7], в частности пролапс митрального клапана имели 10 (13,3%) пациенток I группы и 4 (2,7%) женщины II группы ($p = 0,005$). Варикозная болезнь вен нижних конечностей имела место у 13 (17,3%) беременных I группы и 20 (13,3%) II группы ($p = 0,548$). Нефроптоз был у 5 (6,7%) женщин с вращением плаценты и у 3 (2,0%) беременных без данного осложнения ($p = 0,158$). Сочетание двух-трех и более признаков данного синдрома наблюдалось у 38 (50,7%) пациенток с вращением плаценты и у 47 (31,3%) из группы сравнения ($p = 0,007$). Общее количество женщин с отдельными проявлениями синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани в I группе составило 45 (60,0%), во II группе — 68 (45,3%, $p = 0,05$).

Женщин, курящих и отказавшихся от курения в период беременности, в I группе было значительно больше, чем во II группе.

Таким образом, в рамках нашего исследования выявлен ряд социальных и клинично-анамнестических особенностей женщин с рубцом на матке и вращением плаценты: возраст, особенности их акушерского паритета и акушерско-гинекологического анамнеза.

При анализе течения беременности отмечено, что удельный вес угрожающих абортов в группах сравнения был сопоставимым, тогда как угрожающие преждевременные роды регистрировались в группе женщин с вращением плаценты значительно чаще. Анемия выявлена в сравниваемых группах со сходной частотой (у 37,3% женщин I группы и у 32,7% во II группе, $p = 0,592$). Закономерно, что все женщины I группы были родоразрешены в сроке до 37 недель (в группе сравнения частота преждевременных родов составила 9,3%, $p < 0,0001$).

В то же время ряд гестационных осложнений не был характерен для женщин с вращением плаценты: умеренная преэклампсия (2,7% и 11,3%, $p = 0,05$) и плацентарная дисфункция с гемодинамическими нарушениями в системе «мать — плацента — плод», по результатам доплерометрии, во II и III триместрах беременности наблюдались чаще у беременных II группы (18,7% и 36,7%, $p = 0,009$). Задержка роста плода и маловодие по результатам УЗИ регистрировались в группах сравнения со схожей частотой.

Результаты ультразвуковой плацентографии в 32–34 недели позволили установить, что локализация плаценты по передней (передне-боковой) стенке матки имела место у 57 (76,0%) женщин I группы и у 74 (49,3%) беременных II группы ($p = 0,0002$), по задней (задне-боковой) стенке — у 15 (20,0%) и у 76 (50,7%) пациенток соответственно ($p < 0,0001$). У 3 (4,0%) участниц I группы было центральное предлежание плаценты.

Более подробный анализ локализации плаценты у женщин I группы показал, что полное предлежание плаценты имело место у 41 (54,7%) пациентки, неполное предлежание — у 12 (16,0%), низкая плацентация — у 22 (29,3%). Во II группе полное предлежание плаценты зарегистрировано у 3 (2,0%) беременных ($p < 0,0001$), неполное предлежание — у 2 (1,3%) ($p = 0,0001$), низкая плацентация — у 9 (6,0%) ($p < 0,0001$), у остальных 136 (90,7%) плацента лоцировалась в теле матки.

В настоящее время исследование уровней гормонов плацентарного происхождения широко используется

для пренатального скрининга врожденных пороков развития плода (ВПР). Однако внедрение в широкую практику количественного определения сывороточного уровня хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А) создает также возможность выявления нарушений, создающих потенциальную угрозу развития гестационных осложнений при отсутствии ВПР (в рамках нашего исследования ВПР не зарегистрированы). После количественного определения сывороточных концентраций ХГЧ и РАРР-А, проведенного в рамках стандартного обследования в сроки беременности от 11 до 14 недель, для удобства интерпретации результатов использовался показатель МоМ (multiply of median — умножение медианы). Крайними (нормативными) значениями считали 0,5 и 2,0 МоМ.

Результаты исследования, предпринятого у 45 беременных I группы и 80 женщин II группы, позволили установить практически одинаковый удельный вес аномальных параметров концентрации ХГЧ. Концентрация белка более 2 МоМ зарегистрирована у 9 (20,0%) беременных I группы и у 13 (16,3%) II группы ($p = 0,782$), менее 0,5 МоМ — у 5 (11,1%) и 8 (10,0%) женщин соответственно ($p = 0,911$). В то же время при исследовании сывороточного уровня РАРР-А ($n = 35$ в I группе и $n = 80$ во II группе) установлено увеличение удельного веса женщин с концентрацией белка более 2 МоМ в группе с вращением плаценты: 11 (31,4%) против 8 (10,0%) во II группе ($p = 0,010$). Средние показатели данного маркера составили $4,19 \pm 3,09$ мМЕ/мл в I группе и $3,03 \pm 2,09$ мкг/мл во II группе ($p = 0,025$).

Таким образом, проведенное исследование позволило выделить ряд факторов риска вращающейся плаценты при наличии рубца на матке. Наиболее значимыми факторами являлись расположение плаценты на передней стенке матки ($OR = 2,27$; 95%-ный ДИ: 1,44–3,59, $p = 0,0005$) и полное предлежание плаценты ($OR = 4,96$; 95%-ный ДИ: 3,62–6,78, $p < 0,0001$). Полученные данные полностью согласуются с результатами исследований других авторов [8].

Согласно нашим наблюдениям, любой вариант предлежания плаценты в III триместре беременности существенно уве-

личивал риск ее вращающейся ($OR = 6,93$; 95%-ный ДИ: 4,66–10,32, $p < 0,0001$). Низкая плацентация также значительно повышала риск ($OR = 2,59$; 95%-ный ДИ: 1,88–3,58, $p < 0,0001$). Однако приведенные данные касаются ультразвуковой диагностики в III триместре беременности, тогда как группы риска необходимо выделять в более ранние сроки гестации для проведения расширенного обследования и адекватной маршрутизации пациенток в специализированные стационары.

Результаты ультразвуковой плацентографии в сроки 18–21 неделя беременности показали, что полное предлежание плаценты имело место у 55 (73,3%) женщин I группы и у 3 (2,0%) пациенток II группы ($p < 0,0001$), неполное предлежание плаценты — у 17 (22,7%) и 8 (5,3%) ($p = 0,0002$). Низкая плацентация, напротив, чаще наблюдалась у пациенток группы сравнения: 3 (4,0%) беременных I группы и 37 (24,7%) II группы ($p = 0,0003$). У остальных 102 женщин II группы зарегистрировано нормальное расположение плаценты (в теле матки).

Эпидемиологическая оценка риска вращающейся плаценты показала, что ее предлежание (как полное, так и неполное) во II триместре максимально увеличивает риск данного осложнения ($OR = 46,1$; 95%-ный ДИ: 15,02–141,6, $p < 0,0001$). В большей степени риск возрастал при полном предлежании плаценты ($OR = 7,92$; 95%-ный ДИ: 5,22–11,99, $p < 0,0001$) в сравнении с неполным ($OR = 2,35$; 95%-ный ДИ: 1,66–3,31, $p < 0,0001$).

Таким образом, женщин с кесаревым сечением в анамнезе и предлежанием плаценты во II триместре необходимо относить к группе высокого риска вращающейся плаценты. В то же время, с нашей точки зрения, риск данного осложнения необходимо оценивать в более ранние сроки беременности с учетом ряда клинико-анамнестических параметров, результатов биохимического и ультразвукового обследования в 12–14 недель гестации для проведения расширенного антенатального мониторинга.

Полученные нами данные свидетельствуют, что ряд клинико-анамнестических факторов оказывает существенное влияние на риск вращающейся плаценты при наличии рубца на матке (табл. 2). Риск этого осложнения возрастал в 1,5 раза

Таблица 2

Шкала оценки риска вращающейся плаценты у женщин с рубцом на матке в 12–14 недель гестации

Признаки	Относительный риск	95%-ный доверительный интервал	P	Отношение правдоподобия	95%-ный доверительный интервал	Баллы
Возраст старше 30 лет	1,51	1,04–2,17	0,027	1,5	1,15–1,96	2
2 и более кесаревых сечений в анамнезе	2,26	1,58–3,22	0,0001	2,29	1,59–3,31	2
4-я и более настоящая беременность	2,49	1,67–3,69	< 0,0001	2,04	1,53–2,72	2
3 и более аборт в анамнезе	1,98	1,36–2,88	0,0003	2,83	1,43–5,62	3
Интергестационный интервал менее 2 лет	1,55	1,04–2,31	0,0303	1,8	1,02–3,19	2
Осложненное течение послеоперационного периода (отношение шансов)	12,7	2,74–50,0	0,0012	11,0	2,5–48,4	11
Хронические воспалительные заболевания гениталий	2,11	1,49–2,99	< 0,0001	2,82	1,62–4,92	3
Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани	1,69	1,17–2,43	0,0046	1,62	1,17–2,24	2
Курение	1,76	1,13–2,75	0,013	2,44	1,06–5,64	2
Концентрация РАРР-А более 2 МоМ (умножение медианы)	2,32	1,38–3,88	0,0014	3,14	1,39–7,13	3
Формирование плаценты в проекции рубца (ультразвуковое исследование в 12–14 недель)	41,7	10,5–165,8	< 0,0001	4,6	3,35–6,22	5

у женщин старше 30 лет и в 2 раза у женщин, имевших в анамнезе 2 и более кесаревых сечения. Установлены 2 фактора, связанных с акушерским паритетом и анамнезом: 4-я и более настоящая беременность (увеличивала риск в 2,5 раза) и наличие 3 и более аборт (как самопроизвольных, так и искусственных) в анамнезе (возрастание риска в 2 раза.) Достоверная сопряженность данного осложнения установлена с интергестационным интервалом менее 2 лет (риск возрастал в 1,5 раза) и осложненным течением послеоперационного периода (ОШ = 12,7; 95%-ный ДИ: 2,74–50,0, $p = 0,0012$).

Выявлено, что риск вращающейся плаценты при наличии рубца на матке в значительной степени ассоциирован с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями гениталий (ОР = 2,11). Полученные данные также свидетельствуют, что курение и даже отказ от него в период беременности могут увеличивать риск этого осложнения в 1,76 раза.

Анализ соматических заболеваний показал возрастание риска при наличии у пациентки признаков синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (в 1,7 раза). Результаты УЗИ в сроки 12–14 недель беременности установили формирование плаценты в проекции рубца у 73 пациенток I группы (97,3%) и у 32 женщин II группы (21,3%, $p < 0,0001$), ОР вращающейся плаценты при наличии данного признака возрастал многократно.

Определение информативности клинических факторов риска, дополненных лабораторными и ультразвуковыми

маркерами состояния фетоплацентарной системы в сроки беременности 12–14 недель, позволило разработать оценочно-прогностическую шкалу риска вращающейся плаценты (см. табл. 2), основанную на определении отношения правдоподобия. Были учтены все статистически значимые факторы, приводящие к увеличению риска данного осложнения. Средний показатель в I группе женщин составил $12,0 \pm 4,0$ балла (95%-ный ДИ: 11,1–12,9), во II группе — $4,2 \pm 3,0$ балла (95%-ный ДИ: 3,6–4,6), 95%-ный ДИ по результатам t-теста — 6,9–8,8 балла ($p < 0,0001$). Количество баллов 9 и более при сроке беременности 12–14 недель позволяет отнести пациентку с рубцом на матке к группе высокого риска вращающейся плаценты. Шкала риска, основанная на оценке клинических факторов и результатах стандартного обследования в ранние сроки беременности, имела приемлемые характеристики клинической информативности: чувствительность теста составила 85,3%, специфичность — 90,0%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоверная оценка факторов риска вращающейся плаценты и выделение группы пациенток для проведения углубленного мониторинга возможны в ранние сроки гестации на основании изучения клинико-анамнестических данных и результатов биохимического и ультразвукового скрининг-обследования беременных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации, 2018. [Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M. i dr. Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatelnost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossijskoi Federatsii. Ministerstvo zdorov'ya Rossijskoi Federatsii. Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdorov'ya. FGBU "Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdorov'okhraneniya" Minzdrava Rossijskoi Federatsii, 2018. (in Russian)]
2. Состояние здоровья населения и деятельность здравоохранения Алтайского края в 2017 году: статистический сборник в 2 частях. Часть II (таблицы). Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Медицинский центр — управляющая компания Алтайского медицинского кластера». Барнаул; 2018. 438 с. [Sostoyanie zdorov'ya naseleniya i deyatelnost' zdorov'okhraneniya Altaiskogo kraja v 2017 godu: statisticheskii sbornik v 2 chastyakh. Chast' II (tablitsy). Kraevoe gosudarstvennoe byudzhetnoe uchrezhdenie zdorov'okhraneniya "Meditsinskii tsentr — upravlyayushchaya kompaniya Altaiskogo meditsinskogo klastera". Barnaul; 2018. 438 s. (in Russian)]
3. Асеева Е.В. Прогнозирование острой массивной кровопотери в послеродовом периоде: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2017. 24 с. [Aseeva E.V. Prognozirovaniye ostroi massivnoi krvopoteri v poslerodovom periode: avtref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd; 2017. 24 s. (in Russian)]
4. Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Бреслав И.Ю., Сонголова Е.Н. Placenta accreta: сохраняем матку. Опыт органосохраняющих операций при вращении плаценты. Status Praesens. 2013; 3(14): 14–19. [Kurtser M.A., Kutakova Yu.Yu., Breslav I.Yu., Songolova E.N. Placenta accreta: sokhranyaem matku. Opyt organosokhranyayushchikh operatsii pri vrashtanii platsenty. Status Praesens. 2013; 3(14): 14–19. (in Russian)]
5. Creanga A.A., Bateman B.T., Butwick A.J., Raleigh L., Maeda A., Kuklina E. et al. Morbidity associated with cesarean delivery in the United States: is placenta accreta an increasingly important contributor? Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 213(3): 384.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.002
6. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Тутченко Л.И., Гришин В.Л., Яковлева Н.И. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин. Клиническая медицина. 2003; 8: 42–8. [Smol'nova T.Yu., Buyanova S.N., Savel'ev S.V., Titchenko L.I., Grishin V.L., Yakovleva N.I. Fenotipicheskii simptomokompleks displazii soedinitel'noi tkani u zhenshchin. Klin. meditsina. 2003; 8: 42–8. (in Russian)]
7. Кан Н.Е., Амирасланов Э.Ю., Тютюнник В.Л. Балльная шкала недифференцированной дисплазии соединительной ткани в прогнозировании акушерских осложнений. Акушерство и гинекология. 2014; 7: 7–9. [Kan N.E., Amiraslanov E.Yu., Tyutjunnik V.L. Ball'naja shkala nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani v prognozirovanii akusherskikh oslozhnenij. Akusherstvo i ginekologija. 2014; 7: 7–9. (in Russian)]
8. Латышкевич О.А. Вращение плаценты у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Органосохраняющие операции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015. 24 с. [Latyshkevich O.A. Vrashtanie platsenty u patsientok s rubtsom na matke posle kesareva secheniya. Organosokhranyayushchie operatsii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2015. 24 s. (in Russian)]

Влияние дисбаланса цитокинов околоплодных вод и сыворотки крови женщины на развитие преждевременных родов

И.И. Крукиер, М.А. Левкович, А.Ф. Михельсон, Е.Ю. Лебедеко, Л.Л. Ерджанян, А.А. Михельсон, Г.В. Смолянинов, Н.Н. Попова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: изучение продукции цитокинов околоплодных вод и сыворотки крови при физиологической и осложненной беременности и их влияния на развитие преждевременных родов.

Дизайн: проспективное открытое сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 118 женщин, из них 70 с физиологическим течением беременности и 48 с преждевременными родами в 35–37 недель на фоне плацентарной недостаточности. В сыворотке крови и околоплодных водах методом иммуноферментного анализа изучено содержание цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-10.

Результаты. Установлены увеличение в околоплодных водах уровней ФНО- α в 3 раза, ИЛ-12 — в 2,5 раза, ИЛ-6 — в 2,3 раза по сравнению с таковыми при физиологической беременности и падение уровня ИЛ-10 в 2,5 раза. Продукция сывороточных цитокинов имела однонаправленную динамику в группе женщин с преждевременными родами, но менее выраженную, чем в околоплодных водах: уровень ИЛ-12 был повышен в 2 раза, ФНО- α — в 1,7 раза, ИЛ-1 β — в 1,6 раза, ИЛ-6 — в 1,5 раза. Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови была уменьшена в 2,5 раза.

Заключение. Полученные данные позволяют высказать предположение об участии исследованных цитокинов в развитии процессов клеточной дезинтеграции. При этом значимую роль играют изменения их содержания в околоплодных водах, косвенно указывающие на плодородное происхождение регистрируемых изменений и на влияние плода на инициацию родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, околоплодные воды, сыворотка крови, фактор некроза опухоли α , интерлейкины.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Крукиер И.И., Левкович М.А., Михельсон А.Ф., Лебедеко Е.Ю., Ерджанян Л.Л., Михельсон А.А., Смолянинов Г.В., Попова Н.Н. Влияние дисбаланса цитокинов околоплодных вод и сыворотки крови женщины на развитие преждевременных родов // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-19-22

The Impact of Impaired Serum and Amniotic Fluid Cytokine Profiles on the Risk of Preterm Delivery

I.I. Krukier, M.A. Levkovich, A.F. Mikhelson, E.Yu. Lebedenko, L.L. Erdzhanyan, A.A. Mikhelson, G.V. Smolyaninov, N.N. Popova

Rostov State Medical University, Russian Ministry of Health; 43 Mechnikov St., Rostov-on-Don, Russian Federation 344012

Study Objective: To evaluate cytokine production in the amniotic fluid and maternal serum in normal and complicated pregnancies and their impact on the risk of preterm delivery.

Study Design: This was a prospective, open-label, comparative study.

Materials and Methods: One hundred and eighteen women were examined in the study, including 70 women with normal pregnancies and 48 women with placental insufficiency, who had preterm deliveries at 35–37 weeks. The following cytokines were measured in the maternal serum and amniotic fluid by immunofluorescence analysis: tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukins (IL) IL-1 β , IL-6, IL-12, and IL-10.

Study Results: In the women with preterm deliveries amniotic levels of TNF- α , IL-12, and IL-6 were 3, 2.5, and 2.3 times higher, respectively, and those of IL-10 were lower by a factor of 2.5, than in the women with normal pregnancies. Similar but not as marked trends were observed in serum cytokine production in the women with preterm deliveries: levels of IL-12, TNF- α , IL-1 β , and IL-6 were 2, 1.7, 1.6, and 1.5 times higher, respectively. Serum levels of IL-10 were lower by a factor 2.5.

Conclusion: The study data suggest that these cytokines play a certain role in the development of cell disintegration. Changes in their levels in the amniotic fluid is a key factor, serving as an indirect indicator that these changes are of fetal origin and that the fetus influences the initiation of labor.

Keywords: preterm delivery, amniotic fluid, blood serum, tumor necrosis factor α , interleukins.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Krukier I.I., Levkovich M.A., Mikhelson A.F., Lebedenko E.Yu., Erdzhanyan L.L., Mikhelson A.A., Smolyaninov G.V., Popova N.N. The Impact of Impaired Serum and Amniotic Fluid Cytokine Profiles on the Risk of Preterm Delivery. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-19-22

Ерджанян Лиана Левоновна — младший научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. eLIBRARY.RU SPIN: 3558-9049. E-mail: docerdzhanian@gmail.com

Крукиер Ирина Ивановна — д. б. н., ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. eLIBRARY.RU SPIN: 4975-1350. E-mail: biochem@rniiar.ru (Окончание на с. 20.)

Разностороннее изучение причинно-следственных связей и попытки медикаментозного решения проблемы преждевременных родов не привели к значимому снижению их частоты и улучшению исходов. Это заставляет исследователей отказаться от попыток быстрого и, как пока-зало время, поверхностного решения вопроса и начать углубленно изучать иммунологические и биохимические процессы, сопровождающие эту патологию.

В последнее время все больше внимания уделяется цитокинам, участвующим в межклеточных и межсистемных взаимодействиях, дифференцировке и функциональной направленности активности клеток, а также в других процессах. К общим свойствам цитокинов, объединяющим их в единую самостоятельную систему регуляции, относятся индуцибельный характер синтеза и саморегуляция их продукции, отсутствие антигенной специфичности и взаимозаменяемость биологического действия [1].

В период гестации отмечается значительная модификация цитокиновой сети [2]. Тесно связанные между собой представители этого класса низкомолекулярных индуцибельных белков активно продуцируются клетками в ответ на действие различных факторов и образуют единую структурно-функциональную систему, в составе которой координированно регулируется действие отдельных ее компонентов [3]. Синтез цитокинов в биологических жидкостях может изменяться при различных функциональных и патологических состояниях.

К числу наиболее важных цитокинов относятся провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИЛ-6) и ФНО- α . ФНО- α , в свою очередь, индуцирует синтез ИЛ-1 β и ИЛ-6 и обладает уникальной способностью саморегуляции по принципу обратной связи с ИЛ-10. Особый интерес представляет ИЛ-6 в связи с его разнообразными эффектами и участием в регуляции функций эндокринной системы и обмена веществ [4].

Одним из наиболее важных противовоспалительных интерлейкинов считают ИЛ-10, продукция которого может подавляться другим интерлейкином — ИЛ-12 [5, 6].

Интерлейкины являются непременными составляющими всех биологических жидкостей организма, в том числе и околоплодных вод.

Содержание цитокинов в околоплодной среде, а также в сыворотке крови отражает состояние цитокинового баланса в гестационных тканях [7], поэтому определение их уровня имеет высокую информативную ценность для суждения о течении беременности и внутриутробного развития плода.

Имеющиеся в литературе сведения об изменении цитокинового статуса в биологической системе «мать — плацента — плод» при разных осложнениях гестации и преждевременном ее прерывании весьма противоречивы [8].

В настоящее время не вызывает сомнений, что преждевременные роды — следствие не одной, а многих причин, приводящих к несвоевременному усилению маточной активности, которая, в свою очередь, регулируется суммированным действием различных биоактивных компонентов. При этом снижение продукции одного из ее ингибиторов или повышение продукции стимуляторов может обусловить преждевременную контрактильную активность миометрия и привести к прерыванию беременности [9].

В связи с вышеизложенным **целью настоящей работы** стало изучение продукции цитокинов околоплодных вод, сыворотки крови при физиологической и осложненной беременности и их влияния на развитие преждевременных родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное открытое сравнительное исследование включены 118 беременных в возрасте 20–28 лет, проходившие обследование в 2015–2017 гг. на базе клинических подразделений Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (руководитель — д. м. н., проф. А.А. Лебедеко) и подписавшие информированное согласие на расширенный протокол исследования. Нами составлены две группы: в контрольную вошли 70 женщин с физиологическим течением беременности и родов, в основную — 48 женщин, беременность у которых закончилась преждевременными родами в сроке 35–37 недель и протекала на фоне плацентарной недостаточности.

Диагноз плацентарной недостаточности у беременных этой группы был поставлен на основании клинико-лабораторного обследования, включающего ультразвуковые, кардиотокографические, гормональные исследования и биохимическое определение в сыворотке крови специфического плацентарного изофермента глутаматдегидрогеназы [10].

Критериями включения в исследование служили возраст от 18 до 28 лет, первая, одноплодная беременность с физиологическим течением или осложнившаяся плацентарной недостаточностью и завершившаяся преждевременными родами.

Критерии исключения: повторнобеременные, повторнородящие; беременные с врожденными пороками развития, в том числе с аномалиями строения мочеполовой системы, а также

Лебедеко Елена Юрьевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: lebedenko@mail.ru

Левкович Марина Аркадьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. E-mail: xlma@mail.ru

Михельсон Александр Феликсович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 4697-6520. E-mail: michelson.a.f.@mail.ru

Михельсон Артур Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. eLIBRARY.RU SPIN: 4361-0385. E-mail: Artur.Mikhelson@gmail.com

Попова Наталья Николаевна — к. м. н., научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. E-mail: solomea2017@yandex.ru

Смолянинов Георгий Валентинович — к. м. н., старший научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. eLIBRARY.RU SPIN: 1849-3132. E-mail: solomea2017@yandex.ru
(Окончание. Начало см. на с. 19.)

с врожденными пороками развития и хромосомными аномалиями у плода; с декомпенсированными формами экстрагенитальной и эндокринной патологии; беременные после программ ВРТ; отказавшиеся от участия в исследовании.

Материалом для исследования в обеих группах служили околоплодные воды и сыворотка крови, взятые в родах при соблюдении холодового режима, в которых определяли уровни ФНО-α, ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-12 и ИЛ-1β методом иммуноферментного анализа, используя коммерческие наборы (R&D systems, США).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1) фирмы StatSoft Inc. Однородность дисперсий оценивали по критерию Фишера. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для измерения степени связи между изученными показателями рассчитывали коэффициент корреляции (r) по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический анализ показал, что беременные женщины были сопоставимы по возрасту, соматическому и гинекологическому статусу. В становлении и характере менструальной функции у данных женщин не отмечались нарушения менструального цикла до наступления настоящей беременности. Среди экстрагенитальных заболеваний чаще всего встречались нарушения функционирования ЖКТ (58,1%), а также болезни мочевыделительной системы (23,6%) и системы крови (12,9%). Заболевания ЖКТ были представлены в основном гастритом и гастродуоденитом, заболевания мочевыделительной системы — циститами и пиелонефритами, заболевания сердечно-сосудистой системы — хронической венозной недостаточностью.

Полученные результаты исследования продукции цитокинов в околоплодных водах и сыворотке крови матери представлены в таблице и на рисунке.

Из таблицы видно, что наиболее высокий уровень при физиологической беременности характерен для ИЛ-12, как в околоплодных водах, так и в сыворотке крови. Затем в убывающем порядке следуют концентрации в околоплодных водах ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-10 и ИЛ-1β.

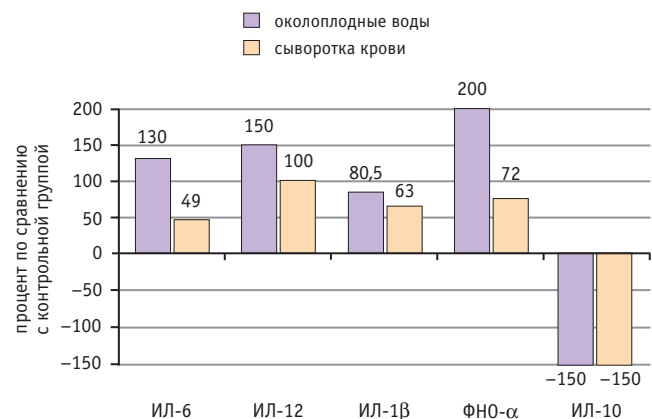
Следует отметить, что в сыворотке крови содержание ИЛ-6 значительно ниже по сравнению с таковым в околоплодных водах (его уровень снижен примерно в 10 раз), что, по-видимому, подтверждает роль плодовых источников в формировании состава околоплодных вод. Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови по сравнению с амниотической жидкостью был больше в 1,4 раза.

Выявленные данные, очевидно, связаны с повышающимися потребностями плода к концу беременности и необходимостью подготовки к родовой деятельности.

В околоплодных водах при преждевременных родах наиболее сильно были повышены уровни ФНО-α (в 3 раза), ИЛ-12 (в 2,5 раза) и ИЛ-6 (в 2,3 раза) (для всех показателей $p < 0,001$) по сравнению с физиологической беременностью. Напротив, концентрация ИЛ-10 резко уменьшается, как в околоплодных водах, так и в сыворотке крови у женщин основной группы, в среднем в 2,5 раза ($p < 0,05$).

Усиление продукции ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-1β и снижение таковой ИЛ-10 в околоплодных водах женщин с преждевременными родами нарушает баланс в меж- и внутриклеточной цитокиновой сети и, очевидно, сказывается на многих биохимических процессах, происходящих во всей системе «мать — плацента — плод».

Рис. Изменение содержания цитокинов в околоплодных водах и сыворотке крови женщин при преждевременных родах (в процентах по сравнению с контрольной группой)



Таблица

Содержание цитокинов в околоплодных водах и сыворотке крови женщин при физиологической беременности и преждевременных родах, M ± m

Показатели, пг/мл	Околоплодные воды		Сыворотка крови	
	контрольная группа (n = 40)	основная группа (n = 28)	контрольная группа (n = 30)	основная группа (n = 20)
ИЛ-6	187,2 ± 19,3	435,5 ± 36,6*	19,6 ± 1,0	29,3 ± 1,1**
ИЛ-1β	10,3 ± 1,4	18,6 ± 2,1**	8,2 ± 0,5	13,4 ± 0,8***
ИЛ-12	235,4 ± 25,6	598,4 ± 67,5*	368,5 ± 11,3	718,2 ± 21,3***
ИЛ-10	52,6 ± 6,1	20,7 ± 5,2**	73,6 ± 1,3	28,9 ± 1,2**
ФНО-α	10,5 ± 0,5	31,5 ± 1,3*	12,1 ± 0,7	20,8 ± 1,1***

Примечания.

