

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Авторы номера

Ашрафян Л. А.
Ярмолинская М. И.
Милованов А. П.
Белокриницкая Т. Е.
Милягин В. А.
Костин И. Н.
Пестрикова Т. Ю.
Дикке Г. Б.
Иловайская И. А.
Рымар О. Д.
Бибнева Т. Н.
Апресян С. В.
Юрасова Е. А.
Густоварова Т. А.
Лебеденко Е. Ю.
Фролова Н. И.
Анохова Л. И.
Пономарёва Ю. Н.
Раскин Г. А.
Оразов М. Р.
и другие

Татьяна Евгеньевна Белокриницкая

Интервью с профессором,
заведующей кафедрой акушерства
и гинекологии педиатрического факультета,
факультета повышения квалификации
и профессиональной переподготовки
специалистов Читинской государственной
медицинской академии
читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 6 (150), 2018

150 ВЫПУСК

При поддержке



Ассоциации
гинекологов-
эндокринологов России



Российской ассоциации
по генитальным
инфекциям и неоплазиям

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология
№ 6 (150), 2018

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 2016 — 0,376

Редактор выпуска

Радзинский В. Е., член-корреспондент РАН,
д. м. н., профессор

Научные редакторы

Андреева Е. Н., д. м. н., профессор
Пестрикова Т. Ю., д. м. н., профессор
Поморцев А. В., д. м. н., профессор
Попов А. А., д. м. н., профессор
Рагозин А. К., к. м. н.
Тапильская Н. И., д. м. н. профессор
Чернова Н. И., д. м. н.

Директор журнала

Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru

Медицинский советник

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

Реклама

reklama@rusmg.ru

Шеф-редактор

Сергеева Е. Б., e.sergeeva@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция

Белесева Е. А., design@rusmg.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 из личного архива,
на с. 67 из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Адрес редакции

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

■ — на правах рекламы

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

Издание зарегистрировано Министерством
Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций (ПИ № 77-13286
от 05 августа 2002 г.), перерегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере
массовых коммуникаций, связи и охраны
культурного наследия (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 Агентство «МОРЕ»
Периодичность: 11 номеров в год
Тираж: 10 000 экз.

На сайте www.rusmg.ru и в научной
электронной библиотеке eLIBRARY.RU
доступны полные тексты статей

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

№ 6 (150), 2018

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 Профессор Т. Е. Белокрыницкая: «Необходимо повышать ответственность россиянок за свое здоровье»

АКУШЕРСТВО

- 6–10 Системные и локальные инфекции при беременности как эпигенетический фактор развития тяжелой преэклампсии
Белокрыницкая Т. Е., Фролова Н. И., Анохова Л. И., Колмакова К. А., Плетнёва В. А.
- 11–16 Клинико-морфологическая дифференциация сепсиса во время родов и в послеродовом периоде
Милованов А. П., Миханюшина Н. А., Лебедево Е. Ю.
- 17–24 Диагностика и лечение послеродовых гнойно-септических заболеваний
Апресян С. В., Димитрова В. И., Слюсарева О. А.

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 26–29 Патологические выделения из влагалища: диагностика и лечение
Дикке Г. Б.
- 30–33 Бактериальный вагиноз, сочетанный с цервицитом: эффективность лечения
Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Котельникова А. В.
- 34–39 Цервициты — нерешенная проблема гинекологии
Бибнева Т. Н., Оразов М. Р., Костин И. Н.
- 40–43 Совершенствование дифференциально-диагностических методов при новообразованиях яичников
Ульянова А. В., Пономарёва Ю. Н., Ашрафян Л. А.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 44–48 Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников
Игнатъева Р. Е., Густоварова Т. А., Милягин В. А., Дмитриева Е. В.
- 49–55 Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика
Иловайская И. А.
- 56–60 Комбинированный отечественный инсулин и метформин при сахарном диабете 2 типа в повседневной клинической практике
Рымар О. Д., Рузаева Е. Д., Иванчихин А. Н., Козлова Т. В., Долинская Ю. А.

НА СТЫКЕ ДИСЦИПЛИН

- 61–66 Атипичский эндометриоз мочевого пузыря: описание клинического наблюдения
Байрамова Н. Н., Протасова А. Э., Раскин Г. А., Ярмолинская М. И., Байрамов Х. Н., Дроздов А. А.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

67–68 НОВОСТИ

Анонс

ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ:

Интервью с академиком РАН, профессором, президентом Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. М. Ф. Владимирского Краснополяским В. И.

INTERVIEW

- 4–5 **Prof. T. E. Belokrinskaya:** "We should encourage Russian women to take more responsibility for their health"

OBSTETRICS

- 6–10 **Systemic and Local Infections in Pregnancy as an Epigenetic Factor in the Development of Severe Pre-eclampsia**
T. E. Belokrinskaya, N. I. Frolova, L. I. Anokhova, K. A. Kolmakova, V. A. Pletnyova
- 11–16 **Clinical and Morphological Differential Diagnosis of Sepsis in Labor and Postpartum**
A. P. Milovanov, N. A. Mikhanoshina, E. Yu. Lebedenko
- 17–24 **Diagnosis and Treatment of Postpartum Purulent Septic Diseases**
S. V. Apresyan, V. I. Dimitrova, O. A. Slyusareva

GYNECOLOGY

- 26–29 **Diagnosis and Treatment of Abnormal Vaginal Discharge**
G. B. Dikke
- 30–33 **The Effectiveness of Treatment for Bacterial Vaginosis and Concomitant Cervicitis**
T. Yu. Pestrikova, E. A. Yurasova, A. V. Kotelnikova
- 34–39 **Cervicitis: an Unresolved Gynecological Problem**
T. N. Bebnava, M. R. Orazov, I. N. Kostin
- 40–43 **Improving Differential Diagnosis Techniques for Ovarian Neoplasms**
A. V. Ulyanova, Yu. N. Ponomaryova, L. A. Ashrafyan

ENDOCRINOLOGY

- 44–48 **The Structural and Functional Condition of the Vascular Wall in Young Patients with Premature Ovarian Failure**
R. E. Ignatieva, T. A. Gustovarova, V. A. Milyagin, E. V. Dmitrieva
- 49–55 **Hyperandrogenic Disorders and Female Diseases: Differential Diagnosis and Treatment Approaches**
I. A. Ilovaiskaya
- 56–60 **Russian-made Premixed Insulin Combined with Metformin for Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Everyday Clinical Practice**
O. D. Rymar, E. D. Ruzayeva, A. N. Ivanchikhin, T. V. Kozlova, Yu. A. Dolinskaya

CROSS-DISCIPLINARY APPROACH

- 61–66 **Atypical Endometriosis of the Urinary Bladder: a Clinical Case**
N. N. Bairamova, A. E. Protasova, G. A. Raskin, M. I. Yarmolinskaya, Kh. N. Bairamov, A. A. Drozdov

66 LIST OF ABBREVIATIONS

67–68 NEWS

Announcement

SEE NEXT ISSUE:

Interview with Professor V. I. Krasnopolskiy, a member of the Russian Academy of Science, President of Moscow Regional Scientific Centre of Obstetrics and Gynaecology named after M. F. Vladimirovskiy

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Gynecology Endocrinology
No. 6 (150), 2018

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 (2016): 0.376

Issue Editor

V. E. Radzinsky, Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

Science Editors:

E. N. Andreeva, Professor, Doctor of Medical Sciences
T. Yu. Pestrikova, Professor, Doctor of Medical Sciences
A. V. Pomortsev, Professor, Doctor of Medical Sciences
A. A. Popov, Professor, Doctor of Medical Sciences
A. K. Ragozin, Candidate of Medical Sciences
N. I. Tapilskaya, Professor, Doctor of Medical Sciences
N. I. Chernova, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E. G. Antoniadis, antoniadi@rusmg.ru

Medical Counselor

O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

For advertising inquiries please contact us at:
reklama@rusmg.ru

Managing Editor

E. B. Sergeeva, e.sergeeva@rusmg.ru

Journal layout and color scheme

E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

Photos

Front cover and page 4: Courtesy of the author
Page 67: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

Journal Central Office:

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

■ This is paid promotional information

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

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: 000 MORE Agency
Frequency: 11 issues a year
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at www.rusmg.ru and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Антиониadi 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; **Малявин 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
Сизыкина Л. П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Арков 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
Сутурин 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
Мартьянов 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. Geppe, Yu. A. Karpov, L. V. Luss, A. G. Malyavin, 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. Korotky, R. V. Petrov, V. A. Revyakina, L. P. Sizyagina

Anesthesiology and Critical Care Medicine

V. V. Arkov, R. R. Gubaidullin, A. V. Kochetkov, A. M. Ovechkin, D. N. Protzenko, M. A. Rassulova, E. A. Turova

Gastroenterology

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

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. Fatkullyn, M. V. Shestakova

Cardiology Internal Medicine

S. N. Avdeev, V. A. Aksyonova, O. I. Boeva, O. L. Bokeria, E. Yu. Vasilieva, A. L. Vyortkin, 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. Oдинак, 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. Revyakina, V. M. Studenikin, V. K. Tatochenko, M. Yu. Shcherbakova

«Необходимо повышать ответственность россиянок за свое здоровье»



Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Читинской государственной медицинской академии, заслуженный врач РФ.

Член Правления Российского общества акушеров-гинекологов, Правления Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов России, президент Забайкальского общества акушеров-гинекологов (г. Чита).

Автор и соавтор свыше 600 научных публикаций, 8 монографий, 10 изобретений, более 40 руководств и пособий для врачей и студентов. Под ее руководством защищены 2 докторские и 16 кандидатских диссертаций.

— **Уважаемая Татьяна Евгеньевна, что повлияло на Ваше решение стать врачом и на выбор специальности акушера-гинеколога?**

— Будучи школьницей, мечтала связать свою профессию с медицинской генетикой, но семейные обстоятельства сложились так, что не смогла уехать из родного города. Я поступила в Читинский медицинский институт на лечебный факультет, однако не оставила свою мечту. На втором курсе стала заниматься в студенческом научном кружке кафедры общей хирургии и поняла, что мое призвание — хирургическая специальность. Мой дорогой друг и наставник, прекрасный общий хирург профессор Дмитрий Иванович Даренский настоял, чтобы я специализировалась в акушерстве и гинекологии, за что я ему благодарна.

— **Ваше кредо — сохранение репродуктивного здоровья женщин. Как Вы считаете, какие факторы сегодня определяют негативные тенденции состояния здоровья девочек-подростков?**

— Как врач и как православная христианка я считаю, что основным фактором, негативно влияющим на здоровье и репродуктивный потенциал россиянок, является отсутствие духовности и целомудрия. Отсюда — ранняя сексуальная инициация и гендерное поведение, способствующие распространению генитальных инфекций, аборт, связанных с ними осложнений, которые неизбежно приводят к проблемам репродуктивного здоровья. Поэтому первоочередная задача образовательных программ для молодежи — воспитание ответственного отношения к сво-

ему здоровью, к вопросам семьи и сексуальных отношений, к планированию беременности.

— **Какое влияние оказывают инфекции на репродуктивную систему женщины?**

— Действие инфекционных агентов на репродуктивную систему женщины — прямое и опосредованное. В связи с этим влияние инфекций колоссально и не имеет точного выражения в цифровом эквиваленте.

Прямое повреждающее действие заключается в том, что практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище, за исключением лакто- и бифидобактерий, могут являться инициаторами воспалительного процесса репродуктивных органов и появления проблем, с ним связанных: синдрома хронической тазовой боли (24%), бесплодия (40%), невынашивания беременности и др. Опосредованное влияние инфекционных агентов на организм женщины более масштабно — оно затрагивает и центральные уровни регуляции функции репродуктивной системы.

При персистенции инфекции возникают изменения в иммунной системе, что само по себе может стать причиной бесплодия или неадекватного ответа матери на наступление беременности с последующими репродуктивными потерями. В настоящее время накоплено много сведений и о роли инфекций в патогенезе пролиферативных доброкачественных и неопластических заболеваний органов репродуктивной системы.

— **Актуальной остается проблема инфекций у беременных. Какова роль прегравидарной подготовки**

в снижении рисков предстоящей беременности?

— Инфекций, специфичных для беременных, нет. В период гестации могут возникнуть или обостриться любые локальные и общие инфекционные заболевания. Следует отметить, что вероятность инфицирования и генерализации процесса у беременных выше, чем у небеременных. Еще одной особенностью инфекционных заболеваний у беременных является асимптомное течение или стертость клинической картины. Но следует помнить, что даже при латентном течении заболевания имеется высокая вероятность повреждающего действия инфекционного агента на плод.

Данные факты подтверждают чрезвычайную важность прегравидарной подготовки, которая призвана выявить риски предстоящей беременности и принять меры к уменьшению их реализации. Она включает комплексное обследование обоих родителей и при необходимости лечение.

— **Глобальной проблемой сейчас остается антибиотикорезистентность. Каково Ваше мнение: есть ли пути ее преодоления?**

— Если мы не предпримем срочных действий сегодня, завтра человечество вступит в постантибиотическую эру, и те инфекции, которые мы успешно лечим, вновь станут неизлечимыми. Антибиотикорезистентность — реальная масштабная угроза существованию человечества! Это должны понимать медицинские работники и лица, определяющие политику в области здравоохранения, пациенты и представители сельскохозяйственной сферы, в которой тоже стали широко применяться

антибиотики. Реальные пути решения — повышение осведомленности населения о проблеме устойчивости к антибиотикам, пропаганда их правильного использования, налаживание системы аудита и контроля применения антибиотиков. Соблюдение клинических протоколов, предписывающих показания и режимы введения антибактериальных препаратов, — тоже важный вклад в сдерживание антибиотикорезистентности.

— Вы были одним из инициативных соавторов разработки и внедрения отечественных клинических рекомендаций по лечению и профилактике гриппа у беременных. Расскажите, пожалуйста, о том, что предшествовало их созданию.

— Забайкальский край стал первым регионом Российской Федерации, где осенью 2009 года возникла эпидемия гриппа А(Н1N1). Данный вирус был типичной внезапно возникшей инфекцией, что объяснялось переходом известного возбудителя на «нового хозяина». Этим и была обусловлена высокая контагиозность и патогенность вируса гриппа А(Н1N1). С первых дней эпидемии в Забайкальском крае мы столкнулись с массовой заболеваемостью беременных и тяжелым молниеносным развитием у них осложнений гриппа.

Наш опыт по ведению беременных с гриппом, без преувеличения, является самым обширным в современном мире. Материалы ВОЗ и CDC, которыми пользовались врачи мира во время пандемии гриппа 2009 года, не содержали сведения по фармпрофилактике гриппа и акушерской тактике, а эти аспекты чрезвычайно важны для сохранения здоровья и жизни будущей матери и ее ребенка. На основе клинического анализа наблюдений гриппа у беременных, тщательной оценки летальных исходов от пандемического гриппа и данных аутопсий сотрудниками Читинской государственной медицинской академии, ведущими специалистами Министерства здравоохранения Забайкальского края и Краевой клинической больницы города Читы был разработан Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных. После внедрения данного протокола на территории Забайкальского края летальные исходы среди беременных, заболевших гриппом, не зарегистрированы. Его мы успешно использовали в 2011 году в период второй волны эпидемического цикла вируса А(Н1N1). Протокол лег в основу информационных писем

Минздрава России 2009 и 2016 годов по лечению гриппа у беременных.

— Каково Ваше отношение к вакцинации? Какие прививки необходимо сделать женщине, планирующей беременность?

— Благодаря вакцинации ежегодно в мире сохраняются жизни миллионов людей. Будущая мать на этапе планирования беременности должна пройти вакцинацию, если до наступления беременности она серонегативна в отношении вируса кори, краснухи и ветряной оспы. В прекоцепционном периоде в доэпидемический сезон также нужно проводить вакцинацию от гриппа.

— Одним из направлений Вашей научной деятельности была и остается профилактика ВПЧ-инфекции. Какова ее распространенность в настоящее время? Считаете ли Вы необходимым широкое внедрение в России профилактических вакцин от ВПЧ-инфекции?

— ВПЧ-инфекция на протяжении двух десятков лет находится в спектре наших научных интересов. В 2017 году нами проведено кросс-секционное исследование с участием 200 женщин в возрасте 18–45 лет. ВПЧ высокого онкогенного риска были выявлены у 42% обследованных. Я как соавтор-разработчик федерального клинического протокола «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» очень рада, что теперь Россия, как и ведущие цивилизованные страны мира, перешла на международные алгоритмы цервикального скрининга, включающего ВПЧ-тест.

К профилактическим вакцинам от ВПЧ-инфекции я отношусь положительно, но не считаю их панацеей и способом, который может кардинально решить проблему профилактики рака шейки матки в масштабах России. Необходимо повышать уровень ответственности россиян за свое здоровье. Женщины должны организовано и активно участвовать в программах скрининга рака шейки матки. Следует мобилизовать и объединить усилия медицинских работников, педагогов, общественных и религиозных деятелей, нацеленные на воспитание и возрождение духовности и приверженности к здоровому образу жизни.

— Чем Вы и коллектив Вашей кафедры занимаетесь сейчас?

— В последние годы много времени уделяю разработке российских и регио-

нальных клинических протоколов оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Совместно с сотрудниками кафедры продолжаем научные исследования репродуктивного здоровья женщин, больших акушерских синдромов и онкопролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы.

— Вы много лет возглавляете кафедру акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. Какими Вы видите перспективы развития последипломного образования?

— В век стремительно накапливаемых знаний и меняющихся представлений и технологий невозможно обойтись без непрерывного образования. Основная цель НМО — обеспечение гарантии гражданам РФ, что в медицинских организациях оказывается качественная и безопасная медицинская помощь. Предлагаемая сегодня модель НМО, на мой взгляд, нуждается в доработке и совершенствовании. В настоящее время следует максимально быстро урегулировать возможность участия профессиональных медицинских сообществ в повышении квалификации врачей, а для этого необходимо внести поправки в соответствующие отраслевые законы. Государственные образовательные учреждения и профессиональные сообщества должны совместно разрабатывать образовательные программы для медицинских работников.

— Чем Вы заполняете, несомненно, редкие часы досуга?

— Обязательно посещаю храм — там особенно остро понимаешь, в чем правда жизни, а где всего лишь истина момента. Занимаюсь бегом, плаванием. Люблю читать исторические романы и современные детективы.

— Что бы Вы пожелали нашим читателям, особенно начинающим врачам?

Начинающим докторам желаю иметь терпеливых и мудрых наставников. Желаю всем выработать привычку и потребность постоянного профессионального самосовершенствования. Пусть ваш круг коллег и единомышленников постоянно расширяется и не имеет государственных границ!

Специально для *Доктор.Ру*
Антониади Е. Г.



Системные и локальные инфекции при беременности как эпигенетический фактор развития тяжелой преэклампсии

Т. Е. Белокрыницкая, Н. И. Фролова, Л. И. Анохова, К. А. Колмакова, В. А. Плетнёва

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Цель исследования: дать оценку риска развития тяжелой преэклампсии (ПЭ) у беременных с генетической предрасположенностью к ПЭ и острыми инфекционными процессами, возникшими при беременности.

Дизайн: ретроспективное исследование по типу «случай — контроль».

Материалы и методы. Исследование включало 50 женщин с тяжелой ПЭ (основная группа) и 50 женщин с неосложненной беременностью (группа сравнения) в возрасте от 20 до 35 лет. Все пациентки имели спонтанную одноплодную беременность, были сопоставимы по социальному статусу, паритету, не имели в прошлом артериальной гипертензии, болезней почек, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, метаболических заболеваний, ПЭ в анамнезе и являлись носительницами генетических полиморфизмов *AGTR1-1166CC*, *NOS3-894TT* — предикторов ПЭ — или их сочетания. Генетические полиморфизмы исследовали методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. Достоверность межгрупповых различий оценивали по критериям Стьюдента и χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $\chi^2 > 3,84$ и $p \leq 0,05$. Силу связи между инфекционным процессом при беременности и частотой развития тяжелой ПЭ определяли по величине отношения шансов (ОШ) и его 95%-ному доверительному интервалу (ДИ).