1. Отличия от показателей при физиологической беременности статистически значимы: (*) — $p < 0,001$; (**) — $p < 0,05$; (***) — $p < 0,01$.

2. Здесь и в рисунке: ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли.

Продукция сывороточных цитокинов имела однонаправленную динамику у женщин с преждевременными родами, но менее выраженную, чем в околоплодных водах. Более существенно увеличилось по сравнению с показателями при физиологических родах уровни ИЛ-12 (в 2 раза), ФНО- α (в 1,7 раза) и ИЛ-1 β (в 1,6 раза) (для всех показателей $p < 0,01$), незначительно изменился уровень ИЛ-6 в сыворотке крови (в 1,5 раза, $p < 0,05$). Как указывалось выше, концентрация ИЛ-10 была уменьшена в 2,5 раза как в околоплодных водах, так и в сыворотке крови в группе женщин с преждевременными родами.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований можно сделать вывод, что осложненная беременность протекает на фоне нарушенной продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Рассматривая механизмы модификации цитокиновой регуляции при угрожающем прерывании беременности, необходимо учитывать их соотношение (баланс или дисбаланс).

Известно, что рост концентраций провоспалительных цитокинов и снижение содержания противовоспалительных способствуют развитию клеточной гипоксии и так называемого

окислительного стресса [11, 12], что, несомненно, имеет отрицательные последствия, прежде всего для развивающегося плода. Значительные изменения обнаружены в уровнях сывороточных интерлейкинов при беременности при угрозе ее прерывания в III триместре.

Следует отметить, что основной противовоспалительный цитокин ИЛ-10 способствует генерации регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью (Th-2 клеток), которые определяют состояние иммунологической толерантности плода, а снижение генерации Т-клеток приводит к срыву последней и сопровождается прерыванием беременности [13]. Уменьшение продукции ИЛ-10, очевидно, угнетает протекторное действие, направленное на поддержание гомеостаза системы «мать — плацента — плод» и пролонгирование беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют высказать предположение об участии исследованных цитокинов в развитии процессов клеточной дезинтеграции при преждевременных родах. При этом значимую роль играют изменения их содержания в околоплодных водах, косвенно указывающие на плодородное происхождение регистрируемых изменений и на влияние плода на инициацию родов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018. 512с. [Simbircev A.S. Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabolevaniy cheloveka. SPb.: Foliant; 2018. 512 s. (in Russian)]
2. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь. Мед. иммунология. 2014; 16(6): 539–50. [Gaziyeva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Rol' narusheniy produktsii tsitokinov v geneze platsentarnoy nedostatochnosti i rannikh reproduktivnykh poter'. Med. immunologiya. 2014; 16(6): 539–50. (in Russian)]
3. Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы). Мед. вестн. Юга России. 2013;4: 16–21. [Nefedova D.D., Linde V.A., Levkovich M.A. Immunologicheskiye aspekty beremennosti (obzor literatury). Med. vestn. Yuga Rossii. 2013; 4: 16–21. (in Russian)]
4. Arango Duque G., Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. Front Immunol. 2014; 5:491. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00491
5. Cheng S.B., Sharma S. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy. Am. J. Reprod. Immunol. 2015;73(6):487–500. DOI: 10.1111/aji.12329
6. Celik H., Avci B., Alper T. Comparison of maternal serum levels of interleukin-10, interleukin-12, and interleukin-2 in normal and preeclamptic pregnancies. Pregnancy Hypertens. 2012; 2(1): 39–42. DOI: 10.1016/j.preghy.2011.09.005
7. Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Левкович М.А., Григорянц А.А., Никашина А.А. Динамика продукции цитокинов в сыворотке крови и околоплодных водах при беременности, осложненной сахарным диабетом. Мед. иммунология. 2017; 19(5): 184–5. [Krukiyer I.I., Avrutskaya V.V., Levkovich M.A., Grigoryants A.A., Nikashina A.A. Dinamika produktsii tsitokinov v syvorotke krovi i okoloplodnykh vodakh pri beremennosti, oslozhnennoy sakharnym diabetom. Med. immunologiya. 2017; 19(5): 184–5. (in Russian)]
8. Авруцкая В.В., Крукиер И.И., Дегтярева А.С., Кравченко Л.В., Авилова О.В. Роль цитокиновой продукции у женщин с физиологической и осложненной задержкой роста плода беременностью. Рос. иммунол. журн. 2015; 9(181–1): 5–6. [Avrutskaya V.V., Krukiyer I.I., Degtyareva A.S., Kravchenko L.V., Avilova O.V. Rol' tsitokinovoy produktsii u zhenshchin s fiziologicheskoy i oslozhnennoy zaderzhkoy rosta ploda beremennost'yu. Ros. immunol. zhurn. 2015; 9(181–1): 5–6. (in Russian)]
9. Левкович М.А., Нефедова Д.Д., Цатурян Л.Д., Бердичевская Е.М. Иммунологические аспекты проблемы невынашивания беременности. Соврем. пробл. науки и образования. 2016; 3: 186. [Levkovich M.A., Nefedova D.D., Tsaturyan L.D., Berdichevskaya Ye.M. Immunologicheskiye aspekty problemy nevyynashivaniya beremennosti. Sovrem. probl. nauki i obrazovaniya. 2016; 3: 186. (in Russian)]
10. Погорелова Т.Н., Линде В.А., Крукиер И.И., Гунько В.О., Друкер Н.А. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложненной беременности. СПб.: Гиппократ; 2012. 304 с. [Pogorelova T.N., Linde V.A., Krukiyer I.I., Gun'ko V.O., Drukker N.A. Molekulyarnyye mekhanizmy regulatsii metabolicheskikh protsessov v platsente pri fiziologicheskoy protekayushchey i oslozhnennoy beremennosti. SPb.: Gippokrat; 2012. 304s. (in Russian)]
11. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы). Акушерство и гинекология. 2012; 1: 23–7. [Lomova N.A., Ordzhonikidze N.V., Van'ko L.V. Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta i beremennost' (obzor literatury). Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 1: 23–7. (in Russian)]
12. Duhig K., Chappell L.C., Shennan A.H. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. Obstet. Med. 2016; 9(3): 113–16. DOI: 10.1177/1753495X16648495
13. Piccinni M.P., Lombardelli L., Logiodice F., Kullolli O., Romagnani S., Le Bouteiller P. T-helper cell mediated-tolerance towards fetal allograft in successful pregnancy. Clin. Mol. Allergy. 2015;13(1): 9. DOI: 10.1186/s12948-015-0015-y [D](#)

Факторы риска перинатальных потерь при HELLP-синдроме

В.Ю. Цой¹, Ф.З. Олимова¹, У.Д. Узакова¹, М.Ф. Додхоева¹, Р.А. Абдуллаева¹, С.М. Мухамадиева²

¹ Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе

² ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения», г. Душанбе



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: определить факторы риска перинатальной заболеваемости и смертности при тяжелой преэклампсии, осложненной HELLP-синдромом.

Дизайн: ретроспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Проведено исследование перинатальных исходов у 268 беременных, родоразрешенных в родильных домах Республики Таджикистан второго и третьего уровня. Основную группу составили 36 женщин, течение беременности у которых осложнилось тяжелой преэклампсией с HELLP-синдромом, и их новорожденные, группу сравнения — 232 женщины с тяжелой преэклампсией без признаков HELLP-синдрома и их новорожденные.

Результаты. Из 36 новорожденных основной группы в раннем неонатальном периоде умерли 6 (16,7%) родившихся при сроке гестации 29–33 недели: 2 (5,6%) с задержкой роста плода третьей степени, 4 (11,1%) — в результате синдрома дыхательных расстройств в сочетании с внутриутробной пневмонией. Из 232 детей группы сравнения родились мертвыми двое (0,9%), умерли в раннем неонатальном периоде пятеро (2,2%).

У 83,3% участниц основной группы были найдены сморщенные и деформированные эритроциты, шизоциты и полихромазия. Подобная картина наблюдалась у 6 беременных с HELLP-синдромом, у которых произошла ранняя неонатальная гибель, а у беременных группы сравнения с неблагоприятными перинатальными исходами данное явление отсутствовало. В основной группе тромбоцитопения диагностирована во всех случаях, содержание тромбоцитов колебалось от $70 \times 10^9/\text{л}$ до $112 \times 10^9/\text{л}$. Значительное снижение числа тромбоцитов стало причиной кровотечения у 3 женщин, и у 5 из 36 новорожденных диагностировано интравентрикулярное кровоизлияние. Уровень аланинаминотрансферазы в крови пациенток с HELLP-синдромом составил от 57 до 170 Ед/л. У матерей, новорожденные которых умерли в первые 7 суток, он оказался самым высоким — от 120 до 170 Ед/л.

Анализ перинатальной смертности демонстрирует, что у всех матерей с HELLP-синдромом наблюдались выраженное повышение уровня билирубина и патологическая протеинурия (от 3,3 до 13,2 г/л).

Заключение. Тяжелая преэклампсия, осложненная HELLP-синдромом, является фактором высокого риска неблагоприятных перинатальных исходов. Факторы риска неблагоприятных перинатальных исходов при HELLP-синдроме включают недоношенность, выраженную тромбоцитопению, протеинурию и гипербилирубинемия, наличие шизоцитов в периферической крови.

Ключевые слова: беременность, роды, HELLP-синдром, тяжелая преэклампсия, перинатальные исходы, тромбоцитопения, протеинурия, гипербилирубинемия, шизоциты.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цой В.Ю., Олимова Ф.З., Узакова У.Д., Додхоева М.Ф., Абдуллаева Р.А., Мухамадиева С.М. Факторы риска перинатальных потерь при HELLP-синдроме // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 23–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-23-27

Risk Factors for Perinatal Loss in Women with HELLP Syndrome

V.Yu. Tsoy¹, F.Z. Olimova¹, U.D. Uzakova¹, M.F. Dodkhoyeva¹, R.A. Abdullayeva¹, S.M. Mukhamadieva²

¹ Avicenna Tajik State Medical University; 139 Rudaki St., Dushanbe, Republic of Tajikistan 734003

² Institute of Postgraduate Healthcare Education; 78 Ismail Samani Prospect, Dushanbe, Republic of Tajikistan 734026

Objective of the Study: To identify risk factors for perinatal morbidity and mortality in women with severe pre-eclampsia complicated by HELLP syndrome.

Study Design: This was a retrospective, comparative study.

Materials and Methods: The study included evaluation of perinatal outcomes in 268 pregnant women who gave birth at second- and third-level maternity homes in the Republic of Tajikistan. The main group consisted of 36 women whose pregnancies were complicated by severe pre-eclampsia and HELLP syndrome, and their newborns. In the comparison group were 232 women with severe pre-eclampsia who did not have HELLP syndrome, and their newborns.

Study Results: Of the 36 newborns in the main group, six babies (16.7%) born at 29–33 weeks died in the early neonatal period: two (5.6%) had grade 3 fetal growth restriction and four (11.1%) died of infant respiratory distress syndrome accompanied by intrauterine pneumonia. Of the 232 babies in the comparison group, two (0.9%) were stillborn and five (2.2%) died in the early neonatal period.

In the main group 83.3% of the women had irregularly contracted and dysmorphic RBC, fragmented RBC (schistocytes), and red cell polychromasia. Similar changes were observed in the six women with HELLP syndrome whose babies died in the early neonatal period, while in the comparison group women with poor perinatal outcomes did not have such changes. All women in the main group had thrombocytopenia with platelet levels between $70 \times 10^9/\text{L}$ and $112 \times 10^9/\text{L}$. A significant reduction of platelet levels led to bleeding in three women; and five out of the 36 newborns were diagnosed with intraventricular hemorrhage. Blood levels of ALT in the patients with HELLP syndrome ranged from 57 to 170 U/L. Mothers whose infants died within the first seven days of life had the highest ALT blood levels—120–170 U/L.

Абдуллаева Раъно Абдугафаровна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Рудаки, д. 139. E-mail: ranoshechka74@mail.ru

Додхоева Мунаввара Файзуллаевна — академик АН РТ, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Рудаки, д. 139. eLIBRARY.RU SPIN: 9749-6174. E-mail: dodkho2008@mail.ru (Окончание на с. 24.)

Analysis of perinatal mortality showed that all of the women with HELLP syndrome had markedly elevated bilirubin levels and abnormal proteinuria (3.3–13.2 g/L).

Conclusion: Severe pre-eclampsia complicated by HELLP syndrome is a high-risk factor for poor perinatal outcomes. In women with HELLP syndrome, the risk factors for poor perinatal outcomes include prematurity, severe thrombocytopenia, proteinuria, hyperbilirubinemia, and schistocytes in the peripheral blood.

Keywords: pregnancy, delivery, HELLP syndrome, severe pre-eclampsia, perinatal outcomes, thrombocytopenia, proteinuria, hyperbilirubinemia, schistocytes.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Tsoy V.Yu., Olimova F.Z., Uzakova U.D., Dodkhoyeva M.F., Abdullayeva R.A., Mukhamadiyeva S.M. Risk Factors for Perinatal Loss in Women with HELLP Syndrome. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 23–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-23-27

Республика Таджикистан является регионом с высокой рождаемостью, где ежегодно происходит 200 000–220 000 родов, а коэффициент суммарной рождаемости составляет 3,8. Коэффициент материнской и перинатальной смертности в Республике Таджикистан за последние 25 лет снизился в 4 раза. В то же время в структуре причин репродуктивных потерь лидирующие позиции продолжают занимать тяжелые формы гипертензивных нарушений, что определяет актуальность исследования [1].

В настоящее время диагностические критерии тяжелой преэклампсии в Республике Таджикистан четко определены, и, как правило, их применение не представляет затруднений в практической деятельности. Однако диагностика, акушерская тактика, прогноз жизни матери и плода при HELLP-синдроме остаются предметом дискуссий. Частота данного синдрома в общей популяции беременных колеблется от 0,9% до 1,0% [2].

По данным Р.Нирисчи и соавт., которые в 2006 г. проанализировали 107 случаев HELLP-синдрома в одной из крупных клиник Венгрии за последние 10 лет, частота его среди рожениц составила 0,37% [3].

Многие ученые расценивают HELLP-синдром как тяжелую форму гипертензивных нарушений, которые имеют место у 4–12% беременных с преэклампсией [2–5]. Ряд исследователей считает, что как HELLP-синдром, так и тяжелая преэклампсия в одинаковой степени повышают риск преждевременных родов, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, кровоизлияний в желудочки мозга [2–5]. Другие ученые доказывают, что осложнения для плода при HELLP-синдроме более выражены, чем при тяжелой преэклампсии [7–10].

Цель исследования: определить факторы риска перинатальной заболеваемости и смертности при тяжелой преэклампсии, осложненной HELLP-синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами проведено ретроспективное сравнительное исследование перинатальных исходов у 268 беременных, родоразрешенных в родильных домах Республики Таджикистан второго и третьего уровня в 2015 г. Основную группу составили 36 женщин, течение беременности у которых осложнилось тяжелой преэклампсией

и с HELLP-синдромом, и их новорожденные, группу сравнения — 232 женщины с тяжелой преэклампсией без HELLP-синдрома и их новорожденные.

Критериями включения в основную группу явились предложенные в 1982 г. L. Weinstein основные лабораторные тесты HELLP-синдрома: гемолиз, содержание билирубина выше 20 мкмоль/л (H — hemolysis), уровень АЛТ выше 45 Ед/л (EL — elevated liver enzyme levels), количество тромбоцитов менее 150×10^9 /л (LP — low platelet count). Критерии исключения: гипербилирубинемия, связанная с гепатитами, острой печеночной недостаточностью, а также тромбоцитопения, связанная с заболеваниями крови.

Критерии включения в группу сравнения: жалобы на головную боль, нарушение зрения, тошноту, рвоту в сочетании с АГ (систолическое АД — 160 мм рт. ст. и выше, диастолическое АД — 110 мм рт. ст.) и/или протеинурия 3 г/л и выше [3].

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей: жалоб, АД, содержания гемоглобина и тромбоцитов в периферической крови, билирубина, АЛТ в венозной крови, уровня протеинурии.

Статистический анализ произведен с использованием прикладного пакета Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Вычислялись средние величины и их ошибка ($M \pm \sigma$) для количественных выборок и доли для качественных показателей. Независимые качественные показатели сравнивали с помощью таблицы сопряженности по критерию χ^2 для сравниваемых количеств более 10. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин с тяжелой преэклампсией, осложненной HELLP-синдромом, оказался значимо меньше и составил $21,5 \pm 1,4$ года (от 19 до 35 лет), с тяжелой преэклампсией без HELLP-синдрома — $26,0 \pm 0,4$ года (от 18 до 43 лет) ($p < 0,05$).

В основной группе первородящих было 21 (58,3%), повторнородящих (2–4 родов) — 13 (36,1%), многорожавших (5 и более родов) — 2 (5,6%), в группе сравнения — соответственно 58,2%, 36,6% и 5,2%.

Жалобы на головную боль предъявляли 16,7% беременных с HELLP-синдромом и 80,6% с тяжелой преэклампсией

Мухамадиева Саодат Мансуровна — к. м. н., кафедра акушерства и гинекологии ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения». 734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Исмоили Сомони, д. 78. eLIBRARY.RU SPIN: 7507-2661. E-mail: saohon@mail.ru
Олимова Фарангис Зафаровна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Рудаки, д. 139. E-mail: farangis-z@mail.ru
Узакова Уруна Джурабаевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Рудаки, д. 139. E-mail: urunbish@inbox.ru
Цой Викторья Юрьевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Рудаки, д. 139. E-mail: VTFrangasNonFlectas@gmail.com
(Окончание. Начало см. на с. 23.)

ей без HELLP-синдрома. Важным компонентом ухудшения состояния при HELLP-синдроме были боли в эпигастральной области (16,7%), напряженность в области правого подреберья (69,5%).

Систолическое АД в обеих группах колебалось в диапазоне от 160 до 220 мм рт. ст., а диастолическое — от 90 до 120 мм рт. ст.

Следует отметить, что у большинства женщин с HELLP-синдромом отмечена высокая протеинурия (от 6,6 до 13,2 г/л), лишь в двух случаях протеинурия составила 3,3 г/л; в группе с тяжелой преэклампсией без HELLP-синдрома — $5,2 \pm 0,4$ г/л.

Один из основных симптомов HELLP-синдрома гемолиз проявлялся в виде микроангиопатической гемолитической анемии, обнаруженной при анализе мазка периферической крови в 94,4% случаев.

При тяжелой преэклампсии без HELLP-синдрома среднее содержание гемоглобина составило $101,9 \pm 1,1$ г/л. В результате гемолиза эритроцитов и развития микроангиопатической анемии среднее содержание гемоглобина в группе с HELLP-синдромом оказалось в 1,3 раза меньше — $78,5 \pm 5,8$ г/л ($p < 0,05$).

Для гемограммы были характерны сморщенные и деформированные эритроциты, шизоциты и полихромазия, найденные у 83,3% женщин основной группы. Следует отметить, что подобная картина наблюдалась у 6 беременных с HELLP-синдромом, у которых произошла ранняя неонатальная гибель, а у беременных группы сравнения с неблагоприятными перинатальными исходами данное явление отсутствовало.

В группе с тяжелой преэклампсией, осложненной HELLP-синдромом, тромбоцитопения диагностирована во всех случаях, а среднее содержание тромбоцитов было существенно ниже, чем в группе с тяжелой преэклампсией без HELLP-синдрома: $112 \pm 24,3 \times 10^9$ /л против $213,0 \pm 22 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$). При HELLP-синдроме содержание тромбоцитов колебалось от 70×10^9 /л до 112×10^9 /л. Значительное снижение числа тромбоцитов стало причиной кровотечения у 3 женщин, и у 5 из 36 новорожденных диагностировано интравентрикулярное кровоизлияние.

Тромбоцитопения и нарушение функции печени в группе с HELLP-синдромом достигали максимума спустя 34–48 часов после родоразрешения.

Предполагают, что повышение уровней печеночных ферментов при HELLP-синдроме вызвано блокадой кровотока во внутривенных синусоидах из-за отложения в них фибрина, что приводит к дегенерации печеночных клеток [11–15]. В англоязычных странах для диагностики HELLP-синдрома используют определение уровня лактатдегидрогеназы [2, 3, 6, 10, 11], в нашей стране — АЛТ. Мы использовали рекомендации Р. Нирисни и соавт. (2006), которые считают, что повышение концентраций ферментов печени АЛТ и АСТ до 75 Ед/л является значительным, а уровень 150 МЕ/л ассоциируется с повышенной заболеваемостью матери [3]. Содержание АЛТ в крови пациенток с HELLP-синдромом в нашем исследовании колебалось от 57 до 170 Ед/л. У матерей, новорожденные которых умерли в первые 7 суток, оно оказалось самым высоким — от 120 до 170 Ед/л.

Ведение женщин с тяжелой преэклампсией с признаками HELLP-синдрома и без них основано на тщательной оценке показателей жизненно важных функций, стабилизации мониторируемых показателей и оптимальном родоразреше-

нии. Во всех случаях проведены обязательная профилактика судорог и антигипертензивная терапия.

Профилактика судорог осуществлялась путем внутривенного введения раствора магния сульфата в режиме 4–6 г (нагрузочная доза) и 1–2 г (поддерживающая доза) в час. При развитии HELLP-синдрома в сочетании с олигоурией или тенденцией к ней профилактика судорог во всех случаях представляла серьезную проблему. Снижение темпа выделения мочи до 25 мл в час выявлено у 5 беременных, что потребовало замены магния сульфата диазепамом: 40 мг диазепама разводили в 500 мл раствора Рингера лактата. Скорость инфузии подбиралась так, чтобы создавать состояние седации. Через 48 часов после родоразрешения профилактика судорог прекращалась. Приступов судорог не было.

Антигипертензивная терапия производилась при систолическом АД 160/110 мм рт. ст. и выше и диастолическом АД 110 мм рт. ст. и выше, продолжалась для поддержания систолического АД ниже 160 мм рт. ст., а диастолического — 90–100 мм рт. ст. С этой целью преимущественно использовали нифедипин и гидралазин.

При HELLP-синдроме также применяли глюкокортикоиды при снижении количества тромбоцитов менее 100×10^9 /л. Антенатальное введение дексаметазона в дозе 12 мг в/м каждые 8 часов повышало содержание тромбоцитов и снижало частоту респираторного дистресс-синдрома у новорожденных.

В случае развития диссеминированного свертывания крови проводилась трансфузия свежесмороженной плазмы в дозе 15–30 мл на 1 кг веса женщины. Трансфузия эритроцитов осуществлялась при падении уровня гемоглобина до 70 г/л и меньше.

Средняя продолжительность родов у 6 (16,7%) женщин с HELLP-синдромом составила $7,3 \pm 0,2$ ч, а время с момента диагностики HELLP-синдрома до родоразрешения — $4,4 \pm 0,3$ ч. У 30 (83,3%) пациенток, родоразрешенных абдоминальным путем, время с момента диагностики HELLP-синдрома до операции составило $1,5 \pm 0,5$ ч.

Средняя продолжительность родов у 169 (72,8%) женщин с тяжелой преэклампсией без HELLP-синдрома — $13,3 \pm 0,1$ ч, время с момента диагностики тяжелой преэклампсии до родоразрешения — $24,4 \pm 0,3$ ч. У 63 (27,1%) родоразрешенных абдоминальным путем время с момента постановки диагноза до операции составило $21,5 \pm 0,2$ ч. Согласно полученным результатам, клинико-лабораторные показатели при тяжелой преэклампсии улучшались на 1–2-е сутки после родов, а родоразрешение при HELLP-синдроме приводило к улучшению клинико-лабораторных показателей лишь на 4–5-е сутки.

В основной группе более 50% беременностей завершились при сроке гестации менее 35 недель ввиду тяжести состояния матери, в то время как в группе сравнения преждевременных родов было в 2,9 раза меньше (табл. 1).

Показанием к абдоминальному родоразрешению в основной группе стало развитие HELLP-синдрома во время беременности или родов, в то время как в группе с тяжелой преэклампсией без HELLP-синдрома кесарево сечение проведено по сочетанным показаниям, включающим аномалии прикрепления плаценты, преждевременную отслойку плаценты, крупный плод в сочетании с тазовым предлежанием. Из 232 участниц группы сравнения у 42 кесарево сечение проведено ввиду наличия рубца на матке после кесарева сечения при предыдущих родах.

Следует подчеркнуть высокую смертность детей при тяжелой преэклампсии в обеих группах. При этом в раннем неонатальном периоде смертность при HELLP-синдроме оказалась выше в 7,6 раза, чем в группе без HELLP-синдрома. Так, из 36 новорожденных, родившихся от матерей с HELLP-синдромом, в раннем неонатальном периоде умерли 6 (16,7%): 2 (5,6%) с задержкой роста третьей степени, 4 (11,1%) в результате синдрома дыхательных расстройств в сочетании с внутриутробной пневмонией. Из 232 новорожденных группы сравнения родились мертвыми двое (0,9%), умерли в раннем неонатальном периоде пятеро (2,2%).

Анализ перинатальной смертности демонстрирует, что у всех матерей умерших детей основной группы наблюдались выраженное повышение уровней билирубина, АЛТ (выше 90 Ед/л) и патологическая протеинурия (до 13,2 г/л).

Уровень систолического АД матерей, дети которых умерли в раннем неонатальном периоде, в обеих группах был практически одинаковым и составил в среднем $164,5 \pm 34,0$ мм рт. ст. в основной группе и $167,4 \pm 29,3$ мм рт. ст. в группе сравнения.

Насыщение кислородом крови в обеих группах было одинаковым и колебалось в пределах 96–98%.

Средняя масса новорожденных основной группы оказалась значительно меньше, чем в группе сравнения (табл. 2).

Частота тяжелой асфиксии у новорожденных при HELLP-синдроме практически не отличалась от таковой у родившихся от матерей с тяжелой преэклампсией без HELLP-синдрома, в то же время частота умеренной асфиксии ока-

залась почти в 2 раза ниже. Так, среди 36 новорожденных основной группы в асфиксии тяжелой степени родились 2 (5,6%), в асфиксии умеренной степени — 4 (11,1%), а при тяжелой преэклампсии без проявлений HELLP-синдрома — 12 (5,2%) и 55 (23,7%) новорожденных соответственно. Немаловажным фактором снижения частоты тяжелой асфиксии при HELLP-синдроме является родоразрешение абдоминальным путем.

Задержка роста плода имела место у 15,9% участниц группы сравнения и у 25,0% основной группы.

Заболеваемость новорожденных в раннем неонатальном периоде в обеих группах оказалась высокой (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ перинатальных исходов при HELLP-синдроме и тяжелой преэклампсии без него свидетельствует о том, что HELLP-синдром является фактором неблагоприятных перинатальных исходов. Высокая частота респираторного дистресс-синдрома и задержки роста плода стала причиной неонатальной смерти 16,7% новорожденных, родившихся от матерей с тяжелой преэклампсией с HELLP-синдромом при сроке гестации 29–33 недели. В то же время стремительное развитие HELLP-синдрома ограничивает возможности проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома у детей данного контингента женщин.

Рекомендации, которые рассматривают HELLP-синдром как тяжелую форму преэклампсии, способствуют повышению удельного веса досрочного родоразрешения без проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома. Это требование явилось самым значимым фактором увеличения смертности новорожденных.

Риск потери плода возрастал у беременных, у которых HELLP-синдром сопровождался выраженной протеинурией, гипербилирубинемией и тромбоцитопенией. Корреляция тромбоцитопении с геморрагическими осложнениями у новорожденного была характерна при снижении количества тромбоцитов менее 70×10^9 /л. Наличие сморщенных и деформированных эритроцитов и шизоцитов, полихромазия в сочетании с симптомами тяжелой преэклампсии, тром-

Таблица 1

Исходы беременности и родов, n (%)

Исходы	Основная группа (n = 36)	Группа сравнения (n = 232)
Срочные роды	17 (47,2)	187 (80,6)
Преждевременные роды	19 (52,8)	42 (18,1)
Запоздалые роды	0	3 (1,3)
Вагинальные роды	6 (16,7)	169 (72,8)
Кесарево сечение	30 (83,3)	63 (27,1)

Таблица 2

Показатели состояния новорожденных, M ± σ

Показатели	Основная группа (n = 36)	Группа сравнения (n = 232)
Масса при рождении, г	$2340,5 \pm 35,4^*$	$2835 \pm 48,4$
Длина при рождении, см	$43,5 \pm 2,5$	$48,2 \pm 0,3$
Окружность головки, см	$31,2 \pm 0,6$	$33,4 \pm 0,2$
Окружность груди, см	$29,7 \pm 0,7$	$31,7 \pm 0,2$
Оценка состояния по шкале Апгар в конце 1-й минуты, баллы	$6,2 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,1$
Оценка состояния по шкале Апгар в конце 5-й минуты, баллы	$7,1 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,1$

* P < 0,05.