Результаты. Выявлено, что у матерей с системными инфекционными процессами риск развития ПЭ был значимо выше (ОШ = 49,6; 95%-ный ДИ: 13,05–188,64), чем при локальных инфекциях нижнего отдела генитального тракта (ОШ = 4,5; 95%-ный ДИ: 1,49–6,71). Наибольший риск ПЭ отмечен для бессимптомной бактериурии (ОШ = 17,0; 95%-ный ДИ: 4,66–61,81), для гестационного пиелонефрита он был значительно ниже (ОШ = 5,4; 95%-ный ДИ: 1,69–10,54), для острых респираторных инфекций — статистически незначим (ОШ = 2,0; 95%-ный ДИ: 0,71–4,69). Цитомегаловирусная инфекция (2%) и токсоплазмоз (2%) зарегистрированы в период гестации только в группе пациенток с тяжелой ПЭ. Из локальных инфекционных процессов максимальный риск развития ПЭ установлен для острого неспецифического бактериального вагинита, вызванного условно-патогенной флорой (ОШ = 6,7; 95%-ный ДИ: 1,90–11,02). Меньший риск ПЭ был ассоциирован с острым кандидозным вульвовагинитом (ОШ = 4,3; 95%-ный ДИ: 1,45–9,99). Только у пациенток с тяжелой ПЭ при беременности имели место цервицит, вызванный *Chlamydia trachomatis* (4%), острый трихомонадный кольпит (2%) и бактериальный вагиноз (4%).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что инфекционные заболевания при беременности являются значимым эпигенетическим фактором риска развития тяжелой ПЭ у пациенток с генетической предрасположенностью к гипертензивным осложнениям в период гестации. Клинически и экономически эффективной стратегией снижения частоты тяжелой ПЭ и вызванных ею материнских и перинатальных осложнений и потерь можно считать профилактику, раннюю диагностику, своевременное и адекватное лечение бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций у беременных.

Ключевые слова: гены артериальной гипертензии, материнская инфекция, преэклампсия, эпигенетический фактор.

Для цитирования: Белокрыницкая Т. Е., Фролова Н. И., Анохова Л. И., Колмакова К. А., Плетнёва В. А. Системные и локальные инфекции при беременности как эпигенетический фактор развития тяжелой преэклампсии // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 6–10.



Systemic and Local Infections in Pregnancy as an Epigenetic Factor in the Development of Severe Pre-eclampsia

T. E. Belokrinitskaya, N. I. Frolova, L. I. Anokhova, K. A. Kolmakova, V. A. Pletnyova

Chita State Academy of Medicine

Study Objective: To assess the risk of severe pre-eclampsia (PE) in pregnant women with acute infections during pregnancy and a genetic predisposition to PE.

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

Materials and Methods: Fifty women with severe PE (main group) and 50 women with an uncomplicated pregnancy (comparison group), aged 20 to 35, were enrolled in the study. All patients had a spontaneous singleton pregnancy, were similar in social status and parity, had no history of PE, hypertension, kidney disease, or cardiovascular, autoimmune, or metabolic disorders, and had the *AGTR1-1166CC* and/or *NOS3-894TT* genetic polymorphisms (predictors of PE). Genetic polymorphisms were studied using polymerase chain reaction with real-time detection of amplification products. The statistical significance of differences between the groups was assessed by the Student test and the χ^2 test. Statistically significant differences were defined as values of $\chi^2 > 3.84$ and $p \leq 0.05$. The strength of association between infection in pregnancy and the frequency of severe PE was determined by the odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI).

Study Results: The study showed that women with systemic infections were at significantly higher risk for PE (OR 49.6; 95% CI: 13.05–188.64) than those with local infections of the lower reproductive tract (OR 4.5; 95% CI: 1.49–6.71). Women with asymptomatic bacteriuria

Анохова Людмила Ильинична — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru

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

(Окончание на с. 7.)

were at the highest risk for PE (OR 17.0; 95% CI: 4.66-61.81). Those with gestational pyelonephritis were at a significantly lower risk (OR 5.4; 95% CI: 1.69-10.54), while in the group of women with acute respiratory infections for PE was statistically insignificant (OR 2.0; 95% CI: 0.71-4.69). Cytomegalovirus infection (2%) and toxoplasmosis (2%) during pregnancy were reported only in women with severe PE. Among the women with local infections, the highest risk for PE was associated with acute non-specific bacterial vaginitis caused by mixed flora (opportunistic pathogens) (OR: 6.7; 95% CI: 1.90-11.02). Lower risk was associated with acute *Candida* vulvovaginitis (OR: 4.3; 95% CI: 1.45-9.99). Only patients with severe PE had cervicitis caused by *Chlamydia trachomatis* (4%), acute trichomonal vaginitis (2%), and bacterial vaginosis (4%) during pregnancy.

Conclusion: These data show that infections during pregnancy are a significant epigenetic risk factor for severe PE in patients with a genetic predisposition to hypertension complications during gestation. A clinically and economically effective strategy for reducing the frequency of severe PE and the maternal and perinatal complications and losses it causes should be based on the prevention, early diagnosis, and prompt and appropriate treatment of bacterial, viral, and parasitic infections in pregnant women.

Keywords: hypertension genes, maternal infection, pre-eclampsia, epigenetic factor.

For reference: Belokrinitskaya T. E., Frolova N. I., Anokhova L. I., Kolmakova K. A., Pletnyova V. A. Systemic and Local Infections in Pregnancy as an Epigenetic Factor in the Development of Severe Pre-eclampsia. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 6–10.

Согласно современной статистике, частота преэклампсии (ПЭ) составляет 2–8%, АГ осложняет около 10% беременностей [1, 2]. По информации ВОЗ, доля гипертензивных расстройств при беременности в структуре материнской смертности в мире в 2014 г. — 14% (2-е ранговое место) [3]. По официальным данным Минздрава России, в течение последних 10 лет гипертензивные осложнения при беременности занимали 2–4-е места среди причин материнской смертности, их количество в 2014 г. — 15,7%, в 2015 г. — 10,2% в общей структуре материнских потерь [4].

Медицинская и социально-демографическая значимость проблемы заключается в том, что гипертензивные расстройства при беременности, ПЭ, эклампсия являются причинами тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их младенцев, существенно ухудшают качество последующей жизни женщины, повышают вероятность нарушений физического и нервно-психического развития, создают преморбидный фон и увеличивают риск соматических заболеваний у детей в будущем [1, 5–8].

По сведениям современной статистики, эта группа осложнений беременности становится второй непосредственной причиной ante- и постнатальной смертности в развитых странах, составляя 12–18% и в 20–25% наблюдений влияя на формирование общего показателя перинатальной смертности [9].

Доказано, что надлежащий междисциплинарный подход к лечению и ведению этих пациенток позволяет предотвратить большую часть неблагоприятных исходов для матери и плода [10]. Стратификация риска при АГ и ПЭ у беременных основана прежде всего на персонализированной оценке факторов риска (конфаундеров), которые в настоящее время хорошо изучены и представлены в клинических рекомендациях, протоколах профессиональных сообществ акушеров-гинекологов разных стран и сведениях доказательной медицины [11–16]. Известно, что ПЭ имеет мультифакториальную природу и является результатом суммарного воздействия эпигенетических и молекулярно-генетических факторов [17–20].

Согласно современным представлениям, наиболее распространенными факторами риска развития ПЭ являются: ПЭ в анамнезе, раннее начало ПЭ и преждевременные роды в сроке менее 34 недель в анамнезе, ПЭ больше чем в одной пред-

шествующей беременности, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия, СД 1 или 2 типа, хроническая гипертензия, семейная история сердечно-сосудистых заболеваний, семейная история ПЭ (мать или сестра), возраст 40 лет или более, ИМТ = 35 кг/м² или более при первом посещении (в первом триместре), чрезмерная прибавка веса во время беременности и др. [10–13, 16]).

Развитие и внедрение в клиническую практику методов индивидуальной (молекулярной) и предиктивной (предсказательной) медицины дали широкие возможности доклинической диагностики наследственной предрасположенности к заболеваниям и осложнениям беременности, что позволяет предпринять определенные меры для их профилактики [18–20].

По данным современной литературы, с повышенным риском развития ПЭ ассоциированы аллельные варианты генов сосудистой системы [18, 19, 21–24]. На роль генов-кандидатов тяжелой ПЭ претендуют генетические полиморфизмы *AGTR1-1166A>C* и *NOS3-894G>T* и особенно сочетания *AGTR1-1166CC/NOS3-894TT* [18, 21–24]. Однако общеизвестно, что внешние воздействия (эпигенетика) оказывают значительное влияние на реализацию генетической программы. Эпигенетический контроль может усиливать (промотировать) первичный сигнал (стимуляцию промотора) или осуществлять подавление экспрессии генов (сайленсинг) [25].

В последние годы в зоне пристального внимания исследователей находится роль различных инфекционных агентов в развитии ПЭ [26–28].

Цель исследования: дать оценку риска развития тяжелой ПЭ у беременных с генетической предрасположенностью к ПЭ и острыми инфекционными процессами, возникшими при беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 64 от 23 июня 2014 г.). Проведен ретроспективный анализ течения беременности у 50 пациенток с тяжелой ПЭ (основная группа) и 50 женщин (группа сравнения) с неосложненным

Колмакова Кристина Андреевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru

Плетнёва Валерия Андреевна — студентка 6-го курса, член молодежного научного общества кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: pochta@chitgma.ru

Фролова Наталия Ивановна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: taasyaa@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 6.)

течением гестации в Забайкальском краевом перинатальном центре (г. Чита, главный врач — Е. Н. Агафонова).

Критерии исключения из исследования: возраст матери моложе 20 и старше 35 лет, ИМТ = 35 кг/м² или более в первом триместре гестации, курение, употребление алкоголя или наркотических средств, экстрагенитальные заболевания, наличие у пациентки или семейная история (мать или сестра) ПЭ в анамнезе, беременность после ЭКО, многоплодие.

Все пациентки имели одноплодную беременность, были сопоставимы по социальному статусу, паритету и являлись носительницами генетических полиморфизмов *AGTR1-1166CC*, *NOS3-894TT* или их сочетания.

Генетические исследования выполнены в НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института — профессор Ю. А. Витковский). Генетические полиморфизмы идентифицировали на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Использована ПЦР с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор ДТ-96, ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с помощью комплектов реагентов «КардиоГенетика Гипертония» (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва). Частоты генотипов обследованных пациенток проверяли на соответствие закону Харди — Вайнберга.

Диагноз тяжелой ПЭ ставился согласно критериям, предписанным клиническими рекомендациями «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», утвержденными Минздравом России (2016), на основании наличия таких симптомов, как тяжелая АГ (систолическое АД более или равно 160 мм рт. ст., диастолическое более или равно 110 мм рт. ст.), протеинурия более 5 г/л в 24-часовой пробе мочи или более 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, а также одного или более критериев тяжелой ПЭ, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности (HELLP(ELLP)-синдром; церебральные или зритель-

ные расстройства; олигурия < 500 мл/сут, повышение уровня креатинина; отек диска зрительного нерва; повышение уровней ферментов АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы; тромбоцитопения и/или ее прогрессирование; боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота и др.) [16].

Статистический анализ полученных результатов произведен с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность различия между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t); между долями — по критерию χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $\chi^2 > 3,84$ и $p \leq 0,05$. Силу связи между изучаемым воздействием (инфекционным процессом) и частотой ПЭ оценивали по величине показателя ОШ. ДИ, приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки сравниваемых групп были сопоставимы по основным медико-социальным характеристикам: возрасту (средний возраст в основной группе — $31,5 \pm 3,3$ года, в группе сравнения — $31,1 \pm 3,9$ года, $p = 0,126$), ИМТ — $23,6 \pm 4,2$ кг/м² vs $24,1 \pm 3,2$ кг/м² ($p = 0,093$), паритету (первородящих было 50% vs 44% ($p\chi^2 = 0,687$); многорожавших не было), наличию искусственных абортов (48% vs 41%, $p\chi^2 = 0,688$) и спонтанных выкидышей (28% vs 32%, $p\chi^2 = 0,827$).

Острые инфекционно-воспалительные заболевания, перенесенные при беременности пациентками сравниваемых групп, представлены в таблице.

Полученные данные свидетельствуют, что у матерей с системными инфекционными процессами риск развития ПЭ был выше более чем в 10 раз (ОШ = 49,6; 95%-ный ДИ: 13,05–188,64) в сравнении с беременными, имевшими локальные инфекции нижнего отдела генитального тракта (ОШ = 4,5; 95%-ный ДИ: 1,49–6,71). При анализе отдельных нозологических форм заболеваний инфекционной природы установлено, что наибольший риск развития ПЭ был при наличии бессимптомной бактериурии. Гестационный пиело-

Таблица 1

Инфекционные заболевания при беременности и риск развития преэклампсии, n (%)

Инфекции при беременности	Основная группа (n = 50)	Группа сравнения (n = 50)	χ^2	P	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал
Системные инфекции (всего)	47 (94)	7 (14)	50,64	0,001	49,6*	13,05–188,64
Бессимптомная бактериурия	26 (52)	3 (6)	25,70	0,001	17,0*	4,66–61,81
Гестационный пиелонефрит	5 (10)	1 (2)	1,60	0,207	5,4*	1,69–10,54
Острые респираторные инфекции	14 (28)	8 (16)	1,46	0,228	2,0	0,71–4,59
Цитомегаловирусная инфекция	1 (2)	0	–	–	–	–
Токсоплазмоз	1 (2)	0	–	–	–	–
Локальные инфекции нижнего отдела генитального тракта (всего)	21 (42)	7 (14)	9,72	0,003	4,5*	1,49–6,71
Острый неспецифический бактериальный вагинит (условно-патогенные бактерии)	6 (12)	1 (2)	1,69	0,193	6,7*	1,90–11,02
Кандидозный вульвовагинит	4 (8)	1 (2)	0,84	0,359	4,3*	1,45–9,99
Цервицит, ассоциированный с <i>Ureaplasma species</i> , <i>Urealyticum parvum</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>	6 (12)	5 (10)	0,51	0,475	1,23	0,21–3,98
Бактериальный вагиноз	2 (4)	0	0,51	0,475	–	–
Цервицит, ассоциированный с <i>Chlamydia trachomatis</i>	2 (4)	0	–	–	–	–
Трихомонадный кольпит	1 (2)	0	–	–	–	–

* Результаты статистически значимы.

нефрит повышал риск развития тяжелой ПЭ более чем в 5 раз (ОШ = 5,4; 95%-ный ДИ: 1,69–10,54). Только в группе женщин с ПЭ в период гестации зарегистрированы такие серьезные инфекционные заболевания, как цитомегаловирусная инфекция и токсоплазмоз, по поводу которых пациентки получали системную терапию, назначенную врачом-инфекционистом.

Из локальных инфекционных процессов в исследуемых группах отмечены только острые вагиниты и цервициты, перенесенные во II–III триместре беременности, которые в целом повышали риск развития тяжелой ПЭ в 4,5 раза. При этом максимальный риск ПЭ установлен для острого неспецифического бактериального вагинита, вызванного условно-патогенной флорой (ОШ = 6,7; 95%-ный ДИ: 1,90–11,02). С 4-кратным увеличением риска ПЭ был ассоциирован острый кандидозный вульвовагинит (ОШ = 4,3; 95%-ный ДИ: 1,45–9,99). Нами не выявлен риск развития тяжелой ПЭ у пациенток, перенесших цервициты, ассоциированные с *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma species*, *Ureaplasma urealyticum* (ОШ = 1,23; 95%-ный ДИ: 0,21–3,98). В то же время только у пациенток с тяжелой ПЭ при беременности имели место цервицит, вызванный *Chlamydia trachomatis*, острый трихомонадный кольпит и бактериальный вагиноз.

ОБСУЖДЕНИЕ

В фокусе современных представлений ПЭ — это мультифакториальное заболевание, обусловленное воздействием социально-биологических факторов (возраста, социального статуса, этнической принадлежности и др.), экстрагенитальных заболеваний матери (сердечно-сосудистых, метаболических, аутоиммунных, органов мочевыделительной системы, хронических инфекций и др.), особенностей настоящей беременности (многоплодие, ЭКО и др.) и генетической предрасположенности [1, 2, 10–17, 22–24]. При этом вклад генетических факторов в патогенез ПЭ составляет около 55 % [29].

Как свидетельствуют работы последних лет, эпигенетические факторы оказывают значительное влияние на клиническую реализацию эффектов генов-кандидатов развития гипертензивных расстройств при беременности [20, 30–33]. Инфекционно-воспалительные заболевания и даже неактивный микробиом беременной в последние годы рассматриваются как триггерные агенты ПЭ. В метаанализе, включившем 16 исследований, сделано заключение, что беременные с бактериальной или вирусной инфекцией подвержены более высокому риску развития ПЭ по сравнению с пациентками без инфекции (ОР = 2,1; 95%-ный ДИ: 1,6–2,7) [34].

У женщин-носительниц генетических полиморфизмов *AGTR1-1166A>C*, *AGTR2-3123C>A*, *BKR2-58T>C*, имевших хронический пиелонефрит, зарегистрирован повышенный риск гестоза (ПЭ), при этом разработанная авторами математическая модель риска возникновения данного осложнения беременности обладает чувствительностью 69% [30].

Результаты данного исследования также подтвердили высокую частоту возникновения ПЭ у пациенток, имеющих

генетическую предрасположенность к гипертензивным нарушениям (носительницы полиморфизмов генов *AGTR1-1166CC* и *NOS3-894TT*) и перенесших в период беременности инфекции органов мочевыделительной системы. Нами установлено, что гестационный пиелонефрит повышает вероятность развития ПЭ в 17 раз, бессимптомная бактериурия — в 5,4 раза. В 2016 г. S. R. Easter и соавт. получили аналогичные результаты: ОР развития ПЭ при инфекциях мочевыводящего тракта у беременных составил 5,29 (95%-ный ДИ: 3,54–7,89) [27].

Нами не обнаружено статистически значимое повышение риска возникновения ПЭ у женщин, имевших в период гестации острые респираторные заболеваниями (ОШ = 2,0; 95%-ный ДИ: 0,71–4,59), что согласуется с данными других авторов [35]. При этом следует особо отметить, что наши предыдущие исследования на большой когорте пациенток (n = 682) с пандемическим гриппом A(H1N1)09 показали, что среднетяжелая и тяжелая гриппозная инфекция у беременных повышает риск развития ПЭ в 11,2 раза [36]. Противоречия этих двух исследований обусловлены существенной разнородностью клинических групп. В настоящем исследовании, во-первых, мы анализировали только наблюдения тяжелой ПЭ и только у беременных-носительниц полиморфизмов генов АГ *AGTR1-1166CC* и *NOS3-894TT*; во-вторых, группа беременных, перенесших острые респираторные заболевания, была неоднородна по виду инфекционного агента и включала пациенток с гриппом A(H3N2), парагриппом, респираторным синцитиовирусом, метапневмовирусом.

Исходя из сведений современной литературы, можно сделать заключение, что основными патогенетическими механизмами, реализующими ассоциативную связь между инфекциями у матери и повышенным риском развития ПЭ, являются активация Th1-цитокинпродуцирующих клеток, высокие уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-12 и др.), дисфункция эндотелия, усиление экспрессии генов сосудистого эндотелиального фактора роста с рецептором 1, развитие и прогрессирование окислительного стресса, увеличение уровней антиангиогенных белков и др. [26, 37]. Эти ключевые механизмы также лежат в основе развития системного воспалительного ответа, которому в настоящее время отводится существенная роль в патогенезе ПЭ [20, 37, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что инфекционные заболевания при беременности становятся значимым эпигенетическим фактором риска развития тяжелой преэклампсии (ПЭ) у пациенток с генетической предрасположенностью к гипертензивным осложнениям в период гестации. Клинически и экономически эффективной стратегией снижения частоты тяжелой ПЭ и вызванных ею материнских и перинатальных осложнений и потерь можно считать профилактику, раннюю диагностику, своевременное и адекватное лечение бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций у беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin. Perinatol.* 2012; 36(1): 56–9.
2. Steegers E. A., von Dadelszen P., Duvekot J. J., Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet.* 2010; 376(9741): 631–442.
3. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A. B., Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Global Health.* 2014; 2(6): 323–33.
4. Байбарина Е. Н. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2015 году. М.; 2016. 33 с. [Bajbarina E. N. Osnovnyye pokazateli

deyatelnosti akushersko-ginekologicheskoy sluzhby v Rossijskoj Federacii v 2015 godu. М.; 2016. 33 s. (in Russian)]

5. Сидорова И. С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2015; 5(2): 4–9. [Sidorova I. S. Reshennyye voprosy i nereshennyye problemy preehklampsii v Rossii. *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2015; 5(2): 4–9. (in Russian)]
6. Young B., Hacker M. R., Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy.* 2012; 31(1): 50–8. DOI:10.3109/10641955.2010.544955.