Таблица 3

Заболеваемость новорожденных, n (%)

Заболевания неонатального периода	Основная группа (n = 36)	Группа сравнения (n = 232)
Энцефалопатия	9 (25,0)	37 (15,9)
Нейрорефлекторный синдром	9 (25,0)	31 (13,4)
Интравентрикулярное кровоизлияние	5 (13,9)	6 (2,6)
Синдром дыхательных расстройств	17 (19,4)	15 (6,5)
Дыхательная недостаточность	6 (16,7)	2 (0,9)
Пневмония	6 (16,7)	7 (3,0)
Задержка роста I степени	4 (11,1)	18 (7,8)
Задержка роста II степени	3 (8,3)	16 (6,9)
Задержка роста III степени	2 (5,6)	2 (0,9)
Внутриутробная инфекция	7 (19,4)	9 (3,9)

боцитопенией и повышенным содержанием АЛТ с высокой вероятностью свидетельствовали о риске перинатальной заболеваемости и смертности при HELLP-синдроме.

Шансы на выживание у новорожденных повышались при госпитализации в стационары третьего уровня и НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Отчет министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, 2018 г. Коллегия министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, август 2018 г. [Otchet ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'noi zashchity naseleniya Respubliki Tadjikistan, 2018 g. Kollegiya ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'noi zashchity naseleniya Respubliki Tadjikistan, avgust 2018 g. (in Russian)]
2. Aloizos S., Seretis C., Liakos N., Aravosita P., Mystakelli C., Kanna E. et al. HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *J. Obstet. Gynecol.* 2013; 33(4): 331–7. DOI: 10.3109/01443615.2013.775231
3. Hupucni P., Sziller I., Hruba E., Rigó B., Szabó G., Papp Z. The rate of maternal complications in 107 pregnancies complicated with HELLP syndrome. *Orv. Hetil.* 2006; 147(29): 1377–85.
4. Kongwattanakul K., Saksiruwuttho P., Chaiyarach S., Thepsuthamarat K. Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome. *Int. J. Womens Health.* 2018; 10: 371–7. DOI: 10.2147/IJWH.S168569
5. Malmström O., Morken N.H. HELLP syndrome, risk factors in first and second pregnancy: a population-based cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018; 97(6): 709–16. DOI: 10.1111/aogs.13322
6. Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2009; 9: 8. DOI: 10.1186/1471-2393-9-8
7. Rao D., Kumar Chaudhari N., Moore R.M., Jim B. HELLP syndrome: a diagnostic conundrum with severe complications. *BMJ Case Rep.* 2016; 2016: bcr2016216802. DOI: 10.1136/bcr-2016-216802
8. Barton J.R., Sibai B.M. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174(6): 1820–7.
9. Weinstein L. It has been a great ride: the history of HELLP syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193(3 Pt1): 860–3. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.06.058
10. Rabinovich A., Holtzman K., Shoham-Vardi I., Mazor M., Erez O. Oligohydramnios is an independent risk factor for perinatal morbidity among women with preeclampsia who delivered preterm. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017: 1–7. DOI: 10.1080/14767058.2017.1417377
11. Ditisheim A., Sibai B.M. Diagnosis and management of HELLP syndrome complicated by liver hematoma. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2017; 60(1): 190–7. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000253
12. Chu Lam M.T., Dierking E. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2017; 7(3): 136–41. DOI: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_33_17
13. Katz L., de Amorim M.M., Figueiroa J.N., Pinto e Silva J.L. Postpartum dexamethasone for hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(3): 283.e.1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.10.797
14. Sibai B.M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103(5 Pt1): 981–91. DOI: 10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a
15. Повзун С.А., Горбакова Л.Ш. Наблюдение HELLP-синдрома со смертельным исходом. *Архив патологии.* 2015; 77(5): 52–7. [Povzun S.A., Gorbakova L.Sh. Nablyudenie HELLP-sindroma so smertel'nym iskhodom. *Arkhiv patologii.* 2015; 77(5): 52–7. (in Russian)] **D**



Клинико-anamнестические факторы риска и иммунологические маркеры наружного генитального эндометриоза

В.О. Червов¹, Н.В. Артымук¹, Л.Н. Данилова², Е.Г. Поленок³

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГАУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л.А. Решетовой», г. Кемерово

³ ФГБН «Институт экологии человека» ФИЦ УУХ СО РАН, г. Кемерово

Цель исследования: определить клинико-anamнестические факторы риска и специфические иммунологические маркеры наружного генитального эндометриоза (НГЭ) для создания системы его прогнозирования.

Дизайн: ретроспективное исследование типа «случай — контроль».

Материалы и методы. В исследование включили 200 женщин: I группа — с верифицированным диагнозом НГЭ (n = 100), II группа — с бесплодием трубно-перитонеального генеза (n = 100). Произведен анализ клинико-anamнестических факторов риска и иммунологических маркеров НГЭ, с помощью метода бинарной логистической регрессии определены наиболее значимые из них.

Результаты. Наиболее значимые клинико-anamнестические факторы риска и иммунологические маркеры НГЭ: активное и пассивное курение, отягощенный наследственный анамнез по раку молочной железы, индекс массы тела < 22 кг/м², возраст менархе < 13 лет, наличие первичной дисменореи, уровни антител IgG к бензапирену > 9 УЕ и антител IgG к прогестерону > 8 УЕ.

Заключение. Результаты проведенного исследования могут быть использованы в создании комплексной системы прогнозирования НГЭ.

Ключевые слова: эндометриоз, ксенобиотики, бензапирен, эстроген, прогестерон, антитела, факторы риска.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Поленок Е.Г. Клинико-anamнестические факторы риска и иммунологические маркеры наружного генитального эндометриоза // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 28–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-28-30



Clinical and Medical-History Risk Factors and Immunological Markers for External Genital Endometriosis

V.O. Chervov¹, N.V. Artyukov¹, L.N. Danilova², E.G. Polenok³

¹ Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health; 22a Voroshilov St., Kemerovo, Russian Federation 650029

² L.A. Reshetova Regional Clinical Perinatal Center; 22v Oktyabrsky Prospect, Kemerovo, Russian Federation 650066

³ Institute of Human Ecology, Federal Research Center for Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 10 Leningradsky Prospect, Kemerovo, Russian Federation, 650065

Study Objective: To identify clinical and medical-history risk factors and specific immunological markers for external genital endometriosis (EGE) in order to develop a system for predicting this disorder.

Study Design: This was a retrospective case-control study.

Materials and Methods: Two hundred women participated in the study: Group I included 100 women with confirmed EGE, and Group II consisted of 100 women with infertility due to tubal/peritoneal factors. Clinical and medical-history risk factors for EGE, as well as its immunological markers, were analyzed, and binary logistic regression was used to identify the most significant of them.

Study Results: The most significant clinical and medical-history risk factors and immunological markers for EGE included active and passive smoking, family history of breast cancer, body mass index of less than 22 kg/m², age of menarche of less than 13 years old, primary dysmenorrhea, levels of IgG antibodies to benzo(a)pyrene greater than 9 relative units (RU) and IgG antibodies to progesterone greater than 8 RU.

Conclusion: The study results may be used in development of a comprehensive system predicting EGE.

Keywords: endometriosis, xenobiotics, benzo(a)pyrene, estrogen, progesterone, antibodies, risk factors.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Chervov V.O., Artyukov N.V., Danilova L.N., Polenok E.G. Clinical and Medical-History Risk Factors and Immunological Markers for External Genital Endometriosis. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 28–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-28-30

Артымук Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 7348-9673. E-mail: roddom_kokb@mail.ru

Данилова Лариса Николаевна — заведующая гинекологическим отделением ГАУЗ КО «ОКПЦ им. Л.А. Решетовой». 650066, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, д. 22в. E-mail: lar.danilova@mail.ru

Поленок Елена Геннадьевна — к. фарм. н., заведующая лабораторией иммунохимии ФГБН «Институт экологии человека» ФИЦ УУХ СО РАН. 650065, г. Кемерово, Ленинградский пр-т, д. 10. E-mail: egpolenok@mail.ru

Червов Виталий Олегович — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: v.chervov@mail.ru

Эндометриоз — хроническое прогрессирующее эстроген-зависимое воспалительное заболевание, характеризующееся имплантацией и ростом эктопической ткани эндометрия (эндометриальных желез и стромы) вне полости матки [1, 2].

Точную распространенность эндометриоза трудно определить, поскольку в большинстве случаев наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) протекает бессимптомно или субклинически. По последним данным литературы, распространенность эндометриоза колеблется от 2% до 50% у женщин репродуктивного возраста [3].

Достоверно оценить заболеваемость эндометриозом сложно, так как единственным надежным способом диагностики является визуализация эндометриоидных гетеротопий во время лапароскопии/лапаротомии и при последующем гистологическом подтверждении диагноза [4].

Диагностика НГЭ — серьезная проблема в практике врача акушера-гинеколога. Задержка в диагностике и начале лечения обусловлена, в частности, отсутствием неинвазивных диагностических тестов для выявления эндометриоза [5].

Цель исследования: определить клинико-анамнестические факторы риска и специфические иммунологические маркеры НГЭ для создания системы его прогнозирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование типа «случай — контроль» проведено на базе гинекологического отделения ГАУЗ КО «Областной клинической перинатальный центр имени Л.А. Решетовой» в 2016–2018 гг. Утверждено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

В исследовании приняли участие 200 женщин. I группу составили 100 пациенток с НГЭ, верифицированным при проведении лапароскопии и подтвержденным результатами гистологического исследования. Во II группу вошли 100 женщин, которым произведена лапароскопическая операция по поводу бесплодия трубно-перитонеального генеза. Средний возраст пациенток I группы составил $31,6 \pm 4,8$ года, II группы — $31,8 \pm 6,5$ года ($p = 0,853$).

Исследование проведено с помощью интервьюирования пациенток до оперативного лечения и последующего анализа данных из историй болезней.

Лапароскопические операции осуществляли с использованием эндоскопической техники фирмы KARL STORZ (Германия).

У всех участниц произведено иммунологическое исследование сыворотки крови, определены уровни стероидных гормонов — прогестерона (P) и эстрадиола (E2), а также антител (АТ) к ним и к бензапирену (Bp). Концентрации E2 и P измеряли с применением коммерческих наборов «ИммуноФА-Эстрадиол» и «ИммуноФА-Прогестерон» («Иммунотех», г. Москва). АТ IgA и IgG к E2, P и Bp определяли с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа. Забор крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016 г. Все женщины дали информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение VXXR006D092218FAN11). Для представления качественных признаков использовались абсолютные и относительные показатели (доли, %). Для сравнения двух независимых

групп по количественным признакам, имеющим ненормальное распределение, применяли критерий Манна — Уитни, для оценки различий относительных величин — критерий χ^2 (при уровне значимости $p < 0,05$). В том случае, если число ожидаемого явления было меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе четырехпольных таблиц рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса. При частотах меньше 5 применялся двусторонний точный критерий Фишера.

Для оценки эффекта воздействия каждого конкретного фактора на риск возникновения эндометриоза использовали величину ОШ. Для выявления пороговых уровней АТ был проведен ROC-анализ. После выявления наиболее статистически значимых факторов методом бинарной логистической регрессии рассчитывали вероятность наступления события (НГЭ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из серьезных проблем при НГЭ является отсутствие неинвазивных методов диагностики данного заболевания, что ведет к отсрочке в постановке диагноза и назначении лечения. Поэтому важно выявление пациенток высокого риска развития эндометриоза, но для этого необходимо знать факторы риска, способствующие повышению вероятности эндометриоза [6].

В последних исследованиях представлено несколько мер и/или инструментов для прогнозирования НГЭ, однако не создано ни одного эффективного метода, который был бы практичным в качестве инструмента скрининга в клинической практике [7].

Некоторые прогностические методы основывались на интервью с пациентками либо на переменных лабораторных данных или физического осмотра [8, 9].

Некоторые методы включают сложный математический подсчет и не могут быть представлены как эффективный скрининг пациенток [10].

Разработанные на основе симптомов инструменты для скрининга НГЭ имеют ограниченную клиническую пользу и не подходят для работы, в основном из-за сложности их оценки или неадекватной проверки [7].

В последние годы активно изучается влияние ксенобиотиков на риск развития НГЭ. Большинство авторов подтверждают, что эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием, а следовательно, воздействие гормоноподобных ксенобиотиков, преимущественно ксеноэстрогенов, может быть одним из факторов патогенеза этого заболевания [11].

В исследовании, проведенном нами ранее, выявлено, что женщины с НГЭ имеют статистически значимо более высокие уровни АТ класса IgA и IgG к E2, P и Bp, что расценивается как специфическая иммунологическая реакция на воздействие гормоноподобных ксенобиотиков на организм женщины [12].

Нами проведен анализ 96 социально-бытовых и клинико-анамнестических факторов, а также изучены специфические иммунологические реакции вследствие влияния гормоноподобного ксенобиотика Bp. Обнаружено, что у женщин с НГЭ уровни АТ класса IgA и IgG к E2, P и Bp статистически значимо выше, чем у пациенток без эндометриоза. С помощью ROC-анализа определены пороговые значения: для АТ IgA к Bp, E2 и P они составили > 5 УЕ, для АТ IgG к Bp и к E2 > 9 УЕ, а для IgG к P > 8 УЕ. Такие показатели также могут рассматриваться как маркеры (факторы риска) НГЭ [12].

В результате анализа факторов риска и иммунологических маркеров с помощью метода бинарной логистической регрессии найдены восемь наиболее значимых: активное курение, пассивное курение, отягощенный наследственный анамнез по раку молочной железы, ИМТ < 22 кг/м², возраст

Таблица

Основные результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующей развитие эндометриоза

Показатели	B	Стандартная ошибка	Тест Вальда (ZW)	P
Активное курение	-1,664	0,655	6,449	0,011
Пассивное курение	-1,615	0,508	10,130	0,001
Отягощенный наследственный анамнез по раку молочной железы	-1,723	0,740	5,423	0,020
Индекс массы тела < 22 кг/м ²	-1,659	0,479	12,021	0,001
Возраст менархе < 13 лет	-1,415	0,446	10,054	0,002
Первичная дисменорея	-2,477	0,483	26,308	0,000
Уровни антител IgG к бензапирену > 9 УЕ	-1,374	0,584	5,536	0,019
Уровни антител IgG к прогестерону > 8 УЕ	-1,670	0,562	8,838	0,003
Константа	4,398	0,650	45,859	0,000

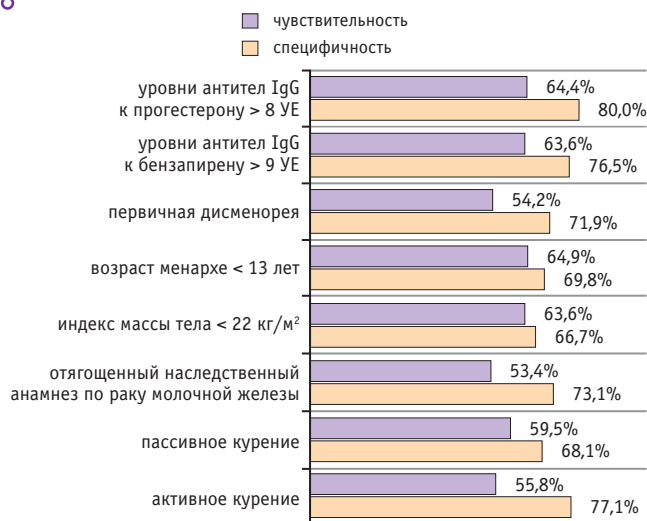
менархе < 13 лет, наличие первичной дисменореи, уровни АТ IgG к Вр > 9 УЕ и АТ IgG к Р > 8 УЕ.

Результаты бинарной логистической регрессии в рамках прогнозирования развития эндометриоза приведены в таблице.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hickey M., Ballard K., Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014; 348: g1752. DOI: 10.1136/bmj.g1752
- Scutiero G., Iannone P., Bernardi G., Bonaccorsi G., Spadaro S., Volta C.A. et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2017; 2017: 7265238. DOI: 10.1155/2017/7265238
- Carpinello O.J., Sundheimer L.W., Alford C.E., Taylor R.N., DeCherney A.H. Endometriosis. [Updated 2017 Oct. 22]. In: De Groot L.J., Chrousos G., Dungan K., Feingold K.R., Grossman A., Hershman J.M. et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278996/> (дата обращения — 15.12.2018).
- Sheveleva T., Bejenar V., Komlichenko E., Dedul A., Malushko A. Innovative approach in assessing the role of neurogenesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis in the pathogenesis of external genital endometriosis. *Gynecol. Endocrinol*. 2016; 32(suppl.2): S75–9. DOI: 10.1080/09513590.2016.1232789
- Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis. *N. Engl. J. Med*. 2010; 362(25): 2389–98. DOI: 10.1056/NEJMcpr1000274
- Moini A., Malekzadeh F., Amirchaghmaghi E., Kashfi F., Akhoond M.R., Saei M. et al. Risk factors associated with endometriosis among infertile Iranian women. *Arch. Med. Sci*. 2013; 9(3): 506–14. DOI: 10.5114/aoms.2013.35420
- Surrey E., Carter C.M., Soliman A.M., Khan S., DiBenedetti D.B., Snabes M.C. Patient-completed or symptom-based screening tools for endometriosis: a scoping review. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2017; 296(2): 153–65. DOI:10.1007/s00404-017-4406-9

Рис. Сравнительная характеристика информативности клинико-анамнестических показателей и иммунологических маркеров при наружном генитальном эндометриозе



Сравнительная характеристика информативности клинико-анамнестических показателей и иммунологических маркеров представлена на рисунке.

Среди выявленных факторов риска показателем, обладающим наибольшей чувствительностью в прогнозировании НГЭ, является возраст менархе < 13 лет (64,9%), а наибольшей специфичностью — уровень АТ класса IgG к Р > 8 УЕ (80,0%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты могут быть использованы для создания комплексной системы прогнозирования наружного генитального эндометриоза, основанной на оценке как клинико-анамнестических факторов риска, так и иммунологических маркеров эндометриоза.

- Fasciani A., Repetti F., Binda G.A., Puntoni M., Meroni M.G., Bocci G. Endometriosis index: a software-derived score to predict the presence and severity of the disease. *J. Endometriosis*. 2010; 2(2): 79–86. DOI: 10.1177/228402651000200205
- Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Kennedy S.H., Jenkinson C., Zondervan K.T.; World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. *Fertil. Steril*. 2012; 98(3): 692–701.e5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.022
- Yeung P., Bazinet C., Gavard J.A. Development of a symptom-based, screening tool for early-stage endometriosis in patients with chronic pelvic pain. *J. Endometriosis*. 2014; 6(4): 174–89. DOI: 10.5301/je.5000200
- Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н. Гормоноподобные ксенобиотики и гинекологические проблемы. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 19(2): 20–6. [Chervov V.O., Artyumuk N.V., Danilova L.N. Gormonopodobnye ksenobiotiki i ginekologicheskie problemy. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018; 19(2): 20–6. (in Russian)]
- Червов В.О., Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Поленок Е.Г. Антитела к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 19(4). URL: <http://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/301/541> (дата обращения — 15.12.2018). [Chervov V.O., Artyumuk N.V., Danilova L.N., Polenok E.G. Antitela k benzo[a]pirenu, estradiolu i progesteronu u zhenshchin s naruzhnym genital'nym endometriozom. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018; 19(4). URL: <http://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/301/541> (data obrashcheniya — 15.12.2018). (in Russian)]

ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции

О.В. Туранова, Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева, А.В. Авраченко

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России



Оригинальная
статья

Цель исследования: оценка динамики элиминации вируса папилломы человека (ВПЧ) и факторов риска персистенции ВПЧ-инфекции.
Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 84 женщины 18–45 лет с положительным ВПЧ-тестом и 116 ВПЧ-негативных. Оценка элиминации ВПЧ и факторов риска персистенции ВПЧ-инфекции проводилась спустя 6 и 12 месяцев. Определяли 12 типов ВПЧ высокого онкогенного риска (16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й, 59-й). Оценка факторов риска проводилась по данным анонимного анкетирования.

Результаты. Выявлены наиболее значимые факторы риска инфицирования ВПЧ: ≥ 3 половых партнеров (отношение шансов (ОШ) = 6,25, 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 3,35–11,6); возраст 18–25 лет (ОШ = 2,53, 95%-ный ДИ: 1,23–5,23); семейное положение «не замужем» (ОШ = 2,26, 95%-ный ДИ: 1,17–4,35), сочетание раннего коитархе с большим количеством половых партнеров (ОШ = 9,53, 95%-ный ДИ: 4,15–21,8). Спустя 6 месяцев элиминация ВПЧ произошла у 57,1% пациенток (48 из 84). Факторы риска персистенции ВПЧ-инфекции в течение 6 месяцев: возраст 18–25 лет и ≥ 3 половых партнеров (ОШ = 13,3, 95%-ный ДИ: 1,77–100,1); семейное положение «не замужем» и ≥ 3 половых партнеров (ОШ = 6,87, 95%-ный ДИ: 1,17–40,37); ≥ 3 половых партнеров и отсутствие беременностей (ОШ = 6,8, 95%-ный ДИ: 1,64–28,2). Через 12 месяцев элиминация ВПЧ отмечалась у 58,3% (21 из 36). Факторы риска персистенции ВПЧ в течение 12 месяцев: возраст 36–45 лет в сочетании с ранним сексуальным дебютом (до 18 лет) (относительный риск (ОР) = 2,75, 95%-ный ДИ: 1,75–4,31) или отсутствием родов в анамнезе (ОР = 2,75, 95%-ный ДИ: 1,75–4,31).

Заключение. Основным фактором риска персистенции ВПЧ в течение 6 месяцев является большое количество половых партнеров (3 и более). Оно может быть и монофактором, и сочетаться с молодым возрастом (до 25 лет), отсутствием беременностей в анамнезе и семейным положением «не замужем». Предрасполагает к персистенции ВПЧ в течение 12 месяцев возраст старше 35 лет в сочетании с ранним коитархе или отсутствием родов в анамнезе.

Ключевые слова: вирус папилломы человека высокого онкогенного риска, элиминация, персистенция, факторы риска.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Туранова О.В., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Авраченко А.В. ВПЧ-инфекция: проспективное наблюдение элиминации и оценка факторов риска персистенции // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 31–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-31-35

HPV Infection: a Prospective Follow-up Study of Virus Elimination with an Assessment of Risk Factors for Persistence

O.V. Turanova, T.E. Belokrinitskaya, E.P. Belozertseva, A.V. Avrachenkova

Chita State Medical Academy, Russian Ministry of Health; 39a Gorky St., Chita, Russian Federation 672000



Original
Paper

Study Objective: To assess the process of elimination of human papillomavirus (HPV) and risk factors for its persistence.

Study Design: This was a prospective study.

Materials and Methods: The study population included 84 women, aged 18 to 45, who tested positive for HPV, and 116 women who tested negative for HPV. Elimination of HPV, as well as risk factors for HPV persistence, were assessed after six and 12 months. Testing was performed to detect the following 12 high-risk oncogenic HPV types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, and 59. The evaluation of risk factors was based on data from an anonymous questionnaire.

Study Results: The study identified the following most significant risk factors for HPV infection: three or more sexual partners (odds ratio [OR] 6.25; 95% confidence interval [CI] 3.35–11.6); age 18–25 (OR=2.53; 95% CI: 1.23–5.23); single marital status (OR=2.26; 95% CI: 1.17–4.35); and early coitarche in combination with multiple sexual partners (OR=9.53; 95% CI: 4.15–21.8). After six months, HPV was eliminated in 57.1% of the patients (48 out of 84). Risk factors for HPV persistence for six months included the following combinations: age 18 to 25 and sexual relations with three or more partners (OR=13.3; 95% CI: 1.77–100.1); single marital status and sexual relations with three or more partners (OR=6.87; 95% CI: 1.17–40.37); sexual relations with three or more partners and nulligravid status (OR=6.8; 95% CI: 1.64–28.2). After 12 months, HPV was eliminated in 58.3% of the patients (21 out of 36). Risk factors for HPV persistence for 12 months included the following combinations: age 36 to 45 and early initiation of sexual activity (before 18 years of age) (relative risk [RR] 2.75; 95% CI: 1.75–4.31) or nulliparity (RR=2.75; 95% CI: 1.75–4.31).

Авраченко Александра Викторовна — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru

Белозерцева Евгения Петровна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 1458-9996. E-mail: belev.chita@mail.ru

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7823-5179. E-mail: tanbell24@mail.ru

Туранова Оксана Валерьевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 2344-4050. E-mail: oksana-kryzhnova@mail.ru

Conclusion: Sexual relations with multiple (three or more) partners are the key risk factor for HPV persistence for six months. This may be either the sole risk factor, or combined with young age (under 25), nulligravid status, and/or single marital status. A combination of age over 35 with early coitarche or nulliparity is a risk factor for HPV persistence for 12 months.

Keywords: high-risk oncogenic human papillomavirus, elimination, persistence, risk factors.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Turanova O.V., Belokrinitskaya T.E., Belozertseva E.P., Avrachenkova A.V. HPV Infection: a Prospective Follow-up Study of Virus Elimination with an Assessment of Risk Factors for Persistence. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 31–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-31-35

Рак шейки матки является ВПЧ-ассоциированным заболеванием [1]. В 98% цервикальных злокачественных опухолей обнаруживаются онкогены E6 и E7 ДНК ВПЧ [2]. В течение жизни около 85% женщин инфицируются ВПЧ, при этом у женщин репродуктивного периода частота встречаемости данного вируса варьирует от 5% до 40% [3, 4]. Хроническая ВПЧ-инфекция (более 2 лет) рассматривается как фактор риска развития неопластического процесса шейки матки [3, 5]. В то же время папилломавирус способен самостоятельно элиминироваться из организма. По данным разных авторов, сроки элиминации ВПЧ варьируют от 1–8 [6] до 12–48 месяцев [7].

Большинство исследователей отмечают, что благодаря функционированию иммунной системы у подростков и молодых женщин в 80–90% случаев происходит более быстрая самоэлиминация вируса и регрессия имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки [4, 5]. Важно учитывать тот факт, что механизмы и сроки элиминации во многом зависят от наличия сопутствующих конфаундинг-факторов [3–5, 8]. Изученными факторами риска инфицирования ВПЧ являются [1, 3, 5, 8–10, 11]:

- молодой возраст;
- курение;
- ранний возраст коитархе;
- большое количество половых партнеров;
- ко-инфекция с вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*;
- высокий паритет;
- прием оральных контрацептивов свыше 5 лет;
- иммуносупрессия, вызванная ВИЧ, аутоиммунными заболеваниями и приемом иммуносупрессивных препаратов.

Ко-инфицирование несколькими типами ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ-ВР) значительно повышает риск развития патологии шейки матки [12]. Доказано, что вероятность возникновения цервикальной неоплазии увеличивается при сочетании 16-го и 18-го типов [2].

Цель исследования: оценка динамики элиминации и факторов риска персистенции ВПЧ-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» (протокол № 86 от 1 ноября 2018 г.).

На начальном этапе было проведено кросс-секционное исследование с участием 200 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, обратившихся в поликлинику № 4 г. Читы для медицинского осмотра. У 42% (84 из 200) исследуемых был получен положительный результат тестирования на ВПЧ-ВР. Данные пациентки были включены в проспективное исследование. Оценка самоэлиминации и факторов риска персистенции проводилась в 2 этапа: спустя 6 и 12 месяцев от начала исследования.

Критериями включения в проспективное исследование стали отсутствие беременности и кровянистых выделений из половых путей, информированное добровольное согласие на участие в исследовании, положительный ВПЧ-тест. У всех женщин проводился забор материала для идентификации 12 типов ВПЧ-ВР (16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 45-го, 51-го, 52-го, 56-го, 58-го, 59-го). Факторы риска оценивали по данным анонимного анкетирования.

На каждом из этапов участницы исследования были stratифицированы на три возрастные группы: 18–25, 26–35 и 36–45 лет. На основании результатов тестирования на ВПЧ-ВР пациентки были поделены на 2 клинические группы: ВПЧ-ВР-позитивные (n = 84) и ВПЧ-ВР-негативные (n = 116).

Статистическая обработка проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics v.24. При анализе количественных признаков определяли среднее арифметическое, дисперсию и 95%-ный ДИ. Для проверки статистических гипотез о различиях долей и отношений в двух независимых выборках использовали критерий χ^2 . Значения считали статистически значимыми при $\chi^2 > 3,84$, при $p \leq 0,05$. Взаимосвязь каждого фактора риска и течения ВПЧ-инфекции оценивали по показателю ОШ. При сравнении групп с наличием и отсутствием признака рассчитывали показатель ОР. ДИ строились для доверительной вероятности $p = 95\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст ВПЧ-позитивных пациенток на исходном этапе составил $31,4 \pm 7,31$ года, ВПЧ-негативных — $33,7 \pm 6,37$ года ($p = 0,01$). Среди ВПЧ-позитивных 23 (27,4%) женщины были в возрастной группе 18–25 лет, 35 (41,7%) — в группе 26–35 лет, 26 (30,9%) — в группе 36–45 лет. Большинство исследований показали, что высокий уровень инфицированности ВПЧ наблюдается у женщин в возрасте до 30 лет [8, 13]. По данным нашего исследования, удельный вес пациенток в возрасте до 25 лет в 2,5 раза был выше в группе ВПЧ-положительных. Молодой возраст пациенток (от 18 до 25 лет) также оказался значимым фактором риска инфицирования ВПЧ-ВР ($\chi^2 = 6,61$, $p = 0,01$; ОШ = 2,53, 95%-ный ДИ: 1,23–5,23) (табл. 1).

Известно, что большое количество половых партнеров у женщины увеличивает риск инфицирования ВПЧ [14]. В нашем исследовании у женщин, имеющих трех и более половых партнеров, в 6 раз чаще выявлялся ВПЧ-ВР ($\chi^2 = 35,8$, $p < 0,0001$; ОШ = 6,25, 95%-ный ДИ: 3,35–11,6).

Некоторые авторы указывают на то, что у женщин, находящихся в браке, ВПЧ встречается реже, чем у незамужних женщин [15]. Мы определили, что удельный вес незамужних ВПЧ-инфицированных женщин был в 6,87 раза выше, чем незамужних ВПЧ-негативных. Персистенция ВПЧ в течение 6 месяцев чаще отмечалась также у незамужних женщин, имеющих 3 и более половых партнеров, в сравнении с незамужними с меньшим количеством половых партнеров ($\chi^2 = 5,1$, $p < 0,01$; ОШ = 6,87, 95%-ный ДИ: 1,17–40,37).

Имеются данные, что ранний половой дебют, особенно до 16 лет, повышает риск инфицирования папилломавиру-

Факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, n (%)

Факторы риска	ВПЧ+ (n = 84)	ВПЧ- (n = 116)	χ^2	P	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал
≥ 3 половых партнеров	55 (65,5)	27 (23,3)	35,8	< 0,0001	6,25	3,35–11,6
Возраст 18–25 лет	23 (27,4)	15 (12,9)	6,61	0,01	2,53	1,23–5,23
Семейное положение «не замужем»	28 (33,3)	21 (18,1)	6,1	0,01	2,26	1,17–4,35
Ранний возраст коитархе и ≥ 3 половых партнеров	33 (39,3)	15 (12,9)	32,0	< 0,0001	9,53	4,15–21,80

сом в 2 раза по сравнению с таковым у женщин, начавших половую жизнь после 20 лет [16]. Нами выявлено, что у женщин с сексуальным дебютом до 18 лет с 3 и более половыми партнерами риск инфицирования ВПЧ возрастает в 9,5 раза по сравнению с риском у женщин с ранним коитархе, имеющих одного-двух половых партнеров ($\chi^2 = 32,0$, $p < 0,01$; ОШ = 9,53, 95%-ный ДИ: 4,15–21,8).

Известно, что прием КОК более 5 лет, курение, высокий паритет, наличие рака шейки матки у близких родственниц повышают риск инфицирования ВПЧ [1, 3, 5]. В нашем исследовании указанные факторы не повлияли на частоту инфицирования ВПЧ-ВР ($p > 0,05$).

По данным литературы, элиминация ВПЧ-инфекции через 12 месяцев происходит в 53% случаев [7]. В нашем исследовании спустя 6 месяцев элиминация папилломавируса наблюдалась у 57,1% (48 из 84) женщин, соответственно персистенция — у 42,9% (36 из 84), а через 12 месяцев от начала исследования элиминация ВПЧ отмечалась у 58,3% (21 из 36), персистенция — у 41,7% (15 из 36) исследуемых.

Многие авторы отмечают более быструю элиминацию у подростков и молодых женщин [4, 5]. Мы выявили, что у девушек 18–25 лет, имеющих более 3 половых партнеров и не состоящих в браке, персистенция ВПЧ-ВР в течение 6 месяцев имела место чаще. Средний возраст ВПЧ-ВР-позитивных спустя 6 месяцев составил $29,6 \pm 6,34$ года, ВПЧ-негативных — $32,7 \pm 7,76$ года ($p = 0,05$).

Значимые факторы риска, обуславливающие персистенцию ВПЧ-ВР в течение 6 месяцев, отражены в таблице 2.

Нами также установлено, что у женщин с большим количеством половых партнеров и отсутствием беременностей в анамнезе в 6,8 раза чаще определялись ВПЧ-ВР через 6 месяцев, нежели у женщин с тем же количеством партнеров, но имеющих беременности в анамнезе ($\chi^2 = 7,96$, $p < 0,01$; ОШ = 6,8, 95%-ный ДИ: 1,64–28,2).

Однако персистенция папилломавируса в течение 12 месяцев чаще встречалась у женщин из возрастной группы 36–45 лет в сочетании с ранним сексуальным дебютом ($\chi^2 = 4,58$, $p = 0,03$; ОР = 2,75, 95%-ный ДИ: 1,75–4,31), а также отсутствием родов в анамнезе ($\chi^2 = 4,58$, $p = 0,03$; ОР = 2,75, 95%-ный ДИ: 1,75–4,31). Основные факторы риска персистенции ВПЧ-ВР в течение 12 месяцев описаны в таблице 3.

В литературе имеются сведения, что ко-инфицирование ВПЧ с другими инфекционными агентами может повлиять на восприимчивость эпителия к инвазии ВПЧ и способность вируса к самоэлиминации [6, 11]. Наше исследование показало, что у пациенток с одним-двумя половыми партнерами и отсутствием ИППП в анамнезе в 5,6 раза чаще наблюдалась элиминация папилломавируса через 6 месяцев, чем у женщин с тем же количеством партнеров, но с ИППП в анамнезе ($\chi^2 = 10,8$, $p < 0,01$; ОШ = 5,63, 95%-ный ДИ: 1,89–16,7).

Табакокурение, в частности бензопирен, является доказанным фактором риска развития CIN и рака шейки матки [17]. В ходе исследования мы не выявили влияния курения на персистенцию ВПЧ-ВР, однако отмечался более ранний возраст начала курения в группе ВПЧ-ВР-положительных женщин с персистенцией вируса в течение 6 месяцев ($29,6 \pm 6,34$ vs $32,7 \pm 7,76$, $p = 0,05$).

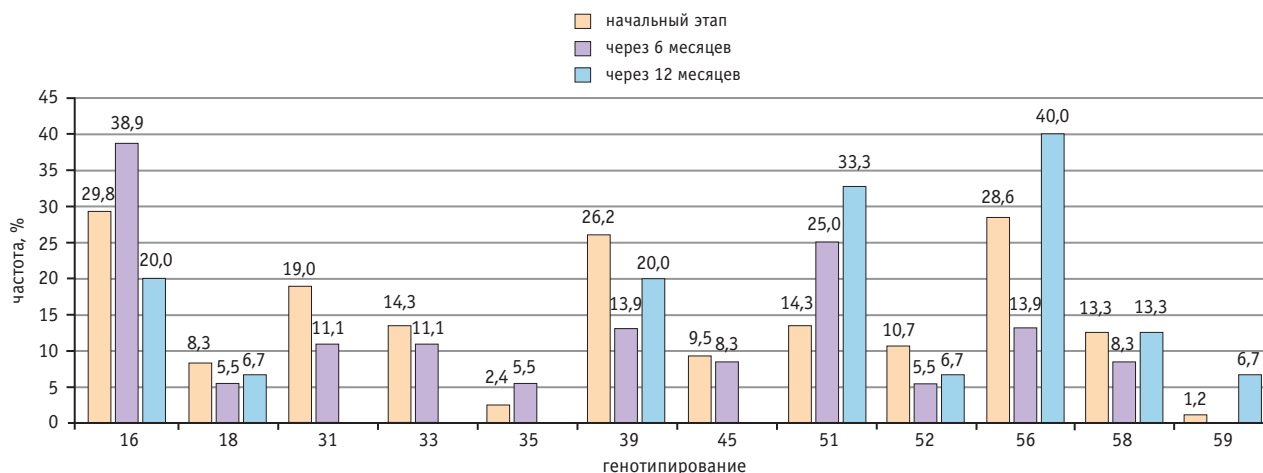
Факторы риска персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска в течение 6 месяцев, n (%)

Факторы риска	ВПЧ+ (n = 36)	ВПЧ- (n = 48)	χ^2	P	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал
≥ 3 половых партнеров	29 (80,6)	26 (54,2)	6,3	0,01	3,5	1,28–9,50
Отсутствие беременностей в анамнезе	16 (44,4)	11 (22,9)	4,37	0,03	2,69	1,05–6,89
Возраст 18–25 лет и ≥ 3 половых партнеров	10 (27,8)	2 (4,2)	7,33	0,006	13,3	1,77–100,10
«Не замужем» и ≥ 3 половых партнеров	11 (30,6)	8 (16,7)	5,1	0,02	6,87	1,17–40,37
Возраст 18–25 лет, «не замужем» и ≥ 3 половых партнеров	7 (19,4)	2 (4,2)	5,5	0,01	12,2	1,32–113,06
≥ 3 половых партнеров и отсутствие беременностей	13 (36,1)	3 (6,2)	7,96	0,004	6,8	1,64–28,20

Факторы риска персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска в течение 12 месяцев, n (%)

Факторы риска	ВПЧ+ (n = 15)	ВПЧ- (n = 21)	χ^2	P	Относительный риск	95%-ный доверительный интервал
Возраст 36–45 лет и коитархе до 18 лет	3 (20)	–	4,58	0,03	2,75	1,75–4,31
Возраст 36–45 лет и отсутствие родов в анамнезе	3 (20)	–	4,58	0,03	2,75	1,75–4,31

Рис. Ранжирование типов вируса папилломы человека высокого онкогенного риска на разных этапах исследования



Наиболее распространенными в мире считаются 16-й, 18-й, 52-й, 31-й и 58-й типы ВПЧ-ВР [2]. На территории России лидирующую позицию также занимает 16-й тип ВПЧ, в то время как частота распространенности остальных типов в разных регионах вариабельна [13]. По данным некоторых исследователей, чаще других встречаются 31-й, 39-й, 45-й и 52-й типы [8, 13]. В нашем исследовании при анализе генотипирования ВПЧ-ВР выявлено, что у участниц чаще встречались 16-й (25 из 84; 29,8%), 56-й (24 из 84; 28,6%) и 39-й (22 из 84; 26,2%) типы; через 6 месяцев наблюдалась частая персистенция 16-го (14 из 36; 38,9%), 51-го (9/36; 25%), 56-го и 39-го (по 5 из 36; 13,9%) типов; через 12 месяцев с большей частотой определялись 56-й (6 из 15; 40%), 51-й (5 из 15; 33,3%), 16-й и 39-й (по 3 из 15; 20%) типы. Частота встречаемости типов ВПЧ-ВР на всех этапах исследования представлена на рисунке.

Сочетание нескольких типов ВПЧ-ВР выявлено в начале исследования у 52,4% (44 из 84); через 6 месяцев — у 27,3% (12 из 44); через 12 месяцев — у 50% (6 из 12) пациенток. На всех этапах исследования преобладало сочетание 2 типов

ВПЧ-ВР, в меньшей степени — 3 и 4 типов. Через 6 и 12 месяцев сочетание 5 типов ВПЧ-ВР не встречалось.


Показано, что при инфицировании 16-м и 31-м типами сроки элиминации более длительные. Так, в метаанализе А.Ф. Rositch (2013) продемонстрировано, что 16-й, 31-й, 33-й и 52-й генотипы ВПЧ чаще остальных были склонны к персистенции [18]. Среди исследуемых нами пациенток наиболее стойкая персистенция отмечена у носительниц 56-го, 51-го, 16-го и 39-го типов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным фактором риска персистенции ВПЧ в течение 6 месяцев является большое количество половых партнеров (более 3) — как в качестве монофактора, и так и в сочетании с молодым возрастом (до 25 лет), отсутствием беременностей в анамнезе и семейным положением «не замужем». Предрасполагает к персистенции ВПЧ высокого онкогенного риска в течение 12 месяцев возраст старше 35 лет в сочетании с ранним коитархе или отсутствием родов в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D. et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 15 December 2016. 310 p.
2. Bosch F.X., Broker T.R., Forman D., Moscicki A.B., Gillison M.L., Doorbar J. et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*. 2013; 31(suppl.7): H1–31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.003
3. Розовская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 192 с. [Rogovskaya S.I. Papillomavirusnaya infektsiya u zhenshchin i patologiya sheiki matki. М.: GEOTAR-Media; 2014. 192 s. (in Russian)]
4. Deleré Y., Schuster M., Vartazarowa E., Hänsel T., Hagemann I., Borchardt S. et al. Cervicovaginal self-sampling is a reliable method for determination of prevalence of human papillomavirus genotypes in women aged 20 to 30 years. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(10): 3519–22. DOI: 10.1128/JCM.01026-11
5. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Second edition. World Health Organization; 2014. 408 p.
6. Кисина В.И. Инфекции, передаваемые половым путем. Протоколы ведения больных. М.: НЬЮДИМЕД; 2014. 264 с. [Kisina V.I. Infektsii, peredavaemye polovym putem. Protokoly vedeniya bol'nykh. М.: N'YUDIAMED; 2014. 264 s. (in Russian)]
7. Jaisamrarn U., Castellsagué X., Garland S.M., Naud P., Palmroth J., Rosario-Raymundo M.R. et al. Natural history of progression of HPV

- infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA Study. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79260. DOI: 10.1371/journal.pone.0079260
8. Артымук Н.В., Марочко К.В. Эффективность выявления вируса папилломы человека при помощи устройства для самостоятельного забора вагинального отделяемого. *Акушерство и гинекология*. 2016; 3: 85–91. [Artymuk N.V., Marochko K.V. Effektivnost' vyyavleniya virusa papillomy cheloveka pri pomoshchi ustroystva dlya samostoyatel'nogo zabora vaginal'nogo otdelyaemogo. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 3: 85–91. (in Russian)]
 9. Хрянин А.А., Решетникова О.В. Папилломавирусная инфекция: современный взгляд на эпидемиологию, профилактику, лечение. *Гинекология*. 2013; 15(5): 16–20. [Khrianin A.A., Reshetnikova O.V. Papillomavirusnaya infektsiya: sovremenniy vzgliad na epidemiologiiu, profilaktiku, lechenie. *Ginekologiya*. 2013; 15(5): 16–20. (in Russian)]
 10. Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol.* 2015; 25(suppl.1): S2–23. DOI: 10.1002/rmv.1822
 11. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Тарбаева Д.А., Глотова Е.Ю., Золотарева А.А., Мальцева Т.В. Ассоциации генитальных инфекций и вируса папилломы человека как конфаундинг-факторы цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Доктор.Ру*. 2015; 2(12): 14–17. [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Tarbaeva D.A., Glotova E.Yu., Zolotareva A.A., Mal'tseva T.V. Assotsiatsii genital'nykh infektsii i virusa papillomy cheloveka kak konfaunding-faktory tsevikal'noi intraepitelial'noi neoplazii. *Doctor.Ru*. 2015; 2(12): 14–17. (in Russian)]
 12. Shaniqua L., Jeanne M.F. Update on prevention and screening of cervical cancer. *World J. Clin. Oncol.* 2014; 5(4): 744–52. DOI: 10.5306/wjco.v5.i4.744
 13. Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф., Летяева О.И., Антимирова Е.А. Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор). *Гинекология*. 2016; 2: 34–9. [Abramovskikh O.S., Dolgushina V.F., Telesheva L.F., Letyaeva O.I., Antimirova E.A. Papillomavirusnaya infektsiya urogenital'nogo trakta: epidemiologicheskie aspekty (obzor). *Ginekologiya*. 2016; 2: 34–9. (in Russian)]
 14. Remschmidt C., Fesefeld M., Kaufmann A.M., Deleré Y. Sexual behavior and factors associated with young age at first intercourse and HPV vaccine uptake among young women in Germany: implications for HPV vaccination policies. *BMC Public Health*. 2014; 14: 1248. DOI: 10.1186/1471-2458-14-1248
 15. Roset Bahmanyar E., Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Chow S.N., Apter D. et al. Prevalence and risk factors for cervical HPV infection and abnormalities in young adult women at enrolment in the multinational PATRICIA trial. *Gynecol. Oncol.* 2012; 127(3): 440–50. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.08.033
 16. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Геворгян Н.Г. Эпидемиология и структура заболеваний шейки матки у студенток вуза. *Доктор.Ру*. 2014; 1(89): 20–4. [Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Gevorgyan N.G. Epidemiologiya i struktura zabolevaniy sheiki matki u studentok vuza. *Doctor.Ru*. 2014; 1(89): 20–4. (in Russian)]
 17. Oh H.Y., Kim M.K., Seo S., Lee J.K. Association of combined tobacco smoking and oral contraceptive use with cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 in Korean women. *J. Epidemiol.* 2016; 26(1): 22–9. DOI: 10.2188/jea.JE20150047
 18. Rositch A.F., Gravitt P.E., Smith J.S. Growing evidence that HPV infection is associated with an increase in HIV acquisition: exploring the issue of HPV vaccination. *Sex Transm. Infect.* 2013; 89(5): 357. DOI: 10.1136/sextrans-2012-050870 



Опыт применения хирургического лечения бесплодия до подготовки к экстракорпоральному оплодотворению

Т.К. Кудайбергенов, Д.В. Джакупов, Ж.У. Султанова

ТОО «Институт репродуктивной медицины», г. Алматы (Республика Казахстан)

Цель исследования: оценить возможности хирургического лечения бесплодия до проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Дизайн: проспективное исследование (за 7 лет).

Материалы и методы. Проведен анализ 27 000 операций, в том числе 17 000 гистероскопий, что составило 63%. В клинику около 50% пациенток направляют репродуктологи для хирургической подготовки к использованию вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Результаты. После хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия беременность наступила у 30% женщин, эндометриоза — у 16,9%, миомы матки в сочетании с бесплодием — у 70%, после шеечной беременности забеременели 30% пациенток.

Заключение. Эффективность хирургического лечения бесплодия разных форм составила от 16,9% до 70%. Хирургия и ВРТ являются дополняющими друг друга методами и должны использоваться в комбинации для улучшения результатов лечения бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, лапароскопия, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кудайбергенов Т.К., Джакупов Д.В., Султанова Ж.У. Опыт применения хирургического лечения бесплодия до подготовки к экстракорпоральному оплодотворению // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 36–38. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-36-38



Surgical Treatment of Infertility before Preparation for In Vitro Fertilization

T.K. Kudaibergenov, D.V. Dzhakupov, Zh.U. Sultanova

Institute for Reproductive Medicine; 99/40 Tole Bi St., Almaty, Republic of Kazakhstan 050012

Study Objective: To assess the potential of surgical treatment of infertility before in vitro fertilization (IVF).

Study Design: This was a seven-year prospective study.

Materials and Methods: A total of 27,000 operations were analyzed, including 17,000 hysteroscopies (63%). In general, about 50% of patients referred to a hospital are sent there by reproductive medicine specialists to undergo surgery as part of preparation for procedures using assisted reproductive technologies (ART).

Study Results: Pregnancy occurred after surgery in 30% of the women treated for infertility caused by tubal/peritoneal factors, 16.9% of those treated for endometriosis, 70% of those treated for uterine leiomyoma and infertility, and 30% of those treated for cervical pregnancy.

Conclusion: The efficacy of surgical treatment for various types of infertility ranged from 16.9% to 70%. Surgical treatment and ART are complementary methods and should be used together to improve outcomes in infertile patients.

Keywords: infertility, laparoscopy, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Kudaibergenov T.K., Dzhakupov D.V., Sultanova Zh.U. Surgical Treatment of Infertility before Preparation for In Vitro Fertilization. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 36–38. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-36-38

Проблема бесплодия всегда остается актуальной. По исходным оценкам ВОЗ, бесплодны 5% популяции — по анатомическим, генетическим, эндокринным и иммунологическим причинам. В мире около 48,5 млн бесплодных пар, из них 19,2 млн с первичным бесплодием. Статистика показывает, что более 15% супружеских пар страдают от данного диагноза, 35% из них за счет мужского фактора, 40% — из-за женского бесплодия и 25% имеют комбинированный тип бесплодия (сочетание мужского

и женского). При этом значимый рост распространенности бесплодия в мире не выявлен.

В Казахстане ежегодно 15% пар оказываются бесплодными (ВОЗ такой уровень считает государственной проблемой, потому что он влияет на демографические показатели). Из них примерно 8000 пар может помочь только ЭКО. За годы независимости в Казахстане после ЭКО родились около 14 000 детей. Из данного числа 1532 (11,0%) ребенка появились на свет после 4783 циклов ЭКО, проведенных

Джакупов Данияр Валиханович — к. м. н., главный врач ТОО «Институт репродуктивной медицины». 050012, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, д. 99/40. E-mail: ddvdoc@gmail.ru

Кудайбергенов Талгат Капаевич — д. м. н., профессор, директор по науке ТОО «Институт репродуктивной медицины». 050012, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, д. 99/40. E-mail: kudaibergenov.t@irm.kz

Султанова Жанат Умирзаковна — д. м. н., заместитель директора по клинической работе ТОО «Институт репродуктивной медицины». 050012, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би, д. 99/40. E-mail: sultanova.zh@irm.kz

в рамках государственного обеспечения бесплатной медицинской помощью [1–3].

Институт репродуктивной медицины (ИРМ) (г. Алматы), являющийся базой Казахского медицинского университета непрерывного образования, представляет собой учреждение, где консолидируются все службы, работа которых направлена на сохранение репродуктивного здоровья супружеских пар с использованием современных высокотехнологичных методик. Для того чтобы достичь желаемого результата ЭКО, необходима тщательная подготовка, иногда с применением мини-инвазивных хирургических методов, таких как лапароскопия и гистероскопия, иногда используется и лапаротомический доступ.

Цель исследования — оценить возможности хирургического лечения бесплодия до проведения ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 27 000 операций, в том числе 17 000 гистероскопий, что составило 63%. Операции проведены с 2011 по 2018 г. в гинекологическом отделении ИРМ. В нашу клинику около 50% пациенток направляют репродуктологи для хирургической подготовки к применению ВРТ.

В клинике проведены клинико-анамнестические исследования, использованы эндоскопические, цитологические, патоморфологические, статистические методы.

Большинство ($n = 24\,570$, 91%) пациенток стационара находились в репродуктивном возрасте, остальные 2430 (9%) — женщины пременопаузального, менопаузального возраста, девочки. Из участниц репродуктивного возраста 14 250 (58%) — пациентки с бесплодием различного генеза.

Задачи гинекологической хирургии при лечении бесплодия: 1) восстановление естественной фертильности для достижения спонтанной беременности; 2) повышение эффективности терапии бесплодия различных форм с использованием ЭКО.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре причин женского бесплодия, требующего хирургического вмешательства, 32% ($n = 4560$) составлял трубный фактор. Анализ данных показал, что хирургия является эффективным методом лечения пациенток с трубным бесплодием, который помог достичь беременности естественным путем в 1368 (30%) случаях. Для устранения трубно-перитонеального фактора бесплодия проведены эндоскопические реконструктивно-пластические операции (сальпингоовариолизис, фимбриопластика, стоматоластика). Лапароскопия у женщин с бесплодием неустановленного происхождения позволила определить трубно-перитонеальный фактор (спаечный процесс, гидросальпинкс) или эндометриоз. При выполнении операций по трубному фактору при несостоятельности маточных труб у 456 больных произведена тубэктомия. При неэффективности хирургического лечения пациенток ($n = 3192$) направляли к репродуктологам для проведения ЭКО.

Реже выявляли миому матки. Миома матки — наиболее часто встречающаяся опухоль у женщин репродуктивного возраста. В общей популяции среди женщин репродуктивного возраста встречается у 50–70%, в возрасте старше 35 лет — в каждом четвертом случае, среди женщин старше 50 лет — у 70% [4]. В нашем исследовании у 8621 (60,5%) больной наблюдалось сочетание трубно-перитонеального бесплодия с миомой матки и эндокринными факторами ($n = 2565$, 18%), с эндометриозом различных локализаций

и форм ($n = 4560$, 32%), с образованиями в яичниках ($n = 855$, 6%); эндокринные формы были у 641 (4,5%) больной.

Для повышения эффективности программы ВРТ и вероятности вынашивания беременности у 100% женщин с бесплодием и миомой матки операции проводились в объеме миомэктомии. При эндометриозе, кистах яичников в 100% случаев осуществлялись органосохраняющие операции. Перед ЭКО рекомендуют удаление образований яичников, матки. При больших размерах миомы в некоторых случаях использовали лапаротомные доступы (у 17 (1,1%) пациенток за последние 2 года).

Размеры матки доходили до 30 недель беременности, максимальное количество удаленных узлов — 95. У 100% больных удалось выполнить органосохраняющие операции, однако в каждом втором случае они сопровождались кровотечением, что требовало восполнения объема циркулирующей крови переливанием компонентов крови, эритроцитарной массы. Такие операции возможны при подготовке опытного медицинского персонала, готовности к оказанию необходимой медицинской помощи.

Эффективность хирургического лечения бесплодия в сочетании с миомой матки составила около 70% (1086 женщин), при его неэффективности производили ЭКО.

В последнее время ежегодно увеличивается доля оперативных вмешательств с удалением очагов эндометриоза. Таких пациенток было 386 (почти 14% от общего числа больных с эндометриозом). Эндометриоз относится к группе опухолевидных процессов дисгормональной природы, способных к малигнизации. Он характеризуется имплантацией слизистой матки (желез и стромы) вне ее полости и встречается у 10–15% женщин репродуктивного возраста в общей популяции, у 70% женщин с хронической тазовой болью, бесплодием. Многочисленные исследования доказывают наличие рака яичников у 5–10% пациенток с эндометриозом, его регистрируют у 4–29% больных раком яичников [5–7].

Одним из наиболее тяжелых и агрессивных проявлений эндометриоза является глубокий инфильтративный эндометриоз, при котором отмечается инвазия эндометриоидных имплантатов более 5 мм в пораженную ткань. Эндометриоз в 5–40% поражает кишечник, крестцово-маточные связки, ректовагинальную перегородку и мочевые пути.

Задачи лечения эндометриоза:

- удаление очага эндометриоза;
- уменьшение интенсивности боли;
- лечение бесплодия;
- предотвращение прогрессирования заболевания;
- профилактика рецидивов.

Наличие у пациентки эндометриоза снижает не только частоту успешной имплантации, но и качество получаемых яйцеклеток из-за негативного влияния на них веществ, вырабатываемых эндометриомами. Эндометриоз сам по себе часто становится причиной бесплодия, поэтому особенно важно выполнить диагностическую, а иногда и лечебную лапароскопию перед проведением ЭКО, так как это повышает шансы наступления беременности в естественном цикле.

Непременным условием эффективности хирургического лечения эндометриоза, миомы матки является применение гормонотерапии после операции в течение не менее 2–3 месяцев во избежание рецидивов, поскольку гарантии полного удаления очагов эндометриоза быть не может.

Правильное выполнение операций, послеоперационная гормональная терапия позволили 100% женщин избавиться

от болей, 466 (16,9%) смогли осуществить репродуктивную функцию [8]. Хирургический метод эффективен в большинстве случаев (пациентка должна быть прооперирована однократно и в оптимальном объеме, предпочтительный доступ — лапароскопический, операцию желателно выполнять в лютеиновую фазу). Хирургическое лечение имеет ограничения: риск снижения овариального резерва и высокая частота рецидивов. При глубоком инфильтративном эндометриозе выполняли резекцию яичников с вылушиванием капсулы кисты, освобождение от спаек маточных труб, яичников, матки, иссечение эндометриоидных инфильтратов с кишечника, мочевого пузыря, мочеточников. Это одни из сложнейших операций в гинекологии.

В клинике также проводились операции по поводу внематочных форм беременности (n = 778): тубэктомия (n = 552, 71%); туботомия, эвакуация плодного яйца (n = 163, 21%); выдавливание плодного яйца (n = 50, 6,5%). У 13 (1,5%) пациенток была выявлена шеечная форма беременности. В ИРМ разработана и внедрена методика органосохраняющей операции при шеечной форме внематочной беременности. При лечении шеечной беременности нередко происходит потеря репродуктивной функции ввиду развития

массивного кровотечения (14–50%), что может привести к неблагоприятному исходу. Риск внематочной беременности повышается с возрастом, он наиболее высок у женщин 35–44 лет. ОР летального исхода при внематочной беременности примерно в 10 раз выше, чем при родах, и в 50 раз выше, чем при искусственном аборте [9, 10].