7. Barton J. R., Barton L. A., Istwan N. B., Desch C. N., Rhea D. J., Stanziano G. J. et al. Elective delivery at 340/7 to 366/7 weeks' gestation and its impact on neonatal outcomes in women with stable mild gestational hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204(1): 44.e1–e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.030
8. Andersgaard A. B., Acharya G., Mathiesen E. B., Johnsen S. H., Straume B., Øian P. Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(2): 143.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.09.032
9. Стародубов В. И., Суханова Л. П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. М.: ИД «Менеджер здравоохранения»; 2012. 320 с. [Starodubov V. I., Suhanova L. P. *Reproduktivnyye problemy demograficheskogo razvitiya Rossii*. М.: ИД "Menedzher zdavoohraneniya"; 2012. 320 s. (in Russian)]
10. World Health Organization. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization; 2011. 48 p.
11. RCOG. Guideline No. 10(A). The Management of Severe Pre-eclampsia/Eclampsia. 2010. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg10a/> (дата обращения — 15.04.2018).
12. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) Hypertension in Pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London, UK: RCOG Press; 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62652/> (дата обращения — 15.04.2018).
13. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: SOGC Clinical Practice Guideline. No. 307, May 2014 (Replaces No. 206, March 2008). <https://sogc.org/wp-content/uploads/2014/05/gui307CPG1405Erev.pdf> (дата обращения — 15.04.2018).
14. Queenan J. T., Spong C. Y., Lockwood Ch. J., eds. Queenan's management of high-risk pregnancy: an evidence-based approach. Wiley; 2012. 488 p.
15. Gillon T. E., Pels A., von Dadelszen P., MacDonell K., Magee L. A. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*. 2014; 9(12): e113715.
16. Адамян Л. В., Артымук Н. В., Белокрыницкая Т. Е., Беломестнов С. Р., Братищев И. В., Вученович Ю. Д. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол), утв. МЗ РФ 7 июня 2016 № 15-4/10/2-3484. М.; 2016. 72 с. [Adamyan L. V., Artyuk N. V., Belokrinickaya T. E., Belomestnov S. R., Bratishchev I. V., Vuchenovich YU. D. i dr. *Gipertenzivnyye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendacii (protokol)*, utv. MZ RF 7 iyunya 2016 № 15-4/10/2-3484. М.; 2016. 72 s. (in Russian)]
17. Scholien R. R., Hopman M. T., Sweep F. C., Van de Vlugt M. J., Van Dijk A. P., Oyen W. J. et al. Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121(1): 97–105. DOI: <http://10.1097/AOG.0b013e318273764b>
18. Баранов В. С., ред. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины СПб.; 2009. 528 с. [Baranov V. S., red. *Geneticheskij pasport — osnova individual'noj i predikativnoj mediciny SPb.*; 2009. 528 s. (in Russian)]
19. Фролова Н. И., Белокрыницкая Т. Е., Страмбовская Н. Н. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин. Дальневосточный мед. журн. 2015; 3: 29–30. [Frolova N. I., Belokrinickaya T. E., Strambovskaya N. N. *Molekulyarno-geneticheskie prediktory oslozhnenij beremennosti u molodyh zdorovyh zhenshchin*. Dal'nevostochnyj med. zhurn. 2015; 3: 29–30. (in Russian)]
20. Анохова Л. И., Белокрыницкая Т. Е., Фролова Н. И., Смоляков Ю. Н. Клинические и молекулярно-генетические предикторы преэклампсии. ЭНИ Забайкальский мед. вестн. 2017; 3: 7–14. [Anokhova L. I., Belokrinickaya T. E., Frolova N. I., Smolyakov YU. N. *Klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie prediktory preehklampsii*. ENI Zabajkal'skij med. vestn. 2017; 3: 7–14. (in Russian)]
21. Benedetto C., Marozio L., Ciccone G., Chieppa G., Quaglia M., Matullo G. et al. Synergistic effect of renin-angiotensin system and nitric oxide synthase genes polymorphisms in pre-eclampsia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007; 86(6): 678–82. DOI: 10.1080/00016340701415269
22. Fatini C., Sticchi E., Gensini F., Genuardi M., Tondi F., Gensini G. F. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene influences the risk of pre-eclampsia, the recurrence of negative pregnancy events, and the maternal-fetal flow. *J. Hypertens.* 2006; 24(9): 1823–9. DOI: 10.1097/01.hjh.0000242407.58159.87
23. Aggarwal P. K., Jain V., Jha V. Endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens. Res.* 2010; 33(5): 473–7. DOI: 10.1038/hr.2010.23
24. Serrano N. C., Casas J. P., Diaz L. A., Páez C., Mesa C. M., Cifuentes R. et al. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia: a multicenter case-control study. *Hypertension*. 2004; 44(5): 702–7.
25. Ванюшин Б. Ф. Эпигенетика сегодня и завтра. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2013; 17(4-2): 805–32. [Vanyushin B. F. *Epigenetika segodnya i zavtra*. Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii. 2013; 17(4-2): 805–32. (in Russian)]
26. Nourollahpour S. M., Behboodi M. Z., Adam I., Saber V., Bagheri M., Rostami A. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature. *Infection*. 2017; 45(5): 589–600. DOI: 10.1007/s15010-017-1031-2
27. Easter S. R., Cantonwine D. E., Zera C. A., Lim K. H., Parry S. I., McElrath T. F. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(3): 387.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.101
28. Kell D. B., Kenny L. C. A dormant microbial component in the development of preeclampsia. *Front. Med. (Lausanne)*. 2016; 3: 60. DOI: 10.3389/fmed.2016.00060
29. Williams P. J., Pipkin F. B. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25(4): 405–17.
30. Глотов А. С., Вашукова Е. С., Канаева М. Д., Курилов Р. В., Бикмуллина Д. Р., Зайнулина М. С. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и риск развития сосудистой патологии у беременных женщин с гестозом. Журн. акушерства и женских болезней. 2012; 3: 61–8. [Glotov A. S., Vashukova E. S., Kanaeva M. D., Kurilov R. V., Bikmullina D. R., Zajnulina M. S. i dr. *Polimorfizm genov renin-angiotenzinovej sistemy i risk razvitiya sosudistoj patologii u beremennyh zhenshchin s gestozom*. Zhurn. akusherstva i zhenskih boleznej. 2012; 3: 61–8. (in Russian)]
31. Kuśmierska-Urban K., Rytlewski K., Reroń A. Selected polymorphisms of renin-angiotensin system in the pathology of hypertensive disorders of pregnancy. *Ginekol. Pol.* 2013; 84(3): 214–18.
32. Rahimi Z., Mozafari H., Parsian A. Preeclampsia and angiotensin converting enzyme (ACE) I/D and angiotensin II type-1 receptor (AT1R) A1166C polymorphisms: association with ACE I/D polymorphism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013; 14(2): 174–80. DOI: 10.1177/1470320312448950
33. Doridot L., Houry D., Gaillard H., Chelbi S. T., Barbaux S., Vaiman D. miR-34a expression, epigenetic regulation, and function in human placental diseases. *Epigenetics*. 2014; 9(1): 142–51. DOI: 10.4161/epi.26196
34. Rustveld L. O., Kelsey S. F., Sharma R. Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies. *Matern. Child Health J.* 2008; 12(2): 223–42.
35. Minassian C., Thomas S. L., Williams D. J., Campbell O., Smeeth L. Acute maternal infection and risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study. *PLoS One*. 2013; 8(9): e73047. DOI: 10.1371/journal.pone.0073047
36. Белокрыницкая Т. Е., Шаповалов К. Г. Групп и беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 144 с. [Belokrinitskaya T. E., Shapovalov K. G. *Gruppy i beremennost'*. М.: GEOTAR-Media; 2015. 144 s. (in Russian)]
37. Левченко В. Г., Зорина В. Н., Баженова Л. Г., Зорина Р. М., Зорин Н. А. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2010; 10(3): 21–5. [Levchenko V. G., Zorina V. N., Bazhenova L. G., Zorina R. M., Zorin N. A. *Nekotorye aspekty patogeneza preehklampsii u beremennyh*. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2010; 10(3): 21–5. (in Russian)]
38. 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)]

Клинико-морфологическая дифференциация сепсиса во время родов и в послеродовом периоде

А. П. Милованов¹, Н. А. Миханюшина², Е. Ю. Лебеденко³

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва

² ГБУ «Патолого-анатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону

³ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону



Цель исследования: обосновать необходимость дифференциации двух основных нозологических форм акушерского сепсиса: септицемии в родах и послеродового сепсиса.

Дизайн: проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Проведено клинико-патолого-анатомическое, морфологическое и иммуногистохимическое исследования 13 наблюдений материнской смерти вследствие акушерского сепсиса, зарегистрированных в учреждениях родовспоможения Ростовской области: 6 умерших от сепсиса во время родов, 7 — от послеродового сепсиса.