Органосохраняющие операции в нашей клинике при шеечной беременности включают 2 этапа: 1) перевязку маточных артерий лапароскопическим доступом; 2) цервикогистерорезектоскопию. Отдаленные результаты показали, что у 30% женщин беременность наступила самостоятельно, у 20% проводилась программа ВРТ, 50% не планировали беременность [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Институте репродуктивной медицины применяются все методы подготовки к ВРТ. Эффективность хирургического лечения бесплодия разных форм составила от 16,9% до 70%. При неэффективности пациенткам рекомендуется ЭКО. Хирургия и ВРТ являются дополняющими друг друга методами и должны использоваться в комбинации для улучшения результатов лечения бесплодия.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Локшин В.Н., Джусубалиева Т.М. Клиническая практика в репродуктивной медицине. Алматы: MedMedia Kazakhstan; 2015. 464 с. [Lokshin V.N., Dzhusubaliyeva T.M. Klinicheskaya praktika v reproduktivnoy meditsine. Almaty: MedMedia Kazakhstan; 2015. 464 s. (in Russian)]
2. Кудайбергенов Т.К. Хирургическое лечение и реабилитация у больных с бесплодием. Алматы; 2004. 226 с. [Kudaybergenov T.K. Khirurgicheskoye lecheniye i rehabilitatsiya u bol'nykh s besplodiym. Almaty; 2004. 226 s. (in Russian)]
3. Султанова Ж.У., Джакупов Д.В., Шардарбекова Д.Д. Хирургические аспекты в подготовке к вспомогательным репродуктивным технологиям. Акушерство, гинекология и перинатология. 2018; 1–2: 196–8. [Sultanova Zh.U., Dzhakupov D.V., Shardarbekova D.D. Khirurgicheskiye aspekty v podgotovke k vspomogatel'nyim reproduktivnym tekhnologiyam. Akusherstvo, ginekologiya i perinatologiya. 2018; 1–2: 196–8. (in Russian)]
4. Назаренко Т.А. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 176 с. [Nazarenko T.A. EKO pri ginekologicheskikh i endokrinnykh zabolevaniyakh. M.: GEOTAR-Media; 2016. 176 s. (in Russian)]
5. Джакупов Д.В., Кудайбергенов Т.К., Кукубасов Е.К. Эндометриоз и карцинома яичников. Клинический случай. Репродуктивная медицина. 2018; 1(34): 30–4. [Dzhakupov D.V., Kudaybergenov T.K., Kukubasov Ye.K. Endometrioz i kartsinoma yaichnikov. Klinicheskij sluchay. Reproduktivnaya meditsina. 2018; 1(34): 30–4. (in Russian)]
6. Matsumoto T., Yamazaki M., Takahashi H., Kajita S., Suzuki E., Tsuruta T. et al. Distinct β -catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell

carcinomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 2015; 144(3): 452–63. DOI: 10.1309/AJCPZ5T2POOFMQVN

7. Brilhante A.V., Augusto K.L., Portela M.C., Sucupira L.C., Oliveira L.A., Pouchaim A.J. et al. Endometriosis and ovarian cancer: an integrative review (endometriosis and ovarian cancer). *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017; 18(1): 11–16. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.1.11
8. Джакупов Д.В., Шардарбекова Д.Д., Барманашева З.Е., Карабеков Н.Б., Коржумбаев Б.А., Кусаинова Ф.А. и др. Хирургическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза. Репродуктивная медицина. 2018; 1(34): 34–8. [Dzhakupov D.V., Shardarbekova D.D., Barmanasheva Z.Ye., Karabekov N.B., Korzhumbaev B.A., Kusainova F.A. i dr. Khirurgicheskoye lecheniye glubokogo infil'trativnogo endometrioz. Reproduktivnaya meditsina. 2018; 1(34): 34–8. (in Russian)]
9. Мамедалиева Н.М. Практическое руководство по оказанию неотложной помощи в акушерстве и гинекологии. Алматы; 2006. 176 с. [Mamedaliyeva N.M. Prakticheskoye rukovodstvo po okazaniyu neotlozhnoy pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Almaty; 2006. 176 s. (in Russian)]
10. Кудайбергенов Т.К. Руководство по оказанию неотложной помощи в перинатологии. Алматы; 2010. 233 с. [Kudaybergenov T.K. rukovodstvo po okazaniyu neotlozhnoy pomoshchi v perinatologii. Almaty; 2010. 233 s. (in Russian)]
11. Джакупов Д.В., Шардарбекова Д.Д., Кудайбергенов Т.К. Новые подходы в лечении шеечной беременности. Методические рекомендации. Алматы; 2017. 15 с. [Dzhakupov D.V., Shardarbekova D.D., Kudaybergenov T.K. Novyye podkhody v lechenii sheychnoy beremennosti. Metodicheskkiye rekomendatsii. Almaty; 2017. 15 s. (in Russian)]



Бактериальный вагиноз

24 октября 2018 г. состоялся междисциплинарный телемост Межрегионального общества теледерматологии, посвященный проблеме бактериального вагиноза. С докладом на эту тему выступил профессор А.Л. Тихомиров.



Тихомиров Александр Леонидович — профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, д. м. н., профессор.

Бактериальный вагиноз (БВ) является полимикробным заболеванием, при котором происходит замещение нормальной вагинальной микрофлоры (протективных лактобацилл) микроаэрофильными (*Gardnerella vaginalis*) и облигатно-анаэробными (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp., *Atopobium vaginae* и др.) микроорганизмами [1]. Существует общепринятое мнение, что при БВ отсутствует воспалительная лейкоцитарная реакция.

По данным мировой статистики, БВ занимает одно из первых мест среди заболеваний влагалища. Распространенность его в популяции колеблется от 12% до 80% и зависит от контингента обследованных женщин [1]. БВ выявляется у 80–87% женщин с патологическими вагинальными выделениями, у 37–40% беременных, у 25% девочек-подростков. Но определить истинную частоту встречаемости БВ не представляется возможным в связи с тем, что примерно у 50% женщин это состояние протекает бессимптомно. В то же время в амбулаторной гинекологической практике БВ обнаруживают у 15–19% пациенток, среди беременных — у 10–40%, у 24–40% женщин с ИППП и у 35% с ВЗОМТ.

БВ не является ИППП и не представляет опасности для жизни, однако становится фактором риска осложнений беременности, а также причиной развития ВЗОМТ [2].

Важными компонентами влагалищной индигенной (резидентной, облигатной, преобладающей в биотопе) микрофлоры являются лактобациллы, бифидобактерии и пропионовоксильные бактерии, которых в этом биотопе должно быть не менее 95%, для того чтобы защита влагалища была эффективной. Эволюция влагалищного биотопа обусловила выработку адаптационных механизмов, позволяющих этим индигенным микроорганизмам активно развиваться во влагалищной среде, адгезировать на эпителии, образуя с ним прочные симбиотические связи, и успешно конкурировать с факультативной и транзитной условно-патогенной и патогенной микрофлорой.

Первое место среди индигенной флоры занимают лактобациллы. Наиболее часто выделяют *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*. Доминирующим видом является *L. crispatus* — они обнаруживаются у 72% женщин с нормоценозом. Лактобациллы способны:

- активно размножаться во влагалищной среде;
- адгезировать на поверхности эпителиоцитов, не оставляя места инфекционным агентам;

- ферментировать гликоген с накоплением органических кислот;
- синтезировать перекись водорода, а это практически единственный бактерицидный фактор, который может вырабатываться в организме человека;
- продуцировать лизоцим, бактериоцины;
- стимулировать местный иммунитет.

Лактобациллы наиболее приспособлены к колонизации влагалища и защите его от заселения условно-патогенными и патогенными микроорганизмами [3].

Бифидобактерии — второй основной компонент индигенной флоры. Наиболее часто встречаются пять видов: *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*. Они способны сбраживать гликоген с образованием органических кислот, таким образом создавая для себя оптимальную среду pH; адгезировать на поверхности эпителия, синтезировать антимикробные метаболиты, стимулировать местный иммунитет. Эффективно подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл и других условно-патогенных микроорганизмов. У здоровых небеременных женщин бифидобактерии содержатся в меньших концентрациях, чем лактобациллы (до 10⁷ КОЕ/мл). Во время беременности (особенно в предродовой период) титр их резко возрастает, что является мощным фактором защиты организма новорожденного от колонизации патогенными микроорганизмами при прохождении через родовые пути [4].

Третий вид индигенной флоры — пропионовоксильные бактерии. Это грамположительные аспорогенные полиморфные мелкие палочки, которые прекрасно конкурируют за питательные вещества с анаэробами. Они отличаются строгим анаэробизмом, активно сбраживают гликоген с образованием пропионовой и уксусной кислот, подавляют рост условно-патогенных бактерий. Обладают антиоксидантными, антимуtagenными, антиканцерогенными и иммуностимулирующими свойствами.

В целом, нормоценоз во влагалище характеризуется динамическим взаимоотношением между *Lactobacillus acidophilus* (производит перекись водорода, которая оказывает токсическое воздействие на патогенные микроорганизмы и поддерживает pH влагалища) и другой эндогенной флорой. Он зависит от уровней эстрогенов в плазме крови; количества гликогена в эпителии, т. к. из него продуцируется кислая среда; pH; продуктов метаболизма эндогенной флоры и патогенных микроорганизмов.

Подводя итог, можно сказать, что определяющими являются два основных фактора защиты — кислая среда (рН влагалища в пределах от 3,8 до 4,5) и колонизационная резистентность.

Нормальная микрофлора поддерживает среднекислую среду (рН < 4,5) и наиболее активно размножается в диапазоне рН = 4,0–5,0. У патогенной флоры оптимум рН смещен в сторону ощелачивания (6,0–8,0), быстрая гибель происходит при рН = 4,0–5,0. Следовательно, рН — важнейший фактор выживания вагинальной флоры, и регуляция вагинального рН — патогенетическое обеспечение лечения дисбиозов влагалища. В ряде случаев при БВ используется так называемая пребиотическая коррекция, в этом случае назначаемые препараты создают кислую рН-среду, обеспечивая оптимальные условия для поддержания защитной микрофлоры.

Под колонизационной резистентностью понимается совокупность механизмов, обеспечивающих способность микробиоты и макроорганизма, кооперативно взаимодействуя, защищать экосистему от патогенной микрофлоры. Микроорганизмы внутри сообществ соприкасаются друг с другом в разных плоскостях, имеют минимальную свободную поверхность для контакта с матриксом. Множество микроколоний и подобных им изолированных сообществ объединяются в общую структуру — биопленку [5].

Колонизационные свойства индигенной флоры зависят от ее адгезивных свойств. Прикрепляясь к поверхности эпителиоцитов, на слизистой оболочке влагалища формируется биопленка, состоящая из влагалищной слизи, колоний индигенной микрофлоры и ее метаболитов. Это один из самых мощных защитных факторов, так как предупреждает адгезию, чрезмерное развитие условно-патогенных микроорганизмов.

Причинами нарушения нормальной микрофлоры могут быть эндогенные и экзогенные факторы. К эндогенным факторам относят различные гормональные изменения при половом созревании, беременности, родах, абортax; нейроэндокринные заболевания, гипотиреоз, СД; нарушения в системе местного иммунитета.

Экзогенные факторы: использование тампонов, спермидов; частые чрезмерные влагалищные души и спринцевания; смена полового партнера; применение влагалищных таблеток широкого спектра действия; терапия антибиотиками, цитостатическими, глюкокортикоидными, противовирусными препаратами.

Выделяют пять основных нозологических форм патологических вагинальных выделений: БВ, аэробный вагинит (АВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК), трихомоназный вагинит (ТВ) и смешанные вагиниты [6].

Под БВ понимают дисбиотическое состояние флоры влагалища, вызванное резким увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов и резким снижением концентрации лактобактерий, преимущественно продуцирующих перекись водорода. Оно затрагивает все сферы деятельности женщины, снижает качество ее жизни.

Наиболее частые осложнения БВ [7]:

- развитие хориоамнионита;
- преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод (возрастает в 2,6–3,8 раза);
- эндометрит;
- послеродовой сепсис;
- перекультит после гистерэктомии;
- персистенция скрыто протекающей вирусной инфекции;

- создание условий для колонизации мочеполовых органов возбудителями ИППП;
- трубное бесплодие (32%), ВЗОМТ (35%).

БВ может стать кофактором развития папилломавирусной инфекции.

О взаимосвязи БВ и ВЗОМТ свидетельствуют данные проведенного в 13 клинических центрах на территории США исследования PEACH среди 808 пациенток, оперированных по поводу тяжелых ВЗОМТ. При изучении материала яичников только в 40% случаев были обнаружены *Neisseria gonorrhoeae* или *Chlamydia trachomatis*, в то время как микробная флора, ассоциированная с БВ, — в 59% случаев, *Prevotella* и *Bacteroides* spp. — в 21,9%, а грамположительные анаэробы — в 16% [7].

Дальнейшие исследования показали, что, принимая во внимание сходный профиль экспрессии генов цитокинов при БВ и вагините, традиционное представление о БВ как о невоспалительном заболевании является не совсем верным. Вагинит и БВ сопровождаются значимым увеличением уровня экспрессии мРНК генов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и снижением содержания ИЛ-12 α и ИЛ-18 по сравнению с контрольной группой. Вагинит также значимо повышает уровень экспрессии мРНК генов ИЛ-1 β , ФНО, ИФН- γ , CD45.

При БВ значительно снижается количество лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, преобладает полимикробная, в основном анаэробная, микрофлора (табл. 1). Первичные возбудители БВ — анаэробные бактерии: *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp., *Atopobium vaginae*.

В настоящее время прогрессивные исследователи выделяют 2 группы маркеров БВ [8–10]. К низкоспецифичным (определяемым и у здоровых женщин, и у больных БВ) относят *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp., к высокоспецифичным (определяемым только у женщин с БВ) — *A. vaginae*, вагиноз-ассоциированные бактерии *Clostridium phylum*, *Mucinase*, *Sialidase*.

Патогенез. Во влагалище уменьшается количество лактобацилл, продуцирующих перекись водорода, при этом происходит повышение рН влагалища (рН \geq 4,5), рост анаэробных бактерий и выделение аминов (запах гниющей рыбы).

Таблица 1

Экосистема влагалища в норме и при бактериальном вагинозе [11, 12]

Норма	Бактериальный вагиноз
<i>Lactobacilli</i> преобладают	Уменьшение содержания <i>Lactobacilli</i>
Содержание <i>Lactobacilli</i> в вагинальном секрете — менее 10 ⁷ бакт.тел/г	Содержание микроорганизмов — 10 ⁹ бакт.тел/г
Соотношение анаэробов и аэробов 2 : 1 – 5 : 1	Соотношение анаэробов к аэробам 100 : 1 – 1000 : 1
<i>Gardnerella vaginalis</i> присутствует в 5–60%	<i>Gardnerella vaginalis</i> присутствует почти всегда
<i>Mobiluncus</i> присутствует менее чем в 5% случаев	<i>Mobiluncus</i> присутствует в 50–70% случаев
<i>Mycoplasma hominis</i> присутствует в 15–30% случаев	<i>Mycoplasma hominis</i> присутствует в 60–75% случаев

Формируются так называемые «ключевые клетки» (glue cells) — эпителиальные клетки влагалища, плотно покрытые грамвариабельными палочками (у 70–80% женщин с БВ).

Клиническая картина. У 50% пациенток заболевание протекает бессимптомно при наличии его лабораторных признаков. Пациентки с БВ предъявляют жалобы на обильные выделения белого или серого цвета, часто с неприятным запахом (гниющей рыбы), особенно после незащищенного полового акта или во время менструации. Семенная жидкость имеет pH = 7,0, поэтому после эякуляции возрастает pH влагалища, амины переходят в свободное состояние, а являясь летучими, обуславливают этот запах. Его усиление в связи с половым актом — патогномичный признак БВ.

Выделения при прогрессировании процесса пенятся, становятся желтовато-зелеными, густыми, слегка тягучими, липкими; 25–30% женщин ощущают жжение и зуд. Возникают диспареуния, дизурия [13]. Длительность существования этих симптомов может исчисляться годами.

Диагностика. Диагноз БВ ставят на основе «золотого диагностического стандарта» — клинико-лабораторных критериев, предложенных R. Amsel [5]:

- гомогенные выделения из влагалища;
- pH вагинального отделяемого > 4,5;
- положительный результат аминотеста;
- наличие «ключевых клеток» в мазках отделяемого из влагалища, окрашенных по Граму, или в нативном препарате.

Диагноз считается подтвержденным при наличии любых 3 критериев из 4 предложенных.

Кроме скрининг-тестов, для диагностики БВ используют микроскопию вагинального мазка, окрашенного по Граму. Чувствительность и специфичность метода близки к 100%. Дополнительными признаками БВ, помимо «ключевых клеток», считают преобладание эпителиальных клеток над лейкоцитами и обнаружение при увеличении с иммерсией менее 5 лактобацилл в поле зрения.

Лечение. Требования к препарату выбора для лечения БВ — этиотропность, минимальный процент рецидивов, удобство форм и комплаентность пациенток, безопасность, оптимальные фармакоэкономические показатели. Препарат выбора должен не подавлять рост лактофлоры, а способствовать нормализации микробиоценоза. Необходимо отметить такие преимущества локальной терапии, как отсутствие системного действия, минимальный риск побочных реакций, простоту и удобство применения, отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата), возможность использования у женщин с экстрагенитальной патологией (особенно при локализованных формах инфекционного процесса: острых вульвитов, вагинитов, цервицитов или обострениях хронических процессов влагалища и шейки матки), быстрое попадание в очаг инфекции и быстрое воздействие.

В США (MMVR — STD treatment Guidelines), Европе (European STD Guidelines) и России в последнее время синхронизировались подходы к лечению БВ.

- клиндамицин крем 2% — 5 г в аппликаторе (разовая доза) интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 7 дней;
- метронидазол гель 0,75% — 5 г (разовая доза) интравагинально 1 раз в сутки (на ночь) в течение 5 дней;
- метронидазол в дозе 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Лечение направлено на восстановление нормальных физиологических условий влагалища. Предпочтение отдает метронидазолу, так как при интравагинальном использовании он не подавляет лактобактерии в организме женщины и способствует восстановлению биоценоза, в отличие от клиндамицина [14], который как антибиотик широкого спектра действия подавляет нормальную лактобациллярную микрофлору, в результате чего возникает так называемый эффект пинг-понга [15].

В 1 г вагинального геля Метрогил® содержится 10 мг действующего вещества — метронидазола. Это противомикробное и противопротозойное средство, производное 5-нитромидазола. Препарат активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *G. vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Lambliа* spp., облигатных анаэробов *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella*. Показаниями к применению являются БВ и урогенитальный трихомониаз.

Как в ходе терапии метронидазолом, так и в течение 24 часов после ее окончания необходимо избегать употребления алкоголя и содержащих его продуктов. При непереносимости перорального метронидазола его интравагинальное назначение также противопоказано.

Вагинальный гель Метрогил® сделан на водной основе и не влияет на латексную основу презервативов и диафрагм в отличие от изготовленного на масляной основе крема клиндамицина, способного повредить их структуру.

Метронидазол интравагинальный в терапевтической концентрации не подавляет рост колоний лактобактерий влагалища и обладает высокой проникающей способностью во влагалищную жидкость. Относительная биодоступность вагинального геля в 2 раза выше биодоступности однократной дозы (500 мг) влагалищных таблеток метронидазола. Он быстро (в течение 5 дней) устраняет клинические проявления и обеспечивает клиническую эффективность, достигающую 90%. Благодаря низкой концентрации в сыворотке крови снижается риск побочных эффектов. И наконец, что очень важно, кислая среда вагинального геля Метрогил® способствует скорейшей нормализации экосистемы влагалища. Данные, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о том, что патогенные бактерии размножаются при pH, превышающем 4,5 [16–26].

По данным A. Swidsinski и соавт. (2005), наличие биопленки при БВ может иметь решающее значение в патогенезе этого заболевания. Авторы продемонстрировали наличие бактериальной биопленки у 90% пациенток с БВ, тогда как только у 10% женщин эта пленка отсутствовала [27].

Когда бактерии переходят в режим роста в составе биопленки, происходят значительные изменения в экспрессии десятков бактериальных генов в соответствии со стадией развития колоний [28]. Сильнодействующие антибиотики не влияют на пленки *G. vaginalis*, которые способствуют выживанию большей части патогенной микрофлоры после окончания курса лечения антибиотиками [27, 29], что приводит к развитию хронических и рецидивирующих форм заболевания.

Первые бактерии биопленки синтезируют специальные белки адгезии для построения матрицы. При закреплении они испускают сигнальные молекулы, которые «рекрутируют» новые бактерии, кроме того, происходит стимуляция деления уже закрепленных в биопленке бактерий.

G. vaginalis играет в этом процессе одну из ключевых ролей, т. е. обнаружение в мазке бактериальных пленок *G. vaginalis* достоверно свидетельствует о БВ. *G. vaginalis* при их колони-

рН и выживание бактерий [16–26]

Бактерии	Описание	рН
<i>Патогенная и условно-патогенная микрофлора</i>		
<i>Peptostreptococcus</i>	При иммунном дефиците становятся патогенными, могут вызывать абсцессы печени и некроз мягких тканей	Оптимальный рН = 8–10
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Основной микроб у больных бактериальным вагинозом	Ингибируется при рН < 6,0, максимум адгезии на эпителии при рН = 5,4
<i>Clostridium sordellii</i>	Спорообразующий анаэробный грамположительный микроб, причина токсического шока после гинекологических вмешательств. Значительно увеличивает летальность пациенток	Споры <i>Clostridium sordellii</i> прорастают в узком диапазоне рН = 5,7–6,5
<i>Mobiluncus</i>	Грамположительная анаэробная бактерия, сопутствует <i>Gardnerella vaginalis</i>	Максимум адгезии на эпителии при рН = 5,4
<i>Enterobacteriaceae</i>	Основной микроорганизм кишечной флоры	рН > 6,5 поддерживает рост бактерий
<i>Mycoplasma hominis</i>	Может вызывать воспаление органов малого таза, повышение температуры после аборта	Оптимальный рН = 6,0–7,5
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Часть нормальной вагинальной флоры, при иммунодефиците ассоциирована с уретритами, бесплодием, невынашиванием, мертворождением, пневмонией и менингитом	Оптимальный рН = 5,0–6,0
<i>Нормальная микрофлора</i>		
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Ферментируют сахара в молочную кислоту, тем самым контролируя болезнетворные микробы и грибки. Спермициды и контрацептивы приводят к гибели <i>Lactobacillus acidophilus</i> , тем самым увеличивая риск инфекций	Оптимальный рН = 4,4
<i>Lactobacillus gasseri</i>	Ферментируют сахара в молочную кислоту	Оптимальный рН = 4,0–5,0

зации наиболее патогенны по сравнению с другими факультативно-патогенными микроорганизмами вследствие повышенной способности образовывать пленки [30].

Известен молекулярный механизм формирования бактериальных пленок при БВ. *G. vaginalis* выбрасывают сигнальные молекулы N-ацилгомосерин лактонов, которые привлекают другие микроорганизмы к построению биопленок. Аутоиндуктор 2 специфически связывается с транспортным белком типа Lsr. Белок Luxs осуществляет синтез молекул кворумной сигнализации, но есть одна особенность: оптимум рН фермента Luxs из *G. vaginalis*, как представляется, лежит в нейтральной или слабощелочной области. У бакте-

рии *G. vaginalis* отсутствует ген *ArsR*, отвечающий за приспособляемость к кислой среде, поэтому она не способна в этой среде существовать. *G. vaginalis* имеет сниженную адаптивную способность по отношению к более высокой кислотности среды [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вагинальный гель Метрогил® способствует эрадикации болезнетворных планктонных микроорганизмов, не оказывает системного действия, а аппликатор обеспечивает быстрое его попадание в очаг инфекции. Применение Метрогила сопровождается минимальным количеством побочных реакций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.; 2016: 645–54. [Rossiiskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015. Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem. M.; 2016: 645–54. (in Russian)]
2. Решетько О.В., Луцевич К.А. Бактериальный вагиноз при беременности: современное состояние проблемы и значение фармакотерапии. Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2007; 9(4): 337–50. [Reshet'ko O.V., Lutsevich K.A. Bakterial'nyi vaginoz pri beremennosti: sovremennoe sostoyanie problemy i znachenie farmakoterapii. Klin. mikrobiol. antimir. khimioter. 2007; 9(4): 337–50. (in Russian)]
3. Неронова Н.А., Симонова Е.В., Жигалова Е.А., Бардаева Ю.М. Состояние микрофлоры урогенитального тракта у половых партнеров при хроническом мочеполювом трихомониазе (обзор литературы). Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2012; 3(85 ч.1): 135–40. [Neronova N.A., Simonova E.V., Zhigalova E.A., Bardeeva Yu.M. Sostoyanie mikroflory urogenital'nogo trakta u polovykh partnerov pri khronicheskom mochepolovom trikhomonioze (obzor literatury). Byull. VSNtS SO RAMN. 2012; 3(85 ch.1): 135–40. (in Russian)]
4. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Сарсания С.И., Тускаев К.С. Пребиотическая коррекция при бактериальном вагинозе. Мед. совет. 2017; 2: 66–8. [Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V., Sarsaniya S.I., Tuskaev K.S. Prebioticheskaya korrektsiya pri bakterial'nom vaginoze. Med. sovet. 2017; 2: 66–8. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-66-68
5. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A., Chen K.C., Eschenbach D., Holmes K.K. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am. J. Med. 1983; 74(1): 14–22.
6. Sherrard J., Donders G., White D., Skov Jensen J. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. Int J. STD AIDS. 2011; 22(8): 421–9. DOI: 10.1258/ijsa.2011.011012
7. Шаталова А.Ю. Лечение вульвовагинитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Современные представления и оценка эффективности. Вестн. дерматовенероло-

- зуи. 2011; 4: 46–52. [Shatalova A.Yu. Lechenie vul'vovaginitov, vyzvannykh uslovno-patogennymi mikroorganizmami. Sovremennyye predstavleniya i otsenka effektivnosti. Vestn. dermatovenerologii. 2011; 4: 46–52. (in Russian)]
8. Плахова К.И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК человека (клинико-лабораторное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. 122 с. [Plakhova K.I. Osobennosti terapii bakterial'nogo vaginoza, assotsiirovannogo s *Atopobium vaginae*, i kharakteristika vydelenii iz vlagalishcha s ispol'zovaniem DNK cheloveka (kliniko-laboratornoe issledovanie): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2007. 122 s. (in Russian)]
 9. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(18): 1899–911. DOI: 10.1056/NEJMoa043802
 10. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Thomas K.K., Oakley B.V., Marrazzo J.M. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(10): 3270–6. DOI: 10.1128/JCM.01272-07
 11. Кравченко Е.Н., Охлопков В.А., Набока М.В., Куikliна Л.В. Вагинальные инфекции у беременных: возможности коррекции вагинальным гелем. *Доктор.Ру.* 2017; 7(136): 15–20. [Kravchenko E.N., Okhlopkov V.A., Naboka M.V., Kuklina L.V. Vaginal'nye infektsii u beremennykh: vozmozhnosti korrektsii vaginal'nym gelem. *Doktor.Ru.* 2017; 7(136): 15–20. (in Russian)]
 12. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения. *Мед. совет.* 2014; 17: 128–32. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Bakterial'nyi vaginoz. Novye predstavleniya o mikrobnom biosotsiume i vozmozhnosti lecheniya. *Med. sovet.* 2014; 17: 128–32. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133
 13. Мальцева Л.И. Бактериальный вагиноз: наш опыт лечения препаратом «Гиналгин». *Практ. мед.* 2010; 4(43): 95–7. [Mal'tseva L.I. Bakterial'nyi vaginoz: nash opyt lecheniya preparatom "Ginalgin". *Prakt. med.* 2010; 4(43): 95–7. (in Russian)]
 14. Буданов П.В., Мусаев З.М., Асланов А.Г. Современные принципы терапии бактериального вагиноза. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012; 11(2): 58–62. [Budanov P.V., Musaev Z.M., Aslanov A.G. Sovremennyye printsipy terapii bakterial'nogo vaginoza. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2012; 11(2): 58–62. (in Russian)]
 15. Савичева А.М., Шипицына Е.В., Спасибова Е.В. In vitro чувствительность микроорганизмов влагалища к комбинированному интравагинальному антимикробному препарату Метрогил Плюс. URL: <http://xn--c1adkmbnnp.xn--p1ai/article8.html> (дата обращения — 15.01.2019). [Savicheva A.M., Shipitsyna E.V., Spasibova E.V. In vitro chuvstvitel'nost' mikroorganizmov vlagalishcha k kombinirovannomu intravaginal'nomu antimikrobnomu preparatu Metrogil Plyus. URL: <http://xn--c1adkmbnnp.xn--p1ai/article8.html> (data obrashcheniya — 15.01.2019). (in Russian)]
 16. Loh J.T., Gupta S.S., Friedman D.B., Krezel A.M., Cover T.L. Analysis of protein expression regulated by the *Helicobacter pylori* ArsRS two-component signal transduction system. *J. Bacteriol.* 2010; 192(8): 2034–43. DOI: 10.1128/JB.01703-08
 17. Liu H., Liu X., Zhang J., Chen J. Acetate accumulation and shift of bacterial community during anaerobic sewage sludge fermentation by pH adjustment. *Wei Sheng Wu Xue Bao.* 2009; 49(12): 1643–9.
 18. Klebanoff S.J., Hillier S.L., Eschenbach D.A., Waltersdorff A.M. Control of the microbial flora of the vagina by H2O2-generating lactobacilli. *J. Infect. Dis.* 1991; 164(1): 94–100.
 19. Catalanotti P., Rossano F., de Paolis P., Baroni A., Buttini G., Tufano M.A. Effects of Cetyltrimethylammonium naproxenate on the adherence of *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisii*, and *Lactobacillus acidophilus* to vaginal epithelial cells. *Sex Transm. Dis.* 1994; 21(6): 338–44.
 20. Ramirez N., Abel-Santos E. Requirements for germination of *Clostridium sordellii* spores in vitro. *J. Bacteriol.* 2010; 192(2): 418–25. DOI: 10.1128/JB.01226-09
 21. Peeters M., Piot P. Adhesion of *Gardnerella vaginalis* to vaginal epithelial cells: variables affecting adhesion and inhibition by metronidazole. *Genitourin. Med.* 1985; 61(6): 391–5.
 22. Stamey T.A., Kaufman M.F. Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. II. A comparison of growth in normal vaginal fluid of common versus uncommon serogroups of *Escherichia coli*. *J. Urol.* 1975; 114(2): 264–7.
 23. Hanna N.F., Taylor-Robinson D., Kalodiki-Karamanoli M., Harris J.R., McFadyen I.R. The relation between vaginal pH and the microbiological status in vaginitis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1985; 92(12): 1267–71.
 24. Masover G.K., Sawyer J.E., Hayflick L. Urea-hydrolyzing activity of a T-strain mycoplasma: *Ureaplasma urealyticum*. *J. Bacteriol.* 1976; 125(2): 581–7.
 25. Forsum U., Holst E., Larsson P.G., Vasquez A., Jakobsson T., Mattsby-Baltzer I. Bacterial vaginosis — a microbiological and immunological enigma. *APMIS.* 2005; 113(2): 81–90. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2005.apm1130201.x
 26. Tanaka Y., Naganawa M., Sakai M., Saito S. Fundamental study of a newly developed medium on detection of *Lactobacillus*. *Rinsho Biseibutshu Jinsoku Shindan Kenkyukai Shi.* 2006; 17(1): 23–32.
 27. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Dörffel Y., Scholze J. et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(1): 97.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.039
 28. An D., Parsek M.R. The promise and peril of transcriptional profiling in biofilm communities. *Curr. Opin. Microbiol.* 2007; 10(3): 292–6. DOI: 10.1016/j.mib.2007.05.011
 29. Patterson J.L., Girerd P.H., Karjane N.W., Jefferson K.K. Effect of biofilm phenotype on resistance of *Gardnerella vaginalis* to hydrogen peroxide and lactic acid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(2): 170.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.02.027
 30. Verstaelen H. Cutting edge: the vaginal microflora and bacterial vaginosis. *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 2008; 70(3): 147–74. ■



Хирургическое лечение болезни Грейвса: консенсус эндокринолога и хирурга

Н.А. Петунина¹, Л.В. Трухина¹, Н.С. Мартиросян¹, М.О. Рогова¹, Ф.А. Уцьева¹, Г.Н. Иванова², Н.В. Бревнова²

¹ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»

Цель статьи: представить клинический случай манифестации и ухудшения течения эндокринной офтальмопатии (ЭОП) и претибиальной микседемы после нерадикального хирургического лечения болезни Грейвса.