Результаты. Среди рожениц, умерших от септицемии в родах, преобладали повторнородящие в возрасте 20–30 лет, имевшие в анамнезе не менее 3 беременностей и родов (66,6%). В подавляющем большинстве случаев зарегистрированы самостоятельные роды (83,3%) с преждевременным разрывом плодных оболочек и длительностью безводного периода 25–35 часов. Начало развития симптомов сепсиса в 1-е сутки после родов наблюдали у 66,6% умерших. Ранее антенатальное инфицирование определяет молниеносное течение септицемии в родах с характерными воспалительными изменениями в последе по типу обострения хронического хориоамнионита, интервиллузита и децидуита. Бактериально-токсический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) диагностировали при всех летальных исходах. При данной нозологической форме в структуре перинатальных потерь, составивших 83,3%, преобладала антенатальная гибель (80,0%). Входными воротами инфекции стали компоненты последа. Это подтверждала иммуногистохимическая визуализация клеток, продуцирующих фактор некроза опухоли α .

Умершие от послеродового сепсиса были моложе (до 20 лет — 85,7%, $\chi^2 = 6,964$, $p < 0,05$). Большинство были первобеременными, первородящими (85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$). Преобладали затяжные роды с первичной слабостью родовой деятельности, повторной родостимуляцией (85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$), оперативным родоразрешением (71,4%, $\chi^2 = 3,899$, $p < 0,05$). Исходы беременности и родов для плода у этих женщин чаще были благоприятными (85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$). У 85,7% пациенток с послеродовым сепсисом симптомы развивались существенно позже, чем у умерших от сепсиса во время родов ($\chi^2 = 6,741$, $p < 0,05$). Более тяжелый и длительный характер послеродового сепсиса у данных рожениц сопровождался морфологическими признаками септического шока (100%), нарушениями гемокоагуляции в виде синдрома ДВС, сменяемого гипокоагуляцией и фибринолизом (100%).

В последах женщин, умерших от послеродового сепсиса, существенных воспалительных изменений, бактериальной микрофлоры и клеток воспаления не было ($\chi^2 = 13,00$; $p < 0,05$ для сравнения с умершими от сепсиса во время родов). При послеродовом сепсисе нарастающее генерализованное воспаление с формированием пиемических очагов инициировано первичным поражением матки — гнойным эндомиометритом. У 74,1% пациенток ($\chi^2 = 6,964$, $p < 0,05$) находили вторичные пиемические очаги: микроабсцессы в легких, почках, печени и ткани головного мозга, а также признаки синдрома ДВС, инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности. Бактериологическое исследование крови из полостей сердца и тканей матки обнаружило стафилококки, стрептококки, грибы рода *Candida*, неклостридиальные анаэробные микроорганизмы.

Заключение. Необходима четкая и своевременная дифференциация двух форм акушерского сепсиса с целью локализации воспаления на этапе первичного очага и предотвращения перехода в синдром системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: акушерский сепсис, материнские потери, септицемия в родах, послеродовый сепсис.

Для цитирования: Милованов А. П., Миханюшина Н. А., Лебеденко Е. Ю. Клинико-морфологическая дифференциация сепсиса во время родов и в послеродовом периоде // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 11–16.

Clinical and Morphological Differential Diagnosis of Sepsis in Labor and Postpartum

A. P. Milovanov¹, N. A. Mikhanoshina², E. Yu. Lebedenko³

¹ Research Institute of Human Morphology, Moscow

² Autopsy Service, Rostov-on-Don

³ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Objective of the Study: To provide evidence in support of the need for differential diagnosis of the two main types of obstetric sepsis: septicemia during labor and puerperal sepsis.

Study Design: This was a prospective, comparative study.

Милованов Андрей Петрович — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заведующий лабораторией патологии женской репродуктивной системы ФГБНУ «НИИ морфологии человека». 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. E-mail: lebedenko08@mail.ru

Миханюшина Нина Алексеевна — к. м. н., заведующая отделением детской патологии ГБУ РОПАБ. 344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170А. E-mail: lebedenko08@mail.ru

Лебеденко Елизавета Юрьевна — д. м. н., доцент, 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: lebedenko08@mail.ru



Materials and Methods: Thirteen cases of maternal death in maternity healthcare facilities in Rostov Region were evaluated in this study, including six cases of death from sepsis during labor and seven cases of death caused by puerperal sepsis. Study methods included evaluation of clinical and autopsy data, morphological examination, and immunohistochemistry.

Study Results: The majority (66.6%) of the puerperant women who died of septicemia during labor were multiparas, aged 20 to 30, with a history of at least three pregnancies and three deliveries. In the great majority of cases, deliveries were spontaneous (83.3%) and associated with premature membrane rupture and a latency period lasting 25 to 35 hours. In 66.6% of the deceased women, symptoms of sepsis developed on day 1 after delivery. Early antenatal infection contributes to fulminant septicemia during labor, with typical inflammatory changes in the delivered placenta, involving acute exacerbation of chronic chorioamnionitis, intervillitis, and deciduitis. Toxic shock syndrome and disseminated intravascular coagulation (DIC) were diagnosed in all of the deceased women. In the group of women with this type of sepsis, perinatal losses were reported in 83.3%, with most of them (80.0%) occurring in the antenatal period. Parts of the placenta were the entry point for microorganisms. This was confirmed by immunohistochemical visualization of cells producing tumor necrosis factor α .

Women who died of puerperal sepsis were younger (85.7% younger than 20; $\chi^2 = 6.964$, $p < 0.05$). Most of them were primigravidas and primiparous (85.7%; $\chi^2 = 6.198$, $p < 0.05$). In most cases there was delay in labor with a prolonged latent phase and repeated augmentation of labor (85.7%; $\chi^2 = 6.198$, $p < 0.05$); operative delivery was performed in 71.4% of the cases ($\chi^2 = 3.899$, $p < 0.05$). More women in this group had favorable fetal outcomes of pregnancy and labor (85.7%; $\chi^2 = 6.198$, $p < 0.05$). In 85.7% of the patients who died of puerperal sepsis, symptoms developed significantly later than in women who died of septicemia during labor ($\chi^2 = 6.741$, $p < 0.05$). When puerperal sepsis was more severe and prolonged, it was always accompanied by morphological signs of septic shock (100%) and blood coagulation problems, such as DIC syndrome, followed by hypocoagulation and fibrinolysis (100%).

In the delivered placentas of the women who died of puerperal sepsis, there were no significant signs of inflammation, bacterial flora or inflammatory cells ($\chi^2 = 13.00$; $p < 0.05$ vs. those who died of sepsis during labor). In puerperal sepsis, progressive generalized inflammation, accompanied by the development of septic lesions, is initiated by a primary pathological process in the uterus, i.e., purulent endomyometritis. In 74.1% of the patients ($\chi^2 = 6.964$, $p < 0.05$) there were secondary septic lesions (microabscesses in the lungs, kidneys, liver, and brain) and signs of DIC syndrome, bacterial toxic shock, and multiple organ failure. Bacteriological evaluation of blood taken from the heart chambers and from uterine tissues revealed the presence of *Staphylococci*, *Streptococci*, *Candida*, and non-clostridial anaerobic microorganisms.

Conclusion: These two types of obstetric sepsis should be clearly and promptly differentiated in order to localize inflammation at the primary site and prevent its expansion to systemic inflammatory response syndrome.

Keywords: obstetric sepsis, maternal losses, septicemia during labor, puerperal sepsis.

For reference: Milovanov A. P., Mikhanoshina N. A., Lebedenko E. Yu. Clinical and Morphological Differential Diagnosis of Sepsis in Labor and Postpartum. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 11–16.

Интерес к дифференциальной диагностике двух форм акушерского сепсиса обусловлен клиническими критериями сепсиса как системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов, в которой ведущую роль играют цитокиновый каскад и повреждающее действие экзо- и эндотоксинов. Вследствие этих патологических процессов генерализация инфекции приобретает тяжелый и часто необратимый характер, то есть синдром системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) переходит в тяжелую стадию сепсиса или септический шок [1–4].

В ныне действующей МКБ-10 фигурируют три пuerperальные формы: сепсис во время родов (O75.3), послеродовой сепсис (O85) и инфекция хирургической акушерской раны, или акушерский перитонит (O86.0). Однако клиницисты редко дифференцируют первые две нозологические формы [2]. В заключительном клиническом диагнозе сепсис во время родов трактуют как синдром амниотической инфекции, эндометрит в родах или обозначают общим термином «послеродовой сепсис». Такая же практика распространена при указании первоначальной причины смерти или основного диагноза в патолого-анатомических заключениях [3]. Тем не менее клинические особенности сепсиса во время родов и послеродового сепсиса существенно различаются, особенно на начальном этапе [1–3].

Кроме того, среди патологоанатомов развернулась полемика о правомочности термина «септицемия», о наличии или отсутствии гнойных очагов — морфологических эквивалентов SIRS, о формулировке основного патолого-анатомического диагноза в связи с современными представлениями о сепсисе [2, 5, 6]. Эти проблемы актуальны и в оценке акушерского сепсиса.

Для понимания соответствия этапов SIRS, в частности цитокинового каскада, патоморфологической картине септического процесса необходимы современные иммуногистохимические методы идентификации клеток-продуцентов провоспалительных цитокинов в местах внедрения инфекции (входных воротах сепсиса), регионарных лимфатических

узлах и селезенке. Особый интерес представляет иммуногистохимическое выявление ФНО- α — основного провоспалительного медиатора, запускающего инициальные механизмы генерализации инфекции [2, 3].

Цель исследования: обосновать необходимость дифференциации двух основных нозологических форм акушерского сепсиса: септицемии в родах и послеродового сепсиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» г. Москвы в 2008–2010 гг. В работу включены результаты клинко-морфологического исследования 13 наблюдений материнской смерти (вследствие акушерского сепсиса: 6 умерших от сепсиса во время родов, 7 — от послеродового сепсиса). Изучены данные акушерского анамнеза, особенности течения родов (преждевременный разрыв плодных оболочек, длительность безводного периода, первичная слабость родовой деятельности и использование утеротоников, плотное прикрепление плаценты, самостоятельные роды или оперативное родоразрешение), перинатальные исходы, начало и длительность клинической картины. Проанализированы заключительный клинический и патолого-анатомический диагнозы, макроскопические и микроскопические изменения, данные бактериологического исследования.

При аутопсии для бактериологического исследования проводили забор крови из полостей сердца в асептических условиях. При микробиологическом исследовании определяли видовой и количественный состав всех ассоциантов микроценоза изучаемых образцов. Бактериологическое исследование проводили с применением набора стандартных питательных сред. Для отбора и транспортировки исследуемых образцов использовали набор для забора и транспортировки аэробных и анаэробных бактерий Portagerm Amies Agar + Swab фирмы bioMerieux (Франция). К моменту доставки материала в лабораторию готовили питательные среды.