Основные положения. Несмотря на то что общепризнанными при выборе объема радикального хирургического лечения болезни Грейвса являются предельно-субтотальная резекция щитовидной железы (ЩЖ) или тиреоидэктомия, и сегодня мы продолжаем лечить и наблюдать исходы нерадикальных резекций. Рецидив тиреотоксикоза после операции особенно нежелателен, т. к. повторная операция технически сложнее из-за развивающегося спаечного процесса и сопряжена с повышенным риском хирургических осложнений. В данном клиническом случае у пациента с болезнью Грейвса была выполнена субтотальная резекция ЩЖ. После хирургического лечения у него ухудшилось течение ЭОП вплоть до угрозы потери зрения, развилась претибиальная микседема. С нашей точки зрения, оставшаяся ткань ЩЖ является субстратом для поддержания активного аутоиммунного процесса в ретробульбарной и претибиальной тканях.

Заключение. Объемом оперативного вмешательства при болезни Грейвса должны оставаться предельно-субтотальная резекция и тиреоидэктомия.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, эндокринная офтальмопатия, тиреоидэктомия, претибиальная микседема.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Рогова М.О., Уцьева Ф.А., Иванова Г.Н., Бревнова Н.В. Хирургическое лечение болезни Грейвса: консенсус эндокринолога и хирурга // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 46–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-46-48



Surgical Treatment of Graves' Disease: a Consensus among Endocrinologists and Surgeons

N.A. Petunina¹, L.V. Trukhina¹, N.S. Martirosyan¹, M.O. Rogova¹, F.A. Utsieva¹, G.N. Ivanova², N.V. Brevnova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health; 2/44 Salam Adil St., Moscow, Russian Federation 123423

² L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow City Department of Health; 2/44 Salam Adil St., Moscow, Russian Federation 123423

Objective of the Paper: To describe a clinical case of the manifestation and worsening of endocrine ophthalmopathy (EO) and pretibial myxedema after noncurative surgical treatment for Graves' disease.

Key Points: Although near-total and total thyroidectomy are the generally accepted curative surgical treatment techniques for Graves' disease, we still encounter outcomes of noncurative thyroidectomy and have to treat such patients. Postoperative recurrence of hyperthyroidism is especially undesirable, because repeat surgery is technically more challenging due to adhesions and is associated with increased risk of surgical complications.

This paper describes the clinical case of a patient with Graves' disease who underwent a subtotal thyroidectomy. After surgery his EO worsened, posing a threat of loss of vision, and he developed pretibial myxedema. We believe that residual thyroid tissue supports an active autoimmune process in retrobulbar and pretibial tissue.

Conclusion: Near-total and total thyroidectomy should remain the techniques of choice for patients with Graves' disease.

Keywords: Graves' disease, endocrine ophthalmopathy, thyroidectomy, pretibial myxedema.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S., Rogova M.O., Utsieva F.A., Ivanova G.N., Brevnova N.V. Surgical Treatment of Graves' Disease: a Consensus among Endocrinologists and Surgeons. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 46–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-46-48

Бревнова Наталья Владимировна — заведующая 2-м эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ». 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. E-mail: endo2endo@yandex.ru

Иванова Галина Николаевна — врач-эндокринолог ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ». 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. E-mail: endo2endo@yandex.ru

Мартиросян Нарине Степановна — к. м. н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. eLIBRARY.RU SPIN: 1893-8030. E-mail: narinagine@list.ru

Петунина Нина Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. eLIBRARY.RU SPIN: 9784-3616. E-mail: napetunina@mail.ru

Рогова Марина Олеговна — аспирант кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. E-mail: aniram12med@yandex.ru (Окончание на с. 47.)

Патология щитовидной железы (ЩЖ) занимает ведущее место по распространенности среди других эндокринных заболеваний. Среди патологий ЩЖ, сопровождающихся развитием синдрома тиреотоксикоза, на долю болезни Грейвса приходится до 80% наблюдений [1]. Болезнь Грейвса — органоспецифическое аутоиммунное заболевание ЩЖ, характеризующееся стойким патологическим повышением секреции тироксина и трийодтиронина под влиянием тиреоид-стимулирующих антител (АТ).

В 30–50% случаев при болезни Грейвса клинически манифестирует эндокринная офтальмопатия (ЭОП) [2]. Тесная взаимосвязь между болезнью Грейвса, ЭОП и тиреоидной дермопатией может свидетельствовать о том, что все эти заболевания являются следствием единого аутоиммунного процесса, но с различными проявлениями в ЩЖ, глазах и коже. Присутствие АТ к рецептору ТТГ (рТТГ) в сыворотке крови у большинства пациентов с болезнью Грейвса, тиреоидной дермопатией и ЭОП, повышенная экспрессия рТТГ в орбитальных тканях и в претибиальной клетчатке предполагает, что иммунореактивность против рТТГ лежит в основе всех этих состояний.

Диагноз тиреотоксикоза устанавливается на основании данных клинического, лабораторного и инструментального исследований. Основными жалобами пациента становятся нервозность, усталость, слабость, потливость, плохая переносимость тепла, тремор, сердцебиение, потеря веса, повышение аппетита. Клинические проявления тиреотоксикоза по большей части не зависят от причины, однако некоторые особенности, такие как возраст начала, длительность течения, размер ЩЖ и наличие/отсутствие узлов в ней, сочетание с ЭОП и претибиальной микседемой, позволяют предположить природу заболевания. При дифференциально-диагностическом поиске, помимо уже отмеченных особенностей, большое значение имеют УЗИ, сцинтиграфия ЩЖ и определение АТ к рТТГ.

На сегодняшний день доступны три метода лечения болезни Грейвса: консервативный, хирургический и терапия радиоактивным йодом. Консервативное лечение тиреостатическими препаратами (тиамазолом, пропилтиоурацилом) позволяет эффективно контролировать функцию ЩЖ и традиционно является терапией первого ряда в России. Основное ограничение консервативной терапии — высокий риск рецидива тиреотоксикоза после ее отмены. Консервативная терапия может использоваться как самостоятельный метод лечения и с целью подготовки к радиойодтерапии или оперативному вмешательству.

Хирургический метод и терапию радиоактивным йодом относят к радикальным вариантам лечения, поскольку они направлены на полное удаление или разрушение ткани ЩЖ. В РФ в предшествующие годы сложилась практика преимущественного выбора именно оперативного вмешательства в качестве радикального метода лечения болезни Грейвса, тогда как европейские и американские коллеги отдают предпочтение терапии радиоактивным йодом [3].

Радиойодтерапия — эффективный и безопасный метод лечения болезни Грейвса, однако следует отметить, что в ряде случаев она может быть фактором риска развития или ухудшения течения ЭОП [4, 5]. Выбор между тиреоидэк-

томией и терапией радиоактивным йодом зависит от таких факторов, как размер зоба, наличие подозрительных узловых образований и ЭОП, а также предпочтений пациента [6].

До конца XX века общепринятой тактикой хирургического лечения болезни Грейвса была субтотальная резекция ЩЖ, а не тиреоидэктомия, не только с целью снижения послеоперационных рисков гипопаратиреоза и повреждения возвратного гортанного нерва, но и для возможного сохранения эутиреоидного состояния, не требующего заместительной терапии левотироксином [7].

С учетом генетической предрасположенности и аутоиммунной основы болезни Грейвса было проведено множество исследований, посвященных выявлению факторов, позволяющих прогнозировать функциональное состояние тиреоидного остатка после субтотальной резекции [8, 9]. В нашем исследовании 76 пациентам с болезнью Грейвса была выполнена субтотальная резекция ЩЖ со средним объемом остатка тиреоидной ткани $4,2 \pm 0,74$ мл [8]. У 21% прооперированных сохранился эутиреоз, у 65,8% развился гипотиреоз, у 13,2% — рецидив тиреотоксикоза.

Основными факторами, определившими тиреоидный статус после субтотальной резекции ЩЖ при одинаковом объеме тиреоидного остатка, стали уровни АТ к рТТГ и тиреоидной пероксидазе, которые положительно коррелировали с риском рецидива тиреотоксикоза и гипотиреоза. У всех пациентов, у которых развился рецидив тиреотоксикоза, болезнь Грейвса сочеталась с ЭОП.

По нашим данным, длительность заболевания, пол и возраст пациентов, объем ЩЖ перед оперативным вмешательством не оказывали влияния на тиреоидный статус больных после хирургического лечения болезни Грейвса при условии равного тиреоидного остатка. Таким образом, нами показано, что при отсутствии иммунологической ремиссии оставшаяся ткань ЩЖ, даже небольшого объема, может привести к рецидиву заболевания [8].

Рецидив тиреотоксикоза после операции особенно неблагоприятен, т. к. повторная операция технически сложнее из-за развивающегося после первой операции спаечного процесса и сопряжена с повышенной опасностью осложнений [10]. Больных с послеоперационным рецидивом тиреотоксикоза, как правило, направляют на лечение радиоактивным йодом.

Результаты нашего исследования согласуются с мнением подавляющего большинства экспертов в области тиреоидологии и служат обоснованием для проведения предельно-субтотальной резекции ЩЖ или тиреоидэктомии при болезни Грейвса [11–13].

Однако авторы статьи и в настоящее время наблюдают и лечат пациентов с рецидивом болезни Грейвса и манифестацией или ухудшением течения ЭОП и претибиальной микседемы после нерадикального хирургического лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Б., 48 лет, поступил в ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ с жалобами на выстояние глаз и боли в них, слезотечение, трофические изменения кожи голеней, увеличение массы тела на 30 кг за последние 2 года.

Трухина Любовь Валентиновна — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. eLIBRARY.RU SPIN: 2388-3053. E-mail: lvtruhina@gmail.com

Уцева Фатима Алаудиновна — ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. E-mail: alima_ts@bk.ru (Окончание. Начало см. на с. 46.)

Из анамнеза известно, что в 2015 году у него появились слезотечение, тремор рук, сердцебиение. Был поставлен диагноз: *Болезнь Грейвса. Эндокринная офтальмопатия*. Больной получал тиреостатическую терапию. В 2016 году проведена субтотальная резекция ЩЖ (объем тиреоидного остатка — 6 мл). В послеоперационном периоде назначена заместительная гормональная терапия левотироксином в дозе 100 мкг, однако в дальнейшем в связи со снижением уровня ТТГ < 0,4 мМЕ/л доза была скорректирована, и в настоящее время пациент получает 25 мкг.

Через год после оперативного лечения у больного возникли двоение, боль, рези в глазах, слезотечение. Дважды проводился курс пероральной терапии преднизолоном (дозу и длительность пациент сказать не может) с незначительным клиническим улучшением. В тот же период пациент отметил появление зуда, боли, отека и гиперемии на передней поверхности обеих голени. С вышеперечисленными жалобами он был направлен на консультацию на кафедру эндокринологии лечебного факультета Сеченовского Университета для определения дальнейшей тактики лечения.

При осмотре: ИМТ — 46,77 кг/м², распределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу, стрии отсутствуют. Кожные покровы: гиперемия лица (матронизм), кожа на передней и боковой поверхности голени лилово-багрового оттенка, наблюдается плотный отек, спускающийся на верхнюю часть стопы. ЩЖ и регионарные лимфатические узлы не пальпируются. Клинически — эутиреоз. АД — 140/70 мм рт. ст., ЧСС — 72 в мин.

Офтальмологический статус: ОУ — экзофтальм, ОУ — лагофтальм. Ретракция верхнего и нижнего века, симптом Грефе положительный. ОУ-отеки век, гиперемия конъюнктивы, хемоз. Конвергенция ослаблена. Подвижность глаз ограничена в стороны, сопровождается двоением и болезненностью.

На основании данных анамнеза, объективного и лабораторного обследования пациенту был выставлен диагноз: *Первичный послеоперационный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Субтотальная резекция щитовидной железы по поводу болезни Грейвса от 2016 года. Эндокринная офтальмопатия тяжелого течения, активная стадия (CAS 5). Претибиальная микседема. Гипертоническая болезнь 2 ст., высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Морбидное ожирение.*

При гормональном обследовании: уровень ТТГ — 1,75 мМЕ/л (норма — 0,4–4,2 мМЕ/л), свободного Т4 — 11,76 пмоль/л (норма — 9,0–23,0 пмоль/л), АТ к рТТГ — 11,0 МЕ/л (норма < 1,8 МЕ/л).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Braverman L.E., Utiger R.D. *The thyroid: a fundamental and clinical text*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins; 2012. 915 p.
2. Laurberg P., Nygaard B., Andersen S., Carlé A., Karmisholt J., Krejbjerg A. et al. Association between TSH-receptor autoimmunity, hyperthyroidism, goitre, and orbitopathy in 208 patients included in the remission induction and sustenance in Graves' disease study. *J. Thyroid. Res.* 2014; 2014: 165487. DOI: 10.1155/2014/165487
3. Burch H.B., Burman K.D., Cooper D.S. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(12): 4549–58. DOI: 10.1210/jc.2012-2802
4. Li H.X., Xiang N., Hu W.K., Jiao X.L. Relation between therapy options for Graves' disease and the course of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *J. Endocrinol. Invest.* 2016; 39(11): 1225–33. DOI: 10.1007/s40618-016-0484-y
5. Tay W.L., Tong A.K.T., Hui K.Y.D., Tang Y.L.C., Chng C.L. Radioiodine associated de novo Graves' ophthalmopathy in an Asian cohort. *Hell J. Nucl. Med.* 2017; 20(3): 227–31. DOI: 10.1967/s002449910606
6. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., Greenlee M.C., Laurberg P., Maia A.L. et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26(10): 1343–421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229
7. Lepner U., Seire I., Palmiste V., Kirsimägi U. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal thyroidectomy might still be the preferred option. *Medicina.* 2008; 44(1): 22–6.

С учетом кушингоидного телосложения, выраженного матронизма и сопутствующих метаболических нарушений с целью исключения эндогенного гиперкортицизма больному был выполнен малый тест с дексаметазоном. Исходный уровень кортизола составил 289 нмоль/л, после пробы — 12 нмоль/л.

УЗИ ЩЖ: В области мола ЩЖ визуализируется остаточная ткань: справа 14 × 16 × 34 мм (объем — 3,6 см³), слева 19 × 18 × 32 мм (объем — до 6,1 см³). Паренхима сниженной экзогенности, с однородной экоструктурой.

Из-за ухудшения состояния и тяжести течения заболевания, проявляющихся усилением слезотечения, болью и резами в глазах, двоением, признаками оптической нейропатии, принято решение о проведении пульс-терапии с суммарной дозой метилпреднизолона 6 г.


На фоне лечения отмечена положительная динамика: уменьшились боли в глазах и претибиальный отек, перестали беспокоить слезотечение и двоение в глазах. Осложнения при проводимой терапии не наблюдались. Даны рекомендации для продолжения лечения амбулаторно.

В данном клиническом случае у пациента Б. с болезнью Грейвса была выполнена субтотальная резекция ЩЖ. Снижение дозы левотироксина и увеличение объема тиреоидной ткани в послеоперационном периоде позволяют с большой долей вероятности предполагать развитие рецидива болезни. После хирургического лечения у больного ухудшилось течение ЭОП вплоть до угрозы потери зрения вследствие оптической нейропатии, развилась претибиальная микседема.

С нашей точки зрения, оставшаяся ткань ЩЖ является субстратом для поддержания активного аутоиммунного процесса в ретробульбарной и претибиальной тканях, о чем свидетельствует сохраняющийся повышенный титр АТ к рТТГ. Из-за технических сложностей повторного вмешательства на ЩЖ и отягощенного соматического состояния пациента в плане — лечение радиоактивным йодом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует признать, что гарантировать длительную ремиссию и отрицать риск аутоагрессии с возможностью развития рецидива тиреотоксикоза при достаточном объеме тиреоидного остатка не представляется возможным. По нашему мнению, оптимальный объем оперативного вмешательства при болезни Грейвса — тиреоидэктомия, что минимизирует риски рецидива тиреотоксикоза, появления или ухудшения течения эндокринной офтальмопатии и претибиальной микседемы и улучшает прогноз их лечения. Стратегии заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза хорошо разработаны, эффективны и доступны.

8. Трухина Л.В. *Иммунологические, генетические и морфологические маркеры прогнозирования хирургического лечения диффузного токсического зоба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005. 10 с. [Trukhina L.V. Immunologicheskie, geneticheskie i morfologicheskie markery prognozirovaniya khirurgicheskogo lecheniya diffuznogo toksicheskogo zoba: Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2005. 10 s. (in Russian)]*
9. Lin Y.S., Lin J.D., Hsu C.C., Yu M.C. The long-term outcomes of thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' hyperthyroidism. *J. Surg. Res.* 2017; 220: 112–18. DOI: 10.1016/j.jss.2017.06.091
10. Meltzer C., Klau M., Gurushanthaiah D., Titan H., Meng D., Radler L. et al. Risk of complications after thyroidectomy and parathyroidectomy: a case series with planned chart review. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016; 155(3): 391–401. DOI: 10.1177/0194599816644727
11. Sung T.Y., Lee Y.M., Yoon J.H., Chung K.W., Hong S.J. Long-term effect of surgery in Graves' disease: 20 years experience in a single institution. *Int. J. Endocrinol.* 2015; 2015: 542641. DOI: 10.1155/2015/542641
12. Liu Z.W., Masterson L., Fish B., Jani P., Chatterjee K. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 11: CD010576. DOI: 10.1002/14651858.CD010576.pub2
13. Sugino K., Nagahama M., Kitagawa W., Ohkuwa K., Uruno T., Matsuzo K. et al. Change of surgical strategy for Graves' disease from subtotal thyroidectomy to total thyroidectomy: a single institutional experience. *Endocr. J.* 2019; 66(2): 181–6. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0324 



Основы иммунопатогенеза аутоиммунных тиреопатий и сахарного диабета 1 типа

Н.Ф. Нуралиева, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Цель обзора: рассмотреть современные представления об общих закономерностях формирования аутоиммунной эндокринной патологии.

Основные положения. В данной публикации иммунопатогенез представлен на примере аутоиммунных тиреопатий и сахарного диабета 1 типа, которые имеют некоторые общие иммунопатологические механизмы. При этом простейшая модель инициации аутоиммунного поражения включает потерю иммунной толерантности к специфической молекуле органа-мишени у лиц с генетической предрасположенностью на фоне воздействия триггерных факторов окружающей среды. Вместе с тем каждую патологию отличает преобладание того или иного механизма инициации и развития аутоиммунного процесса, что в итоге проявляется различной клинической картиной.

Заключение. Изучение патогенетических аспектов формирования иммунного дисбаланса при аутоиммунных эндокринопатиях крайне актуально, т. к. позволит разработать более эффективные методы лечения и профилактики осложнений.

Ключевые слова: иммунопатогенез, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, сахарный диабет 1 типа.

Выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-75-30035).

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Основы иммунопатогенеза аутоиммунных тиреопатий и сахарного диабета 1 типа // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 49–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-49-53

Basic Immunopathogenic Mechanisms of Autoimmune Thyroid Disorders and Type 1 Diabetes Mellitus

N.F. Nuralieva, M.Yu. Yukina, E.A. Troshina

National Medical Research Center for Endocrinology, Russian Ministry of Health; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow, Russian Federation 117036

Objective of the Review: To discuss the current understanding of causes shared by various autoimmune endocrine disorders.

Key Points: For the purposes of this review, autoimmune thyroid disorders and type 1 diabetes mellitus, which share a number of immunopathological mechanisms, were chosen as illustrative examples. The simplest model of the initiation of autoimmune damage involves the loss of immune tolerance to a specific molecule in the target organ in persons with a genetic predisposition in conjunction with environmental triggers. Each disorder is, however, characterized by the predominance of a particular mechanism that initiates an autoimmune response and causes it to progress, eventually producing various clinical manifestations.

Conclusion: Evaluation of the pathogenic pathways leading to immune imbalance in autoimmune disorders is an urgent issue, because it opens the way to developing more effective methods for treatment and for prevention of complications.

Keywords: immunopathogenesis, autoimmune thyroiditis, Graves' disease, type 1 diabetes mellitus.

Sponsored by a grant from the Russian Science Foundation (Project 17-75-30035).

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Nuralieva N.F., Yukina M.Yu., Troshina E.A. Basic Immunopathogenic Mechanisms of Autoimmune Thyroid Disorders and Type 1 Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 49–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-49-53

Изучение патогенетических аспектов развития аутоиммунных заболеваний (АИЗ) на протяжении долгого времени не теряет своей актуальности ввиду их широкой распространенности (почти 5% населения), значительного влияния на качество жизни и репродуктивную функцию, а также инвалидизирующих осложнений и существенных финансовых затрат, связанных с данной патологией. Особенно важным представляется уточнение механизмов развития аутоиммунных эндокринопатий (АЭ), относящихся к наиболее тяжелым хроническим заболеваниям человека и характеризующихся прогрессирующим ростом числа пациентов. АЭ ассоциированы с риском таких жизнеугрожающих состояний, как кетоацидотическая кома, адреналовый криз,

гипотиреодная кома, тиреотоксический криз. Более того, нередко у одного пациента имеет место коморбидность АИЗ эндокринной системы в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов, что создает сложности в достижении их компенсации.

Простейшая модель инициации аутоиммунного поражения эндокринных органов включает потерю иммунной толерантности к специфической молекуле органа-мишени. Зарубежные ученые выделяют четыре стадии развития АИЗ (рис. 1) [1]:

- стадия 1 — предрасположенность к АИЗ: определяется генетическими, эпигенетическими факторами, полом (приблизительно 80% пациентов — женщины);

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна — научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 7373-2602. E-mail: NNurana@yandex.ru

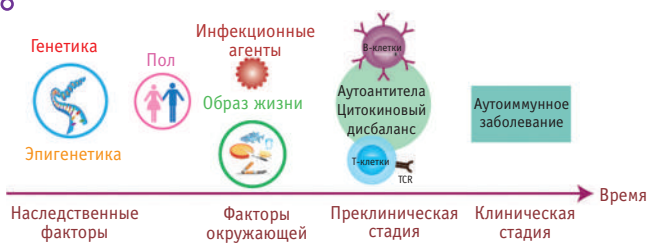
Трошина Екатерина Анатольевна — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующая отделом терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 8821-8990. E-mail: troshina@inbox.ru

Юкина Марина Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. eLIBRARY.RU SPIN: 4963-8340. E-mail: kuronova@yandex.ru



Рис. 1. Модель развития аутоиммунных заболеваний [1] (адаптировано авторами).

Примечание. Здесь и в рисунке 3: TCR — T-клеточный рецептор



- стадия 2 — воздействие триггерных факторов окружающей среды: инфекций, химических агентов, курения, образа жизни, социальных, психологических и других факторов;
- стадия 3 — дисрегуляция иммунной системы вследствие потери центральной и/или периферической толерантности с манифестацией субклинической (преклинической) стадии заболевания; на данной стадии могут быть обнаружены антитела (АТ) к специфической молекуле органа-мишени, которые являются предикторами потенциального возникновения манифестного АИЗ;
- стадия 4 — манифестация клинической стадии заболевания.

АИЗ имеют общие иммунопатологические механизмы. В частности, при данной патологии выявлены изменения в системе регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), которые в норме предупреждают развитие аутоиммунных процессов за счет уничтожения аутореактивных клеток. Кроме того, Treg секретируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-10, ИЛ-35, трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) и аденозин), которые ингибируют иммунный ответ Т-хелперов 1-го и 17-го типов (Th1 и Th17) [1].

Аутореактивные иммуноциты могут повреждать ткань эндокринного органа как напрямую, так и посредством высвобождения цитотоксических цитокинов, простагландинов, активных форм кислорода и азота. В процессе иммунного воспаления формируются АТ, которые, связываясь с компонентами комплемента или естественными киллерами, участвуют в разрушении клеток органа-мишени [1].

Рассмотрим иммунопатогенез аутоиммунных тиреопатий и СД 1 типа (СД1).

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является самым частым аутоиммунным заболеванием [2] (распространенность — 1 случай на 1000 населения [1]) и характеризуется иммуноопосредованной деструкцией щитовидной железы вследствие апоптоза тиреоцитов [1].

В патогенезе АИТ (рис. 2) предполагается несколько возможных механизмов, однако наибольшее значение имеет клеточное звено иммунитета [2]. На первом этапе происходит активация CD4⁺Т-лимфоцитов в результате:

- снижения числа и активности Treg [1–3]; более того, Т-хелперы «ускользают» от иммуносупрессорного действия Treg за счет уменьшения чувствительности к ингибиторному влиянию ТФР- β [4];
- экспрессии тиреоцитами молекул HLA II класса (в норме данные молекулы ограничено экспрессиру-

ются на антигенпрезентирующих клетках (АПК) и презентуют пептид антигена Т-хелперам, что обеспечивает активацию последних и их дальнейшую дифференцировку) под действием ИФН- γ , других продуктов активированных Т-лимфоцитов или вирусов; таким образом, тиреоциты становятся антигенпрезентирующими [1];

- воздействия вируса, проникающего в ткань щитовидной железы, который стимулирует высвобождение цитокинов и тем самым активирует локальные тиреоид-специфические Т-клетки; кроме того, поражение щитовидной железы может быть следствием иммунной реакции против вирусного антигена, который имеет схожую с эндогенными протеинами структуру (молекулярная мимикрия) [1], вирусы также могут вызывать АИТ посредством гиперстимуляции сигнального пути Toll-подобного рецептора 3 [5].

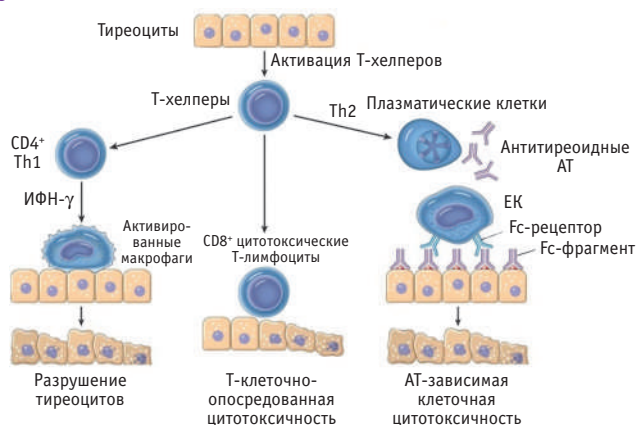
Избыточно стимулированные CD4⁺Т-клетки играют главную роль в патогенезе АИТ. Так, Th1 (преобладающая популяция иммунокомпетентных клеток в ткани щитовидной железы при данной патологии [2, 3]) активируют цитотоксические лимфоциты и макрофаги, которые напрямую разрушают фолликулярные клетки. Патологическое значение Th2 обусловлено избыточной стимуляцией В-клеток и АТ-продуцирующих плазматических клеток. Кроме того, в одном из исследований обнаружено увеличение числа циркулирующих Th17 у пациентов с АИТ [2]; предполагается, что синтезируемый ими ИЛ-17 усиливает локальное воспаление и приводит к фиброзу и атрофии тиреоцитов [3].

Апоптоз тиреоцитов происходит в результате индуцированной цитокинами (в частности ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-12) экспрессии Fas и FasL (FasL экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов и связывается с Fas-рецептором клетки-мишени) и проапоптотических протеинов [1, 3, 4]. Разрушение клеток щитовидной железы также может быть следствием усиления оксидантного стресса [4, 6].

У пациентов с АИТ часто обнаруживаются циркулирующие АТ (табл.) к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО; IgG₁), тиреоглобулину (АТ-ТГ; IgG₂) и блокирующие антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ; IgG₁). Реже обнаруживаются АТ к натрий-йодному симпортеру и пендрину (их клиническое значение ограничено). Наличие вышеперечисленных АТ у лиц без кли-

Рис. 2. Иммунопатогенез аутоиммунного тиреоидита [7] (адаптировано авторами).

Примечание: ЕК — естественные киллеры, ИФН — интерферон, Fc-рецептор — рецептор к Fc-фрагменту антител (АТ), Th1 — Т-хелперы 1-го типа, Th2 — Т-хелперы 2-го типа



Частота обнаружения антигитиреоидных антител (АТ) у пациентов с аутоиммунными тиреопатиями и в общей популяции [1] (адаптировано авторами), %

Антитела		Аутоиммунный тиреодит	Болезнь Грейвса	Общая популяция
АТ к тиреоидной пероксидазе		> 90	40–70	20
АТ к тиреоглобулину		50–90	20–40	10
АТ к рецептору тиреотропного гормона	стимулирующие	Данные отсутствуют	90	10
	блокирующие	10	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют
АТ к натрий-йодному симпортеру		20	11	Данные отсутствуют
АТ к пендрину		97	74	Данные отсутствуют

нических и лабораторных признаков нарушения функции щитовидной железы указывает на повышенный риск развития аутоиммунных тиреопатий в будущем [1].

АТ-ТПО способны индуцировать оксидативный стресс, связывать комплемент [8] и естественные киллеры (через Fc-фрагмент, Fragment crystallizable), которые, в свою очередь, оказывают цитотоксическое действие на тиреоциты [1]. Однако вклад данных АТ в повреждение ткани щитовидной железы по сравнению с Т-клетками и цитокин-опосредованным апоптозом незначителен. Функциональное значение АТ-ТГ неясно, т. к. они не связывают комплемент и не вызывают деструкцию клеток щитовидной железы [8].

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

Болезнь Грейвса (БГ) — это системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки АТ-рТТГ (IgG₁ [1]), клинически проявляющееся поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией [9]. Распространенность БГ — от 0,5% до 2%, заболеваемость — 1 случай на 4000 населения в год [10].

В патогенезе заболевания (рис. 3) предполагается несколько возможных механизмов, однако наибольшее значение имеет гуморальное звено иммунитета [11]:

- увеличение числа дендритных клеток, которые выполняют функции антигенной презентации в ткани щито-

видной железы; кроме того, роль АПК могут играть В-клетки, активированные Т-лимфоциты [11] и, предположительно, сами тиреоциты [1, 11];

- активация эндотелиальных клеток региональных посткапиллярных венул с последующей экстравазацией лейкоцитов крови [11];
- миграция лимфоцитов в щитовидную железу и их адгезия к тиреоцитам; ключевую роль в этом процессе играет так называемый ICAM-1/LFA-1-путь (рис. 4). Экспрессия ICAM-1 регулируется провоспалительными цитокинами: ИФН-γ, ИЛ-1В и ФНО-α [11];
- активация CD4⁺Т-лимфоцитов, продукция ими цитокинов (при этом Th1 продуцируют преимущественно ИЛ-2, а Th2 — ИЛ-4) и пролиферация в активный клон [11];
- снижение числа и активности Treg [4, 13], при этом в одном из исследований обнаружена обратная корреляция между содержанием ИЛ-10⁺Т-клеток и уровнем АТ-рТТГ [13];
- активация В-лимфоцитов (в результате взаимодействия с CD4⁺Т-клетками) и их трансформация в плазматические клетки, продуцирующие АТ к компонентам ткани щитовидной железы, преимущественно АТ-рТТГ, АТ-ТПО (IgG₁ [1]), АТ-ТГ (IgG₄ [1, 11]).

В зависимости от функциональных особенностей АТ-рТТГ могут быть стимулирующими (вызывают конформационные изменения рецептора, что приводит к увеличению синтеза тиреоидных гормонов), блокирующими (вызывают снижение функции щитовидной железы; обычно обнаружива-

Рис. 3. Иммунопатогенез болезни Грейвса [12] (адаптировано авторами).

Примечание: ДК — дендритная клетка; CD40, CD40L, CD28, B7-1, B7-2 — ко-стимулирующие молекулы, обеспечивающие усиление сигнала при межклеточном взаимодействии; МНС — молекула главного комплекса гистосовместимости

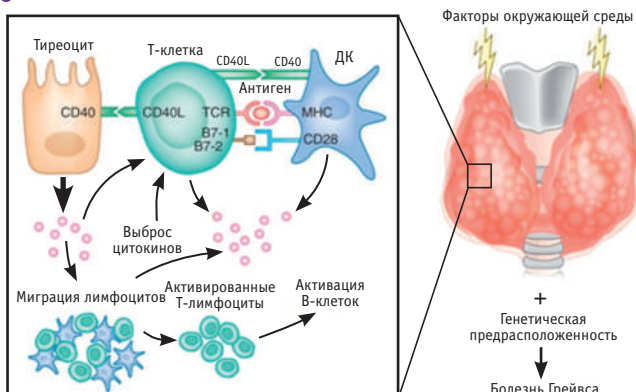
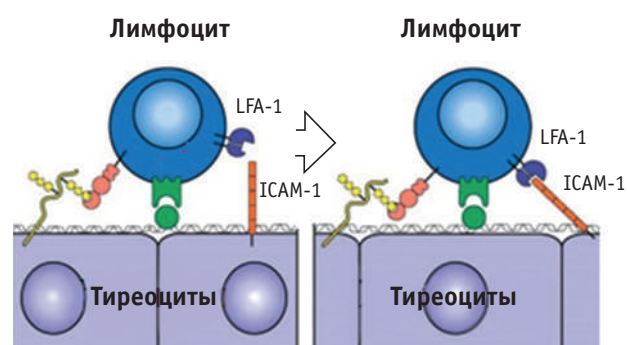


Рис. 4. ICAM-1/LFA-1-путь [14] (адаптировано авторами).

Примечание: ICAM-1 — молекула внутриклеточной адгезии 1, LFA-1 — антиген, ассоциированный с функцией лимфоцитов 1



ются у больных с АИТ, но в некоторых случаях могут быть найдены при БГ) и нейтрализующими (их клиническое значение неизвестно) [1, 11].

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

СД1 развивается в результате селективной аутоиммунной деструкции β-клеток поджелудочной железы на фоне воспалительной инфильтрации (инсулита) [1, 15]. Заболеваемость варьирует от 0,1/100 000 населения в год в таких странах, как Китай и Венесуэлла, до 36,8/100 000 населения в год в Сардинии [1].

СД1 классически описывается как Т-клеточно-опосредованное заболевание [1, 16–19] (рис. 5):

- иммуно-опосредованная деструкция β-клеток инициируется макрофагами и дендритными клетками, которые представляют АТ наивным CD4⁺Т-клеткам и активируют их; кроме того, АПК секретируют провоспалительные цитокины ИЛ-1В и ИЛ-6, стимулирующие Th17, также в активацию и дифференцировку Т-клеток вовлечены ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН-γ, ФНО-α [1];
- CD4⁺Т-лимфоциты активируют CD8⁺Т-лимфоциты, ответственные за разрушение (апоптоз) β-клеток [1];
- количественные и качественные нарушения в системе Treg [1, 15, 18] приводят к экспансии Th17 [1], которые, в свою очередь, усиливают дисбаланс между эффекторными Т-клетками и Treg;
- аутореактивные Т-лимфоциты индуцируют апоптоз β-клеток через перфорины и гранзимы: перфорины встраиваются в клеточную мембрану и формируют поры, через которые в клетки проникают гранзимы, оказывающие протеолитическое действие на митохондрии и ДНК [1]; данный процесс может быть опосредован взаимодействием Fas и FasL [1, 15];
- разрушение β-клеток приводит к высвобождению внутриклеточных антигенов, которые повторно презентуются АПК [1].

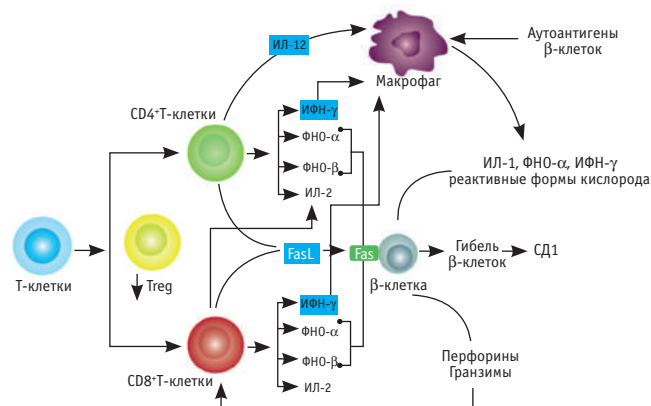
В-клетки играют важную роль в аутоиммунной деструкции островков поджелудочной железы, т. к. осуществляют презентацию пептидов островков Лангерганса аутореактивным Т-лимфоцитам; секрецию провоспалительных цитокинов; продукцию аутоантител против β-клеток [20]. Наиболее изучены АТ к глутаматдекарбоксилазе (АТ-GAD), инсулину (АТ-IAA), трансмембранной тирозинфосфатазе (АТ-IA2), транспортеру цинка (АТ-ZnT8), клеткам островков Лангерганса (АТ-ICA). Однако не исключается наличие и других АТ. АТ как минимум одного вида определяются у более чем 90% больных с впервые выявленным СД1 [1]. Необходимо отметить, что данные серологические маркеры могут быть также обнаружены у 3–4% родственников больных СД1 и в 0,5% случаев в общей популяции [20].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Anaya J.M., Shoenfeld Y., Rojas-Villarraga A., Levy R.A., Cervera R., eds. *Autoimmunity from bench to bedside*. Bogota: El Rosario University Press. School of de Medicine and Health Sciences, CREA; 2013. 856 p.
2. Santaguida M.G., Gatto I., Mangino G., Virili C., Stramazzo I., Fallahi P. et al. *BREG cells in Hashimoto's thyroiditis isolated or associated to further organ-specific autoimmune diseases*. *Clin. Immunol.* 2017; 184: 42–7. DOI: 10.1016/j.clim.2017.04.012
3. Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Roliński J. *Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far?* *J. Immunol. Res.* 2015; 2015: 979167. DOI: 10.1155/2015/979167

Рис. 5. Иммунопатогенез сахарного диабета 1 типа (СД1) [1].

Примечание: ИЛ — интерлейкин, ИФН — интерферон, ФНО — фактор некроза опухоли, Fas — Fas-рецептор, FasL — Fas-лиганд, Treg — регуляторные Т-лимфоциты




Роль АТ в патогенезе СД1 до конца не изучена. Предполагается, что их формирование вторично по отношению к аутоиммунной деструкции β-клеток, которая опосредована преимущественно клеточным иммунитетом. [1]. АТ могут быть обнаружены за много лет до клинической манифестации заболевания [15], их титр и абсолютное число являются независимыми предикторами риска развития СД1. Так, согласно данным одного из исследований, 5-летний риск манифестации заболевания составляет 20–25% для носителей одного вида АТ, 50–60% — для носителей двух видов, около 70% — для носителей трех видов и почти 80% — для носителей четырех видов АТ [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя вышесказанное, необходимо отметить, что аутоиммунные эндокринопатии (АЭ) имеют некоторые общие звенья патогенеза. Вместе с тем каждую патологию отличает преобладание того или иного механизма инициации и развития аутоиммунного процесса, что в итоге проявляется различной клинической картиной. Не исключается, что особенности иммунных нарушений могут влиять также на тяжесть течения заболеваний (например, у некоторых пациентов развивается латентный аутоиммунный диабет взрослых или субклинический гипотиреоз, или, наоборот, тиреотоксикоз тяжелого течения). Таким образом, в настоящее время представляется актуальным изучение патогенетических аспектов формирования иммунного дисбаланса при разных АЭ, что позволит впоследствии разработать более эффективные методы лечения при каждом заболевании.

4. Ajjan R.A., Weetman A.P. *The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding*. *Horm. Metab. Res.* 2015; 47(10): 702–10. DOI: 10.1055/s-0035-1548832
5. Peng S., Li C., Wang X., Liu X., Han C., Jin T. et al. *Increased toll-like receptors activity and TLR ligands in patients with autoimmune thyroid diseases*. *Front. Immunol.* 2016; 7: 578. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00578
6. Ates I., Arikan M.F., Altay M., Yilmaz F.M., Yilmaz N., Berker D. et al. *The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis*. *Arch. Physiol. Biochem.* 2018; 124(4): 351–6. DOI: 10.1080/13813455.2017.1408660
7. Maitra A., Abbas A.K. *Endocrine system*. In: Kumar V., Fausto N., Abbas A.K., eds. *Robbins and cotran pathologic basis of disease*. Philadelphia, Saunders; 2005: 1156–226.

- Fröhlich E., Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8: 521. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00521
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Свириденко Н.Ю., Трошина Е.А., Фадеев В.В., Беловалова И.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии щитовидной железы. *Пробл. эндокринологии.* 2015; 61(1): 61–74. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Sviridenko N.Yu., Troshina E.A., Fadeev V.V., Belovalova I.M. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu endokrinnoi oftal'mopatii pri autoimmunnoi patologii shchitovidnoi zhelezy. *Probl. jendokrinologii.* 2015; 61(1): 61–74. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201561161-74
 10. Struja T., Kutz A., Fischli S., Meier C., Mueller B., Recher M. et al. Is Graves' disease a primary immunodeficiency? New immunological perspectives on an endocrine disease. *BMC Med.* 2017; 15(1): 1–15. DOI: 10.1186/s12916-017-0939-9
 11. Ben-Skowronek I. Graves' disease — the interaction of lymphocytes and thyroid cells. In.: Mavragani C., ed. *Autoimmune disorders. Pathogenetic aspects.* Intech; 2011: 229–40. DOI: 10.5772/802
 12. Huber A.K., Finkelman F.D., Li C.W., Concepcion E., Smith E., Jacobson E. et al. Genetically driven target tissue overexpression of CD40: a novel mechanism in autoimmune disease. *J. Immunol.* 2012; 189(6): 3043–53. DOI: 10.4049/jimmunol.1200311
 13. Kristensen B., Hegedüs L., Lundy S.K., Brimnes M.K., Smith T.J., Nielsen C.H. Characterization of regulatory B cells in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS One.* 2015; 10(5): 1–13. DOI: 10.1371/journal.pone.0127949
 14. Parham P. *The immune system.* N.Y.: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2009. 480 p.
 15. Paschou S.A., Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G. P., Kanak-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr. Connect.* 2018; 7(1): R38–46. DOI: 10.1530/EC-17-0347
 16. Kleffel S., Vergani A., Tezza S., Nasr M.B., Niewczas M.A., Wong S. et al. Interleukin-10⁺ regulatory B cells arise within antigen-experienced CD40⁺ B cells to maintain tolerance to islet autoantigens. *Diabetes.* 2015; 64(1): 158–71. DOI: 10.2337/db13-1639
 17. Burrack A.L., Martinov T., Fife B.T. T cell-mediated Beta cell destruction: autoimmunity and alloimmunity in the context of type 1 diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8: 343. DOI: 10.3389/fendo.2017.00343
 18. Pugliese A. Autoreactive T cells in type 1 diabetes. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(8): 2881–91. DOI: 10.1172/JCI94549
 19. Walker L.S.K., von Herrath M. CD4 T cell differentiation in type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 183(1): 16–29. DOI: 10.1111/cei.12672
 20. Atkinson M.A. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012; 2(11): a007641. DOI: 10.1101/cshperspect.a007641 



Анализ эффективности применения различных режимов дозирования и форм холекальциферола у пациентов с нарушением репродуктивной функции

Е.В. Ших¹, С.В. Тихомиров², Т.А. Зайцева³, Е.М. Сегедина⁴, Л.С. Трейвиш⁵

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России

² ООО «Медицинский центр Экопарк», г. Новосибирск

³ Красноярский центр репродуктивной медицины группы компаний «Мать и дитя»

⁴ ООО «Управляющая медицинская компания «Сердолик», г. Новосибирск

⁵ АО «Медицинский центр «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя», г. Новосибирск

Цель исследования: изучить динамику уровня 25(OH)D при применении холекальциферола в различных суточных дозах в виде водного раствора или таблеток, диспергируемых в полости рта.

Материалы и методы. У 247 пациентов репродуктивного возраста проведено изучение динамики концентрации 25(OH)D в сыворотке крови при приеме холекальциферола в форме жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта, 1000 МЕ/таб (БАД Ультра-Д Витамин Д3) и в виде капель для приема внутрь — водный раствор холекальциферола 500 МЕ/1 капле. Содержание 25(OH)D определяли методом хемилуминесцентного иммуноанализа на микрочастицах.

Результаты. При назначении жевательных таблеток (4000 МЕ) уровень витамина D выше 30 нг/мл достигнут у 100% пациентов; $M \pm s$, $45,75 \pm 7,84$ нг/мл; динамика — 123Δ%.

При назначении водного раствора в виде капель: в дозе 5000 МЕ адекватный уровень достигнут у 43,5%; $M \pm s$ — $28,39 \pm 7,1$ нг/мл; динамика — 49,97Δ%; в дозе 6000 МЕ адекватный уровень достигнут у 73,07%; $M \pm s$ — $32,07 \pm 1,02$ нг/мл; динамика — 67,55Δ%.

Длительность приема 8 недель.

Заключение. Прием холекальциферола в дозе 4000 МЕ в течение 8 недель в виде жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта, является достаточным для достижения адекватного уровня витамина D.

Ключевые слова: витамин D, адекватный уровень, доза, жевательные таблетки, водный раствор.

Вклад авторов. Ших Е.В., Тихомиров С.В., Зайцева Т.А., Сегедина Е.М., Трейвиш Л.С.: ведение пациентов, статистическая обработка полученных результатов лабораторных исследований, анализ литературы, написание текста рукописи.

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья опубликована при поддержке ООО "Орион Фарма".

Для цитирования: Ших Е.В., Тихомиров С.В., Зайцева Т.А., Сегедина Е.М., Трейвиш Л.С. Анализ эффективности применения различных режимов дозирования и форм холекальциферола у пациентов с нарушением репродуктивной функции // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-54-58



Colecalciferol Dosing Regimens and Formulations in Patients with Reproductive Disorders: Analysis of Efficacy

E.V. Shikh¹, S.V. Tikhomirov², T.A. Zaitseva³, E.M. Segedina⁴, L.S. Treivish⁵

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Ministry of Health; 8/2 Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation 119991

² Ecopark Medical Center; 6 Gorsky Prospect, Novosibirsk, Russian Federation 630032

³ Krasnoyarsk Reproductive Medicine Center, Mother and Baby Group of Companies; 1 Vzlyotnaya St., Krasnoyarsk, Russian Federation 660135

⁴ Serdolik Medical Management Company; 1 Arбузов St., Novosibirsk, Russian Federation 630117

⁵ Avicenna Medical Center, Mother and Baby Group of Companies; 14/1 Krasny Prospect, Novosibirsk, Russian Federation 630091

Study Objective: To evaluate changes in 25(OH)D levels in patients receiving this medication at various daily doses as a water solution or chewable tablets.

Materials and Methods: Changes in 25(OH)D serum levels were studied in 247 patients of reproductive age who received colecalciferol as chewable tablets at a dose of 1,000 IU/tab (Ultra-D Vitamin D3 food supplement) or oral drops (a water solution of colecalciferol, 500 IU/drop). 25(OH)D levels were measured by chemiluminescent microparticle immunoassay.

Study Results: In patients given chewable tablets (4,000 IU), vitamin D levels higher than 30 ng/ml were achieved in 100% of cases; $M \pm s$, 45.75 ± 7.84 ng/ml, difference 123Δ%.

In patients given a water solution (oral drops), adequate levels were achieved in 43.5% of those receiving 5,000 IU ($M \pm s$, 28.39 ± 7.1 ng/ml; 49.97% higher than at baseline) and in 73.07% of those receiving 6,000 IU ($M \pm s$, 32.07 ± 1.02 ng/ml; 67.55% higher than at baseline).

Зайцева Татьяна Александровна — врач эндокринолог-сексолог высшей категории Красноярского центра репродуктивной медицины группы компаний «Мать и дитя». 660135, г. Красноярск, ул. Взлетная, д. 1. E-mail: t.zaytseva@mcclinic.s.ru

Сегедина Евгения Михайловна — врач гинеколог-эндокринолог первой категории ООО «Управляющая медицинская компания «Сердолик». 630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, д. 1. E-mail: evgmix@rambler.ru

(Окончание на с. 55.)

All patients received treatment for 8 weeks.

Conclusion: Eight-week intake of colecalciferol 4,000 IU as chewable tablets is sufficient to achieve adequate levels of vitamin D.

Keywords: vitamin D, adequate levels, dose, chewable tablets, water solution.

Authors' contribution: E.V. Shikh, S.V. Tikhomirov, T.A. Zaitseva, E.M. Segedina, L.S. Treivish: Patient management, statistical analysis of laboratory data, analysis of literature, and writing.

The study was conducted without sponsor support.

Publication of this article was supported by Orion Pharma.

For reference: Shikh E.V., Tikhomirov S.V., Zaitseva T.A., Segedina E.M., Treivish L.S. Colecalciferol Dosing Regimens and Formulations in Patients with Reproductive Disorders: Analysis of Efficacy. *Doctor.Ru.* 2019; 4(159): 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-54-58

Роль дефицита витамина D как фактора, негативно влияющего на репродуктивное здоровье женщин и формирование гинекологических заболеваний, широко обсуждается в литературе [1].

Согласно данным исследований, дефицит витамина D встречается у 59% женщин с субфертильностью и бесплодием, в то время как среди беременных группы контроля дефицит витамина D составил — 40,4%. Важность устранения дефицита витамина D в предгравидарный период признается большинством исследователей [2]. При использовании вспомогательных репродуктивных технологий беременность в 1,5 раза чаще наступает у женщин с достаточным уровнем витамина D: 52,5% по сравнению с 34,7% в группе женщин с его недостаточным содержанием [3].

Опубликованные метаанализы показали, что низкие уровни 25(OH)D (менее 20 нг/мл) коррелировали с низкой частотой родов после ЭКО (OR = 0,76; 95% ДИ: 0,61–0,93) [4, 5].

Витамин D изменяет экспрессию генов, участвующих в стероидогенезе в клетках гранулы и в развитии фолликулов. В ряде исследований продемонстрировано, что более высокие уровни 25(OH)D в фолликулярной жидкости коррелируют с эффективностью ЭКО [6]. Для успешного проведения процедуры ЭКО рекомендуется в процессе подготовки достигать уровня витамина D в сыворотке крови не менее 30 нг/мл [7].

Вопросы выбора дозы, лекарственной формы и длительности применения препаратов холекальциферола у пациентов с нарушенной репродуктивной функцией остаются неизученными и не регламентируются клиническими протоколами. Нами проведен анализ изменения уровня витамина D в сыворотке крови пациентов на фоне использования различных схем дозирования холекальциферола при подготовке к реализации репродуктивной функции, в том числе с помощью ЭКО.

Цель исследования: изучить динамику уровня 25(OH)D при применении холекальциферола в различных суточных дозах в виде водного раствора или таблеток, диспергируемых в полости рта, для определения оптимального режима дозирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование первоначально вошли 264 пациента в возрасте от 18 до 46 лет (средний возраст составил 35,7 ± 10,5 года), которые наблюдались в трех клиниках

Новосибирска: «Экопарк» (n = 118, 44,7%), «Авиценна» (n = 38, 14,4%), «Сердолик» (n = 30, 11,4%), а также в Красноярском центре репродуктивной медицины (n = 78, 29,5%). Определение уровня 25(OH)D не проводилось у 14 пациентов, которые принимали препарат 6 недель: 2 пациента — жевательные таблетки в дозе 4000 МЕ, 7 пациентов — жевательные таблетки в дозе 6000 МЕ, 5 пациентов — водный раствор в дозе 6000 МЕ. Пациенты (n = 3), принимавшие холекальциферол в виде водного раствора в суточной дозе 8000 МЕ на протяжении 8 недель, также не были включены в общий анализ в связи с малым количеством наблюдений.

Проведен анализ динамики уровня витамина D в плазме крови 247 пациентов с нарушением репродуктивной функции. Из них 116 (47%) наблюдались в клинике «Экопарк», 38 (15,4%) — «Авиценна», 30 (12,1%) — «Сердолик» и 63 (25,5%) — в Красноярском центре репродуктивной медицины. Пациентам назначалась различная доза витамина D в форме жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта (БАД Ультра-Д Витамин Д3, производитель — «Орион Фарма», Финляндия), и в виде капель (водный раствор) для приема внутрь.

Содержание витамина D в сыворотке крови определяли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (аппарат Architect 2000, Abbott, США) в лабораториях г. Новосибирска. Результаты интерпретировались следующим образом: < 10 нг/мл — выраженный дефицит; < 20 нг/мл — дефицит; 20–30 нг/мл — недостаточность; 30–100 нг/мл — адекватный уровень. Целевые значения при коррекции дефицита витамина D — 30–60 нг/мл [8, 9].

Одна жевательная таблетка БАД Ультра-Д Витамин Д3 содержит 25 мкг (1000 МЕ) холекальциферола. В 1 мл водного раствора (30 капель) содержится 15 000 МЕ холекальциферола.

Пациенты были разделены на 6 групп. Участники 1-й, 2-й и 3-й групп принимали холекальциферол в течение 8 недель в форме таблеток: 1-я группа (n = 61) — в суточной дозе 4000 МЕ, 2-я группа (n = 33) — в суточной дозе 5000 МЕ, 3-я группа (n = 31) — в суточной дозе 6000 МЕ.

Пациенты 4-й, 5-й и 6-й групп получали водный раствор холекальциферола: 4-я (n = 62) и 5-я (n = 34) группы — в суточной дозе 5000 МЕ в течение 8 и 12 недель соответственно, 6-я группа (n = 26) — в суточной дозе 6000 МЕ в течение 8 недель (табл. 1, 2).

Тихомиров Сергей Владимирович — врач-уролог высшей категории, главный врач ООО «МЦ Экопарк». 630032, г. Новосибирск, Горский пр-т, д. 6. E-mail: tscorpark@ya.ru

Трейвиш Любовь Степановна — к. м. н., врач акушер-гинеколог высшей категории, заведующая поликлиническим акушерско-гинекологическим отделением АО «МЦ «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя». 630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 14/1. E-mail: ms.lubov_tr@mail.ru

Ших Евгения Валерьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2397-8414. E-mail: chih@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 54.)