Образцы тканей заливали в парафин. Серийные срезы толщиной 3 мкм изготавливали на микротоме (MR 2055, Leica, Германия).

Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ставили PAS-реакцию; соединительную ткань выявляли методом окраски по Массону.

Для иммуногистохимического исследования использовали парафиновые срезы толщиной 3 мкм. Иммунореактивность первичных антител фирмы Dako (Дания) обнаруживали с помощью вторичных антител, конъюгированных с пероксидазной системой, составляющих набор реактивов En Vision TM + System, и систему визуализации фирмы Dako.

Гранулоциты выявляли с помощью поликлональных антител Myeloperoxidase, макрофаги — моноклонального антитела CD68 (клон KP1), плазматические клетки — моноклонального антитела Plasma cell (клон VS38c), Т-лимфоциты — моноклонального антитела CD45RO (клон OPD4), В-лимфоциты — моноклонального антитела CD20 (клон L26) производства фирмы Dako. Для определения ФНО- α взяты первичные антитела клона E8-G6 фирмы Santa Cruz (США). Срезы докрашивали гематоксилином Майера.

При интерпретации результатов распределения продуктов иммуногистохимической реакции учитывали локализацию и интенсивность окрашивания, которую оценивали при 200-кратном увеличении в баллах по следующим критериям:

- — реакция отсутствует;
- + — 1 балл (слабая реакция в 2–5 клетках);
- ++ — 2 балла (умеренная реакция в 5–10 клетках);
- +++ — 3 балла (выраженная реакция более чем в 10 клетках) [3].

Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 6.0. Бинарные данные сравнивали с помощью точного критерия χ^2 с общепринятыми уровнями значимости: $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показало исследование анамнеза и клинических данных, среди рожениц, умерших от сепсиса в родах, преобладали повторнородящие в возрасте 20–30 лет, имевшие в анамнезе не менее 3 беременностей и родов (66,6%). В подавляющем большинстве случаев зарегистрированы самостоятельные роды (83,3%) с преждевременным разрывом плодных оболочек и длительностью безводного периода 25–35 часов. Более чем у половины (66,6%) рожениц выполнены ручное отделение плаценты и последующее выскабливание полости матки. Начало развития симптомов сепсиса в 1-е сутки после родов наблюдали у 66,6% умерших.

Сроки гибели рожениц в среднем составляли $2,5 \pm 0,8$ суток от начала клинических проявлений. Бактериально-токсический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) диагностировали при всех летальных исходах. Экстирпация матки была выполнена лишь одной пациентке (16,7%). Ни одна из женщин, умерших от сепсиса в родах, не была переведена в многопрофильный стационар. При этой нозологической форме сепсиса в структуре перинатальных потерь, составивших 83,3%, преобладала антенатальная гибель (80,0%).

Септицемия подтверждена исследованиями крови из полости сердца, выполненными у 83,3% умерших женщин. Данные аутопсии (обнаружение хориоамнионита, децидуита и плацентита на фоне относительной интактности эндо- и миометрия), а также структура перинатальных потерь свидетельствовали о том, что входными воротами инфекции для организма

матери стали компоненты последа. Это подтверждала иммуногистохимическая визуализация клеток, продуцирующих ФНО- α .

При клинико-статистическом анализе выявлены принципиальные отличия послеродового сепсиса от описанной выше нозологической формы. Умершие от послеродового сепсиса были моложе (до 20 лет — 85,7%, $\chi^2 = 6,964$, $p < 0,05$). Большинство были первобеременными, первородящими (85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$). Кроме того, существенное отличие от сепсиса во время родов состояло в преобладании затяжных родов с первичной слабостью родовой деятельности, повторной родостимуляцией (85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$). Дородовое излитие околоплодных вод с длительным безводным промежутком, чаще наблюдаемое при сепсисе в родах (66,7%), при послеродовом сепсисе не отмечено ($\chi^2 = 6,741$, $p < 0,05$).

В отличие от сепсиса в родах, при котором у большинства умерших роды были самостоятельными, при послеродовом сепсисе оперативным путем были родоразрешены 71,4% пациенток ($\chi^2 = 3,899$, $p < 0,05$). Исходы беременности и родов для плода у этих женщин статистически значимо чаще были благоприятными (85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$).

Отличия данной нозологической формы от сепсиса в родах также определялись анамнестическими сведениями о хронических экстрагенитальных (пиелонефрите — 71,4%, $\chi^2 = 3,899$, $p < 0,05$) и хронических воспалительных гинекологических заболеваниях (сальпингооофорите, цервиците, кольпите — 85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$ для всех трех заболеваний).

На принципиальные различия исследуемых форм акушерского сепсиса указывают и сроки возникновения клинической картины: у большинства пациенток с послеродовым сепсисом (85,7%) симптомы развивались существенно позже, чем у умерших от сепсиса во время родов ($\chi^2 = 6,741$, $p < 0,05$). На 4-е сутки после родоразрешения умерли 28,6%, на 5-е — 42,8%, на 8–13-е сутки — 28,6% женщин. Более тяжелый и длительный характер послеродового сепсиса у этих рожениц сопровождался морфологическими признаками септического шока (100%), нарушениями гемокоагуляции в виде синдрома ДВС, сменяемого гипокоагуляцией и фибринолизом (100%).

В отличие от сепсиса в родах при данной форме акушерского сепсиса большинству рожениц выполнена экстирпация матки с придатками (71,4%, $\chi^2 = 6,964$, $p < 0,05$). Однако ее сроки во всех случаях были запоздалыми: 4–5-е сутки послеродового периода.

В последах женщин, умерших от послеродового сепсиса, существенных воспалительных изменений, бактериальной микрофлоры и клеток воспаления не было ($\chi^2 = 13,00$, $p < 0,05$ для сравнения с умершими от сепсиса во время родов). Наиболее выраженные воспалительные изменения обнаружены в матках, в которых диагностирована типичная картина эндомиометрита, заключающаяся в диффузной воспалительной инфильтрации остатков децидуальной ткани эндометрия и ее распространении по соединительнотканной строме между пучками прилежащего миометрия. Кроме того, при аутопсиях и микроскопическом исследовании органов у 74,1% пациенток ($\chi^2 = 6,964$, $p < 0,05$) находили вторичные пиемические очаги: микроабсцессы в легких, почках, печени и ткани головного мозга, а также признаки синдрома ДВС, инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности — компонентов III этапа SIRS. Бактериологическое исследование крови из полостей сердца и тканей матки обнаружило стафилококки, стрептококки, грибы рода *Candida*, неклостридиальные анаэробные микроорганизмы.

Представленные ниже клинические примеры наглядно демонстрируют описанные клинико-статистические особен-

ности, морфологические и иммуногистохимические признаки двух форм акушерского сепсиса, вызывающие необходимость их четкой и своевременной дифференцировки.

Пример 1. Пациентка К., 16 лет, 18.03.2008 г. доставлена бригадой скорой помощи в больницу скорой медицинской помощи с жалобами на повышение АД до 180/100 мм рт. ст., головную боль, схваткообразные боли внизу живота, с целыми околоплодными водами, в сроке беременности 31–32 недели.

Данная беременность — 1-я, нежеланная; на учете в женской консультации не состояла. Со слов женщины, первая половина беременности протекала без осложнений. Во второй половине отмечала эпизоды повышения АД, незначительную пастозность нижних конечностей. Отсутствие шевеления плода заметила 17.03.2008 г.

Диагностирована антенатальная гибель плода. Развился приступ эклампсии, пациентка потеряла сознание. Выполнено экстренное родоразрешение путем кесарева сечения. Околоплодные воды мутные, желтоватые. Извлечена мертворожденная девочка массой 1150,0 г, длиной 39 см. Дренирована брюшная полость.

После извлечения плода состояние родильницы резко ухудшилось, АД снизилось до 70/20 мм рт. ст. Отделение частично плотно прикрепленной плаценты сопровождалось маточным кровотечением. Проведено выскабливание полости матки. Брюшная полость дренирована. В послеоперационном периоде проводили реанимационные мероприятия, переливание препаратов крови и свежзамороженной плазмы крови, вводили антибиотики. Несмотря на реанимационные мероприятия, 18.03.2008 г. в 22:40 зарегистрирована остановка сердечной деятельности, в 23:00 констатирована биологическая смерть родильницы.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: Септицемия во время 1-х преждевременных родов (в сроке 31–32 недели) при 1-й беременности.

Операция: Экстренное кесарево сечение (18.03.2008 г.).

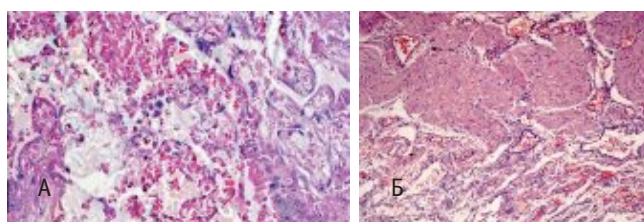
Осложнения: Инфекционно-токсический шок. Маточное кровотечение.

Операции: Выскабливание полости матки, дренирование брюшной полости (18.03.2008 г.).

Сопутствующее заболевание: Хронический пиелонефрит.

Патология плода и последа: Антенатальная гибель плода. Частичное плотное прикрепление нормально расположенной плаценты.

Рис. 1. Септицемия в родах: А — послед с массивной лимфоцитарной инфильтрацией плодных оболочек и интервиллезного пространства (окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение); Б — минимальные воспалительные изменения на границе эндо- и миометрия (окраска гематоксилином и эозином, 640-кратное увеличение). *Здесь и далее в статье фото авторов*



Результаты посмертного бактериологического исследования подтвердили септицемию, вызванную кокковой грамположительной (стрептококковой) микрофлорой и неклостридиальными анаэробными микроорганизмами. Во внутренних органах найдены признаки инфекционно-токсического шока: эритроцитарные, гиалиновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла, периваскулярные кровоизлияния, сладжи эритроцитов в капиллярах межальвеолярных перегородок легких, дистелектазы и отек легких, некротический нефроз, дистрофические изменения паренхиматозных органов, а также респираторный дистресс-синдром взрослых и остановка сердечной деятельности.