Все пациенты, включенные в исследование, не имели заболеваний и состояний, сопровождающихся нарушением всасывания.

Анализ исходного содержания витамина D в сыворотке крови продемонстрировал сопоставимость групп по количест-

ву участников с различной степенью обеспеченности витамином D (см. табл. 2). Контроль содержания витамина D в форме 25(OH)D в сыворотке обследуемых осуществляли до начала приема и по окончании курса приема холекальциферола. До назначения холекальциферола выраженный дефи-

Таблица 1

Формы выпуска, дозы и длительность приема витамина D у участников исследования (n = 264)

Клиника Город	Препарат	Ко-во пациентов (n), N (общее)=250	Доза суточная		Длительность приема		Лаборатория
			Доза	(n)	Недели	(n)	
Экопарк г. Новосибирск	Водный раствор	58 (23,5%)	5000	58 (23,5%)	12	58 (23,5%)	Сеть INVITRO Новосибирск ул. Советская, 35
	Жевательные таблетки	58 (23,5%)	4000	58 (23,5%)	8	58 (23,5%)	
КЦРМ г. Красноярск	Водный раствор	33 (13,3%)	5000	1 (0,04%)	8	1 (0,04%)	Клиника ДНК диагностика, Новосибирск, Красный проспект 77\1
			6000	31 (12,6%)	8	26 (10,5%)	
			8000	1 (0,04%)	8	1 (0,04%)	
	Жевательные таблетки	30 (12,1%)	4000	5 (2,02%)	8	3 (1,2%)	
			6000	23 (9,3%)	6	7 (2,8%)	
			8000	2 (0,08%)	8	16 (6,4%)	
			8000	2 (0,08%)	8	2 (0,08%)	
Авиценна г. Новосибирск	Водный раствор	16 (6,4%)	5000	16 (6,4%)	8	16 (6,4%)	Группы компаний «Мать и дитя» г. Новосибирск ул. Коммунистическая 57
	Жевательные таблетки	22 (8,9%)	5000	22 (8,9%)	8	22 (8,9%)	
Сердолик г. Новосибирск	Водный раствор	19 (7,6%)	5000	19 (7,6%)	8	19 (7,6%)	Сеть INVITRO Новосибирск ул. Советская, 35
	Жевательные таблетки	11 (4,4%)	5 000	11 (4,4%)	8	11 (4,4%)	

Таблица 2

Динамика содержания витамина D на фоне применения различных схем приема холекальциферола

Группы	Выраженный дефицит, n (%)		Дефицит, n (%)		Недостаточность, n (%)		Адекватный уровень, n (%)		Концентрация витамина D в сыворотке, нг/мл (M ± s)		Дельта %
	исходно	после приема	исходно	после приема	исходно	после приема	исходно	после приема	исходно	после приема	
1-я (n = 61)	2 (3,28)	0	26 (42,62)	0	33 (54,10)	0	0	61 (100,00)	20,56 ± 5,35	45,75 ± 7,84	123,00
2-я (n = 33)	1 (3,03)	0	13 (39,39)	0	19 (57,58)	2 (6,06)	0	31 (93,94)	18,16 ± 4,73	36,86 ± 6,03	103,00
3-я (n = 31)	2 (6,46)	0	12 (38,70)	0	17 (54,84)	1 (3,20)	0	30 (96,80)	18,77 ± 3,91	40,64 ± 4,95	116,50
4-я (n = 62)	4 (6,45)	0	28 (45,16)	6 (9,70)	30 (48,39)	29 (46,80)	0	27 (43,50)	18,93 ± 5,57	28,39 ± 7,10*	49,97
5-я (n = 34)	2 (5,88)	0	14 (41,18)	2 (5,88)	18 (52,94)	9 (26,47)	0	23 (67,65)	20,75 ± 6,13	32,66 ± 7,53	57,39
6-я (n = 26)	2 (7,69)	0	10 (38,46)	2 (7,69)	14 (53,85)	5 (19,23)	0	19 (73,08)	19,14 ± 3,07	32,07 ± 1,02**	67,55

* Отличие от 1-й группы статистически значимо (p = 0,03).

** Отличие от 3-й группы статистически значимо (p = 0,04).

цит витамина D (< 10 нг/мл) был диагностирован у 13 (5,3%) пациентов, дефицит (< 20 нг/мл) — у 103 (41,7%) пациентов, недостаточность (20–30 нг/мл) — у 131 (53,0%) пациента.

Полученные результаты проанализированы при помощи пакета статистических программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы среднего значения (M), стандартного отклонения (s) и относительного прироста (Δ). Для внутригруппового сравнения динамики количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе выраженный дефицит витамина D при обследовании выявлен у 2 (3,27%) пациентов, дефицит — у 26 пациентов (42,6%), недостаточность — у 33 пациентов (54,09%). В среднем по группе уровень витамина D в сыворотке крови составил $20,56 \pm 5,35$ нг/мл. При назначении пациентам Ультра-Д в дозе 4000 МЕ в течение 8 недель адекватный уровень витамина D был достигнут у 59 пациентов (96,72%), у 2 (3,27%) пациентов концентрация его в сыворотке крови превысила 60 нг/мл (соответственно 64,5 и 60,4 нг/мл) (рис. 1). В среднем по группе после приема Ультра-Д уровень витамина D в сыворотке составил $45,75 \pm 7,84$ нг/мл. В этой группе выявлено максимальное увеличение уровня витамина D в сыворотке — на 123Δ% (рис. 2).

Во 2-й группе выраженный дефицит витамина D обнаружен у 1 (3,03%) пациента, дефицит у 13 пациентов (39,4%); недостаточность у 19 пациентов (57,6%). В среднем по группе уровень витамина D в сыворотке крови составил $18,16 \pm 4,73$ нг/мл. При назначении пациентам Ультра-Д в дозе 5000 МЕ в течение 8 недель адекватный уровень витамина D достигнут у 31 пациента (93,9%), у 2 пациентов (6,06%) сохранилась недостаточность витамина D. В среднем по группе после приема препарата уровень витамина D в сыворотке составил $36,85 \pm 6,03$ нг/мл. Прирост его содержания в сыворотке крови в данной группе составил 103Δ%.

В 3-й группе выраженный дефицит витамина D при обследовании выявлен у 2 (6,4%) пациентов; дефицит у 12 пациентов (38,7%); недостаточность у 17 пациентов (54,8%). В среднем по группе уровень витамина D в сыворотке крови составил $18,77 \pm 3,91$ нг/мл. При назначении пациентам Ультра-Д в дозе 6 000 МЕ в течение 8 недель адекватный уровень витамина D достигнут у 30 пациентов (96,9%), у 1 пациента (3,02%) сохранилась недостаточность витамина D. В среднем по группе после приема Ультра-Д уровень витамина D в сыворотке составил $40,64 \pm 4,95$ нг/мл. В 3-й группе пациентов увеличение уровня витамина D в сыворотке крови составило 116,5Δ%.

В 4-й группе выраженный дефицит витамина D имел место у 4 (6,5%) пациентов, дефицит у 28 (45,16%) пациентов; недостаточность у 30 (48,4%) пациентов. В среднем по группе уровень витамина D в сыворотке крови составил $18,93 \pm 5,57$ нг/мл. При назначении пациентам водного раствора в дозе 5000 МЕ в течение 8 недель дефицит витамина D сохранился у 6 (9,7%) пациентов, недостаточность — у 29 (46,8%) пациентов, адекватный уровень витамина D достигнут у 27 (43,5%) пациентов. В среднем по группе после приема препарата уровень витамина D в сыворотке составил $28,39 \pm 7,1$ нг/мл. В данной группе увеличение уровня витамина D в сыворотке крови было минимальным — на 49,97Δ%.

В 5-й группе выраженный дефицит витамина D при обследовании отмечен у 2 (5,8%) пациентов; дефицит у 14 (41,2%) пациентов; недостаточность у 18 (52,9%) пациентов. В сред-

Рис. 1. Изменение статуса по витамину D на фоне применения различных схем дозирования холекальциферола

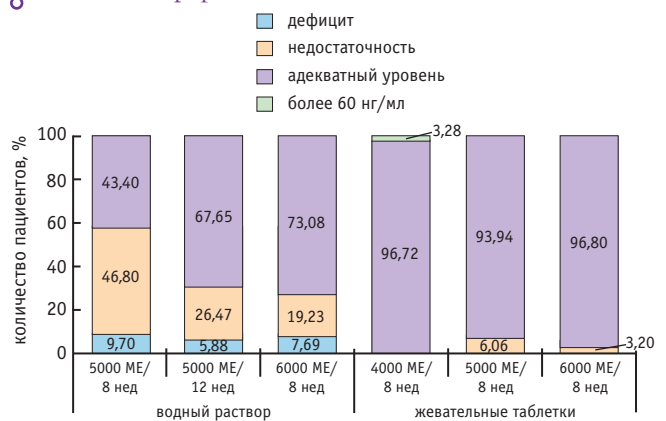
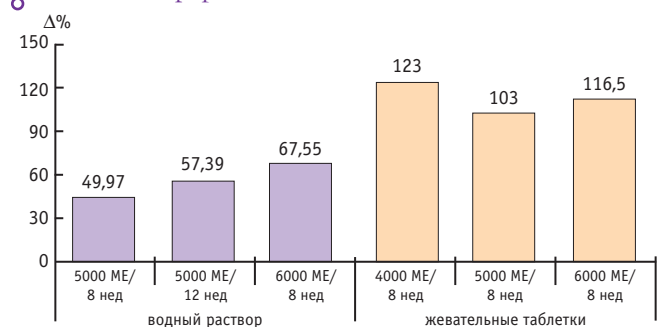


Рис. 2. Увеличение содержания витамина D на фоне применения различных схем дозирования холекальциферола



нем по группе уровень витамина D в сыворотке крови составил $20,75 \pm 6,13$ нг/мл. После приема витамина D в виде водного раствора (в каплях) в дозе 5000 МЕ в течение 12 недель дефицит его сохранился у 2 (5,8%) пациентов, недостаточность — у 9 (26,5%) пациентов, адекватный уровень витамина D достигнут у 23 (67,6%) пациентов. В среднем по группе после приема препарата уровень витамина D в сыворотке составил $32,66 \pm 7,53$ нг/мл. В 5-й группе прирост концентрации витамина D в сыворотке крови составил 57,39Δ%.

В 6-й группе выраженный дефицит витамина D при обследовании выявлен у 2 (7,7%) пациентов; дефицит у 10 (38,46%) пациентов; недостаточность у 14 (53,8%) пациентов. В среднем по группе уровень витамина D в сыворотке крови составил $19,14 \pm 3,07$ нг/мл. При назначении пациентам водного раствора витамина D в дозе 6000 МЕ в течение 8 недель дефицит витамина D сохранился у 2 (7,7%) пациентов, недостаточность — у 5 (19,2%) пациентов, адекватный уровень витамина D достигнут у 19 (73,07%) пациентов. В среднем по группе после приема препарата уровень витамина D в сыворотке составил $32,07 \pm 1,02$ нг/мл. В этой группе содержание витамина D увеличилось на 67,55Δ%.

Анализ динамики уровня витамина D в сыворотке крови обследуемых продемонстрировал, что во всех группах дозирования концентрации витамина D были выше при назначении холекальциферола в виде жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта. Уровень витамина D у принимавших его в дозе 4000 МЕ в течение 8 недель статистически значимо ($45,75 \pm 7,84$ vs. $28,39 \pm 7,1$, $p_{1VS} = 0,03$) превысил таковой у пациентов, принимавших 8 недель витамин D в виде капель (водный раствор для приема внутрь) в дозе 5000 МЕ (гр.4).

Концентрации, полученные в сыворотке пациентов, принимавших 4000 МЕ и 5 000 МЕ витамина D в течение 8 недель в виде жевательной таблетки, диспергируемой в полости рта (гр. 1 и гр. 2) превысили концентрации, полученные в группе пациентов, принимавших витамин D в виде капель (водный раствор для приема внутрь) в дозировке 5 000 МЕ в течение 12 недель (гр. 5), однако, это превышение не явилось статистически значимым ($p_{1VS5} = 0,05$; $p_{2VS5} = 0,05$). Концентрации, полученные в сыворотке пациентов, принимавших 6000 МЕ витамина D в течение 8 недель в виде жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта (гр.3), статистически значимо превысили концентрации, полученные в группе пациентов, принимавших витамин D в виде капель (водный раствор для приема внутрь) в дозировке 6 000 МЕ в течение 8 недель (гр. 6) ($40,64 \pm 4,95$ vs. $32,07 \pm 1,02$; $p_{3VS6} = 0,04$). Максимальный прирост уровня витамина D в $\Delta\%$ за период приема холекальциферола выявлен в группе пациентов, принимавших витамин D в дозе 4 000 МЕ в течение 8 недель в виде жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта, и составил 123 $\Delta\%$, что практически в 2 раза превысило прирост в дельта процентах при приеме 6 000 МЕ витамина D в виде капель (водный раствор для приема внутрь) в течение 8 недель (67,55 $\Delta\%$). Минимальный прирост уровня витамина D в $\Delta\%$ за период приема холекальциферола выявлен в группе пациентов, принимавших препарат в дозе 5 000 МЕ в течение 8 или 12 недель в виде капель (водный раствор для приема внутрь) и составил соответственно 49,97 $\Delta\%$ и 36,46 $\Delta\%$ (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение одинаковых режимов дозирования холекальциферола при использовании различных форм выпуска продемонстрировало преимущество витамина D, произведенного в виде жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта. Скорость всасывания и величина абсорбции определя-

ются не только свойствами действующего вещества, например растворимостью, но и особенностями формы выпуска и интенсивностью кровотока в месте всасывания. Слизистая оболочка полости рта отличается обильным кровоснабжением, непосредственно связанным с системным кровотоком. В связи с этим данный путь всасывания позволяет избежать эффекта первого прохождения через печень, что повышает биодоступность холекальциферола и чаще способствует достижению его адекватного уровня в сыворотке крови, даже при использовании более низких доз.

Назначение жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта, в суточной дозе 4000 МЕ в течение 8 недель обеспечило достижение адекватного уровня витамина D в сыворотке крови всем наблюдаемым пациентам. Назначение водного раствора витамина D в виде капель в дозе 5000 МЕ в течение 8 недель обеспечило достижение адекватного уровня в сыворотке крови у 43,5% пациентов, увеличение продолжительности приема до 12 недель позволило повысить процент достигших адекватного уровня до 67,65%. При применении режима дозирования 6000 МЕ в течение 8 недель адекватный уровень витамина D был достигнут у 73,08%. Полученные в данном случае более низкие значения концентрации витамина D в сыворотке могут быть объяснены наличием эффекта первого прохождения при всасывании в ЖКТ. Кроме того, самостоятельное отсчитывание пациентом рекомендуемого количества капель вносит субъективный компонент в режим дозирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведенного исследования продемонстрировал, что назначение холекальциферола в дозе 4000 МЕ в виде жевательных таблеток, диспергируемых в полости рта, в течение 8 недель пациентам с нарушенной репродуктивной функцией является достаточным для достижения в сыворотке крови адекватного уровня витамина D.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

- Colonnese F., Laguna` A.S., Colonnese E., Solo V., Salmeri F.M., Granese R. et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 986281. DOI: 10.1155/2015/986281
- Al-Jaroudi D., Al-Banyan N., Aljohani N.J., Kaddour O., Al-Tannir M. Vitamin D deficiency among subfertile women: case-control study. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(4): 272–5. DOI: 10.3109/09513590.2015.1112784
- Garabedian K., Boggild M., Moody J., Liu K.E. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. *CMAJ Open.* 2013; 1(2): e E77–82. DOI: 10.9778/ctajo.20120032
- Зазерская И.Е., Дорофейков В.В., Хазова Е.Л., Беляева Е.Н., Новикова Т.В., Попова П.В. и др. СПб.: Эко-Вектор; 2017. 151 с. [Zazerskaya I.E., Dorofeykov V.V., Khazova E.L., Belyaeva E.N., Novikova T.V., Popova P.V. et al. Vitamin D and female reproductive health. SPb.: Eco-Vector; 2017. 151 p. (in Russian)]
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Джиджихия Л.К., Гоголева И.В. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия. *Гинекология.* 2016; 18(3): 34–9. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Djidjiha L.K., Gogoleva I.V. The role of vitamin D in the prevention and treatment of female infertility. *Gynecology.* 2016; 18(3): 34–9. (in Russian)]
- Irani M., Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil. Steril.* 2014; 102(2): 460–8.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046
- Abdullah U.H., Lalani S., Syed F., Arif S., Rehman R. Association of Vitamin D with outcome after intra cytoplasmic sperm injection. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2017; 30(1): 117–20. DOI: 10.3109/14767058.2016.1163680
- Carter G.D., Phinney K.W. Assessing vitamin D status: time for a rethink? *Clin. Chem.* 2014; 60(6): 809–11. DOI: 10.1373/clinchem.2013.219386
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Пробл. эндокринологии.* 2016; 4(62): 60–84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Z.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V. et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Endocrinology problems.* 2016; 62(4): 60–84. (in Russian)]. DOI: 10.14341/probl201662460-84 ■

АГ	— артериальная гипертензия	КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
АД	— артериальное давление	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	МНО	— международное нормализованное отношение
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	ОР	— относительный риск
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ОШ	— отношение шансов
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВПЧ	— вирус папилломы человека	СД	— сахарный диабет
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ТТГ	— тиреотропный гормон
ДИ	— доверительный интервал	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ФНО	— фактор некроза опухоли
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ИЛ	— интерлейкин	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИМТ	— индекс массы тела	СIN	— цервикальная интраэпителиальная неоплазия
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	Ig	— иммуноглобулин
ИФН	— интерферон		



В Волгограде состоялась межрегиональная конференция РОАГ «Женское здоровье»

29 марта 2019 г. в Волгограде прошла очередная межрегиональная конференция РОАГ «Женское здоровье» (далее — конференция).

Организаторы: Комитет здравоохранения Волгоградской области; Российское общество акушеров-гинекологов; ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; ВОО «Ассоциация врачей акушеров-гинекологов».

Технический организатор — ООО «РУСМЕДИКАЛ ИВЕНТ» при информационной поддержке научно-практического медицинского рецензируемого журнала «Доктор.Ру» Гинекология.

Научная программа конференции была сформирована с учетом актуальных проблем региона и междисциплинарного подхода. Открыла пленарную секцию Татьяна Александровна Веровская, главный внештатный акушер-гинеколог Комитета здравоохранения Волгоградской области, с докладом «Достижения и перспективы акушерской службы Волгоградской области».

Участники активно обсуждали проблемы эпилепсии у беременных. Их отразил в своем докладе Василий Алексеевич Петрухин, профессор, заслуженный врач РФ, директор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Николай Александрович Жаркин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, рассмотрел современные и перспективные методы профилактики и лечения дисфункции тазового дна.

Секцию «Беременность и роды высокого риска» открыли доклады Олега Григорьевича Пекарева, профессора, заместителя директора Института акушерства ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ, и Ткаченко Людмилы Владимировны, профессора, заслуженного врача РФ, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

ческих заболеваниях почек; дифференциальную диагностику обострения почечного процесса и преэклампсии.

О государственном подходе к борьбе с онкологическими заболеваниями в нашей стране свидетельствует проект «Национальная онкологическая программа до 2030 года». В свете этого документа обсуждены междисциплинарные подходы к первичной профилактике и ее роль в снижении смертности от злокачественных образований репродуктивной системы женщины; онкориски, патогенез гиперпластических заболеваний репродуктивной системы и молочных желез. Отмечено, что скрининговые программы по профилактике рака шейки матки, молочной железы у беременных также обязательны, как и вне беременности.

Рассматривались проблемы воспалительных заболеваний репродуктивной системы женщин, принципы терапии и реабилитации пациенток с ВЗОМТ, критерии диагностики и лечение ИППП, значение своевременной диагностики и коррекции инфицирования онкогенными вирусами ВПЧ, преодоления антибиотикорезистентности, которые и сегодня остаются актуальными.

С полной версией программы можно ознакомиться на сайте www.gynecology.school.

Специалисты акушерско-гинекологической службы и смежных направлений: Веровская Т.А. (Волгоград), профессор Пекарев О.Г. (Москва), Бузова Н.А. (Волгоград), Катханова О.А. (Краснодар), Кирсанова Т.В., профессор Козлов П.В. (Москва), Кузнецова И.В. (Москва), Лысенко С.Н. (Москва), профессор Петрухин В.А. (Москва), Протасова А.Э. (Санкт-Петербург), Пустотина О.А. (Москва), Селихова М.С. (Волгоград), профессор Ткаченко Л.В. (Волгоград).

Конференция была аккредитована Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования МЗ РФ на 6 баллов (кредитов).

Комитет здравоохранения Волгоградской области оказал поддержку в виде издания приказа о направлении врачей на конференцию и осуществления рассылки информационного письма по лечебно-профилактическим учреждениям города и области.

В конференции приняли участие 312 специалистов, из которых 192 посетили мероприятие лично и 120 подключились к онлайн-трансляции.

В рамках конференции работала выставка продукции фармацевтических компаний. Генеральным спонсором выступила компания «Эбботт Лэбораториз», главным — компания «Байер».

Конференции РОАГ «Женское здоровье» ориентированы на постоянный диалог специалистов и позволяют врачу приобрести современные знания.

До встреч на конференциях РОАГ «Женское здоровье» в 2020 году! ■

Технический организатор
ООО «РУСМЕДИКАЛ ИВЕНТ»



Слева направо: Веровская Т.А., Жаркин Н.А., Петрухин В.А., Пекарев О.Г.

Доклады были посвящены роли прекоцепционной профилактики в снижении частоты врожденных пороков развития и особенностям прегравидарной подготовки в зависимости от репродуктивного здоровья женщин с привычным выкидышем в анамнезе.

В секции «Профилактика осложнений беременности, современные возможности» обсуждали выбор тактики ведения пациенток на ранних сроках беременности, с невынашиванием беременности; ведение беременности при хрониче-

ТРЕБОВАНИЯ к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»

1. К публикации могут быть представлены только рукописи, которые ранее не публиковались, а также не были направлены для размещения в других (в том числе электронных) изданиях.

2. К рукописи должны прилагаться сопроводительные документы:

- направление от учреждения (сопроводительное письмо) за подписью руководителя либо его заместителя (сканированная копия);
- согласие на публикацию, заверенное личными подписями всех авторов и содержащее:
 - название рукописи;
 - сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения или организации и краткое название), индекс, адрес места работы, Elibrary.ru SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес;
 - номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией;
 - сведения об источниках финансирования (при их наличии);
 - указание на отсутствие конфликта интересов;
 - вклад каждого автора в подготовку рукописи.

Примечание. За точность сведений об авторах редакция ответственности не несет.

3. Формат текста рукописи — Word, шрифт — Times New Roman, кегль — 14, межстрочный интервал — 1,5 пт, поля — не менее 2 см. Все страницы должны быть пронумерованы (начиная с титульной).

На первой (титульной) странице приводятся название статьи (не более 100 знаков с пробелами), инициалы и фамилии всех авторов (авторский коллектив не должен превышать 6 человек, за исключением случаев многоцентровых исследований), учреждения, в которых работают авторы (полные названия и города местонахождения), с дублированием на английском языке.

Примечание. Лица, оказавшие помощь в написании статьи, перечисляются в разделе «Выражение признательности».

4. Максимальный объем рукописи:

- для описания клинического случая или обмена опытом — 20 000 знаков с пробелами (12 страниц А4 в формате Word);
- для исследования — 25 000 знаков с пробелами (14 страниц А4 в формате Word);
- для обзорной работы — 35 000 знаков с пробелами (19 страниц А4 в формате Word).

Примечание. В случае превышения объема рукописи, оправданного с точки зрения авторов, решение о возможности сокращения публикации принимается на заседании редколлегии.

5. В резюме необходимо выделять следующие разделы:

- для исследования:
 - «Цель исследования»;
 - «Дизайн» (рандомизированное, сравнительное и т. д.);
 - «Материалы и методы»;
 - «Результаты» (с указанием конкретных данных и их статистической значимости);
 - «Заключение»;
- для обзора/описания клинического случая или обмена опытом:
 - «Цель обзора»/«Цель статьи»;
 - «Основные положения»;
 - «Заключение».

После резюме приводятся ключевые слова: от трех до пяти слов или словосочетаний для правильного перекрестного индексирования статьи.

Общий объем резюме и ключевых слов не должен превышать 1500 знаков с пробелами для исследований и 1000 знаков с пробелами для других статей.

6. Построение рукописи должно соответствовать типу научной работы.

- Структура исследования:
 - цель исследования;
 - дизайн;
 - материалы и методы: сведения об организации, на базе которой проводили исследование (название, ФИО и ученое звание руководителя), о времени и месте исследования, о способах отбора участников (критериях включения и исключения), о методиках проведения измерений, о способах представления и статистической обработки данных; информация о подписании участниками исследования (их родителями или доверенными лицами) информированного согласия и об одобрении протокола исследования локальным этическим комитетом; при изложении методов исследования с участием животных — подтверждение соблюдения правил проведения работ, этических норм и правил обращения с животными, принятых в РФ;

- результаты (только собственные данные);
- обсуждение;
- заключение.
- Структура обзора:
 - цель обзора;
 - основная часть;
 - заключение.
- Структура описания клинического случая или обмена опытом:
 - введение;
 - описательная часть: краткий анамнез, объективные исследования, лабораторные и инструментальные обследования, проведенное лечение, результаты и прогноз;
 - обсуждение;
 - заключение.

7. Текст рукописи следует адаптировать к правилам журнала:

- для лекарственных средств указываются МНН, торговые названия допускаются только в исключительных случаях;
- названия генов, в отличие от белков, выделяются курсивом;
- сокращения расшифровываются при первом упоминании, употребление сокращений должно быть оправданным.

8. Требования к оформлению иллюстраций:

- таблицы и рисунки не должны содержать одинаковую информацию или дублировать данные, приведенные в тексте;
- все таблицы и рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы, в тексте рукописи должны присутствовать ссылки на них;
- для авторских фотоматериалов необходимо указать ФИО автора или добавить примечание: «Фото авторов»;
- таблицы, рисунки, фотоматериалы, не являющиеся авторскими, должны иметь ссылки на источники, которые надо привести в списке литературы;
- в таблицах все строки и столбцы должны быть четко разграничены и озаглавлены; цифровые показатели приводятся с указанием единиц измерения; все ячейки должны быть заполнены (в случае отсутствия сведений ставится прочерк);
- в графиках необходимо указать показатели и единицы измерения по осям X и Y;
- отсканированные или представляемые в цифровом варианте рисунки, фотоматериалы должны быть хорошего качества и иметь следующие параметры: формат — JPEG или TIFF; разрешение — 300 dpi; размер не менее 8 × 8 см.

9. Требования к оформлению списка литературы:

- список к исследовательским статьям должен включать не более 30 литературных источников (далее — источники), к обзорным — не более 50 источников с превалярованием работ последних пяти лет; с образцами оформления можно ознакомиться на сайте редакции (<https://journaldoctor.ru>);
- список формируется по порядку цитирования источников в рукописи;
- все русскоязычные источники должны быть дублированы на английском языке или оформлены в транслитерированном виде; для транслитерации рекомендуется использовать сайт <http://translit.net/ru/bsi/> (в раскрывающемся списке следует выбрать систему транслита BSI).

Примечание. Не менее 70% источников должны быть изданы в течение последних пяти лет. Включение в список литературы работ, изданных более пяти лет назад, допускается только в случае, если это редкие или высокоинформативные материалы.

Общая информация

1. Рукописи и сопроводительные документы следует направлять на электронный адрес redactor@journaldoctor.ru. Телефоны редакции: +7 (968) 873-70-27; +7 (495) 580-09-96.

Плата с авторов за публикацию материалов не взимается. В случае публикации в журнале редакция предоставляет автору, ответственному за контакты с редакцией, по одному бесплатному экземпляру журнала для каждого автора опубликованной статьи.

2. Рукописи, поступившие в редакцию, подлежат обязательному рецензированию (с порядком рецензирования можно ознакомиться на сайте <https://journaldoctor.ru>). Рукописи, принятые к печати, проходят научное и литературное редактирование.

3. Представляя рукопись, автор соглашается с тем, что в случае, если она будет принята к публикации, исключительные права на ее использование перейдут к НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП» (учредителю журнала).

Исключительное право на статью считается переданным с момента подписания в печать номера журнала, в котором она публикуется.

Автор гарантирует, что исключительное право на статью принадлежит ему на законных основаниях и что он не связан какими-либо обязательствами с третьими лицами в отношении исключительного права на использование статьи. При нарушении данной гарантии и предъявлении в связи с этим претензий автор обязуется самостоятельно и за свой счет урегулировать все претензии. НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП» не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий. За автором сохраняется право использовать свой опубликованный материал в личных, в том числе научных, преподавательских, целях.