При гистологическом исследовании обнаружены входные ворота инфекционного процесса — компоненты последа, в которых констатирован максимальный объем воспалительных изменений в виде массивной лейкоцитарной инфильтрации плодных оболочек (децидуита), базальной пластинки плаценты и между ее ворсин (интервиллузита и инфицированных тромбов), что свидетельствовало о гематогенном пути инфицирования организма матери (рис. 1А).

Прицельное исследование матки (эндо- и миометрия) выявило начальную миграцию лимфоцитов и сегментоядерных лейкоцитов лишь на поверхности эндометрия (рис. 1Б), соответствующую физиологическому притоку воспалительных клеток в зону некроза, то есть к месту родившейся плаценты.

Имуногистохимическая верификация клеток воспаления подтвердила наиболее раннее и объемное поражение плодных оболочек и ворсин плаценты. Воспалительный инфильтрат плодных оболочек (рис. 2–4) был представлен большим количеством гранулоцитов, плазматических клеток и макрофагов, а также единичными Т-лимфоцитами. Положительная реакция на ФНО-α отмечалась во всех клетках. При макро-

Рис. 2. Плодные оболочки: А — диффузно-очаговая инфильтрация компактного слоя сегментоядерными лейкоцитами, лимфоцитами и макрофагами (окраска гематоксилином и эозином, 1000-кратное увеличение); Б — положительная реакция на миелопероксидазу (указана стрелками) гранулоцитов в составе слоя цитотрофобласта и децидуальной части (100-кратное увеличение)

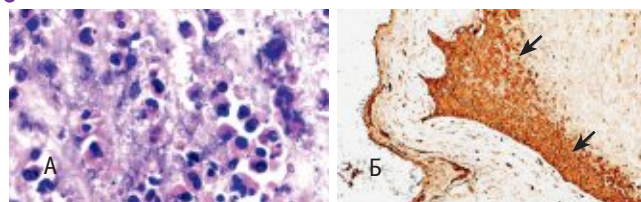


Рис. 3. Плодные оболочки: А — CD68+ макрофаги (указаны стрелкой), сконцентрированные в слое цитотрофобласта и децидуальной части (100-кратное увеличение); Б — плазматические клетки, представленные главным образом в децидуальной части (100-кратное увеличение)

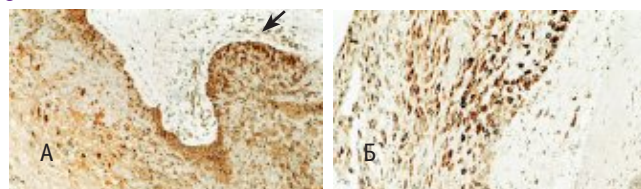
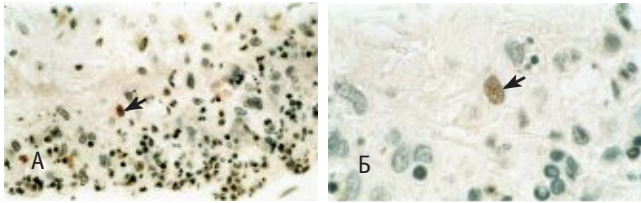


Рис. 4. Плодные оболочки: А — единичные клетки с позитивной реакцией на фактор некроза опухоли α (указаны стрелкой) в компактном слое плодных оболочек (400-кратное увеличение); Б — макрофаг (указан стрелкой) с положительной реакцией на фактор некроза опухоли α (1000-кратное увеличение)



микроскопическом исследовании органов вторичные пиемические очаги не найдены. Преобладали интерстициальные воспалительные изменения, проявления синдрома ДВС и инфекционно-токсического шока.

Патолого-анатомический диагноз

Основное заболевание: Сепсис во время 1-х преждевременных родов (в сроке 31–32 недели) при 1-й беременности: обострение хронического эндометрита, цервицита; диффузный гнойный хориоамнионит, интервиллезит, виллузит, вызванный грамположительными микрококками и неклостридиальными анаэробными микроорганизмами (бактериологическое исследование № 23 от 18.03.2008 г.).

Операция: Экстренное кесарево сечение (18.03.2008 г.).

Осложнения: Инфекционно-токсический шок: эритроцитарные и фибриновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла, периваскулярные кровоизлияния, сладжи эритроцитов в капиллярах межальвеолярных перегородок легких, дистелектазы и отек легких, некротический нефроз, дистрофические изменения паренхиматозных органов. Гиперплазия костного мозга, гиперплазия и миелоидная метаплазия селезенки и лимфатических узлов, межлочечный гепатит. Маточное кровотечение.

Операции: Выскабливание полости матки, дренирование брюшной полости (18.03.2008 г.).

Сопутствующее заболевание: Хронический пиелонефрит.

Патология плода и последа: Антенатальная гибель плода. Частичное плотное прикрепление нормально расположенной плаценты.

Пример 2. У женщины Д., 17 лет, 1-я беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита. С 32 недель отмечала повышение АД до 150/90 мм рт. ст., анемию, отеки. 25.02.2009 г. в сроке 37 недель АД повысилось до 180/100 мм рт. ст. С приема в женской консультации госпитализирована в акушерский стационар, где было выполнено кесарево сечение. Извлечен живой новорожденный массой 3100 г. Ранний послеоперационный период протекал благополучно, женщина была выписана из стационара. Внезапно 02.03.2009 г. состояние резко ухудшилось, роженица потеряла сознание, развились признаки острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Женщина экстренно госпитализирована в анестезиологическо-реанимационное отделение. Проведены интубация трахеи, ИВЛ, пункция и катетеризация подключичной вены справа. По результатам общего анализа крови при поступлении, лейкоцитоз — до $20,0 \times 10^9$, палочкоядерные лейкоциты — 24%. По результатам общего анализа мочи, протеинурия 0,033%, лейкоциты — до 18 в поле зрения, эритроциты — до 24 в поле

зрения. Интенсивная реанимационная терапия, проводимая в течение 3 часов, оказалась безуспешной. Роженица умерла на 9-е сутки послеродового периода.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: Послеродовой сепсис после 1-х оперативных преждевременных родов в сроке 37 недель беременности.

Операция 1: Экстренное кесарево сечение (25.02.2009 г.).

Осложнения основного заболевания: Бактериально-токсический шок. Синдром ДВС.

Операция 2: Пункция и катетеризация подключичной вены справа (02.03.2009 г.).

Реанимационные мероприятия: ИВЛ, инфузионно-трансфузионная терапия.

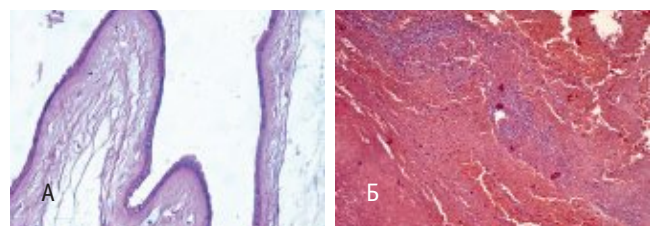
Фоновые заболевания: Хронический пиелонефрит. Анемия I степени.

В отличие от предыдущего клинического случая (септицемии в родах) начало септического процесса регистрировали в послеродовом периоде на 6-е сутки после оперативного родоразрешения с последующей быстро прогрессирующей клинической картиной сепсиса. В последе не выявлены воспалительные изменения, что свидетельствовало о послеродовом характере возникновения септического процесса (рис. 5А). По данным микроскопического исследования, наибольший объем воспалительного поражения вызван диффузным эндометритом с расслаивающими кровоизлияниями (рис. 5Б). Результаты микроскопического исследования матки при данной нозологической форме сепсиса принципиально отличались от таковых в случае материнской смерти от септицемии в родах.

При интактных компонентах последа (см. рис. 5А) выраженную воспалительную инфильтрацию обнаружили в париетальной части (см. рис. 5Б) с переходом в миометрий и просветы оставшихся эндометриальных желез. Главными признаками гнойного эндометрита, отличающими его от физиологического воспалительного вала, служили глубина и выраженность инфильтрации. Она выходила за пределы сохранившегося эндометрия, проникала между инволютивными маточно-плацентарными артериями, распространялась далеко в прилежащий миометрий, главным образом по отечным межмышечным прослойкам.

Иммуногистохимическая верификация клеток воспаления в составе париетального эндометрия и плацентарной площадки матки демонстрировала существенные отличия от аналогичных образцов ткани женщин, погибших от септицемии в родах, и позволила детализировать особенности эндометрита при послеродовом сепсисе.

Рис. 5. Послеродовой сепсис: А — интактные плодные оболочки (окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение); Б — диффузный эндометрит с расслаивающими кровоизлияниями (окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение)



Максимальную концентрацию макрофагов наблюдали как в пределах плацентарной площадки (рис. 6А), так и по ходу соединительнотканых прослоек между мышечными пучками. При эндомиометритах численность плазматических клеток, составивших существенную часть воспалительного инфильтрата плацентарной площадки, преимущественно в зонах отека, несколько уступала таковой макрофагов (рис. 6Б). Гранулоциты формировали небольшие скопления в плацентарной площадке, отдельные клетки наблюдали среди мышечных пучков. Особый интерес вызвала высокая иммуноэкспрессия ФНО- α в строме эндометрия и миометрия, обнаруженная в составе воспалительного инфильтрата при эндомиометрите (рис. 6В).

Патолого-анатомический диагноз

Основное заболевание: Послеродовой сепсис (085) после 1-х преждевременных экстренных оперативных родов в сроке 37 недель — септикопиемия: гнойный эндомиометрит, сальпингит, перисальпингит, межлужочный гепатит, межлужочный миокардит, гнойный трахеобронхит, двусторонняя сливная пневмония, гнойный менингоэнцефалит.

Операция: Экстренное кесарево сечение 25.02.2009 г.

Фоновое заболевание: Апостематозный нефрит.

Осложнения основного заболевания: Бактериальный шок. Синдром ДВС, отек легких.

Балльная оценка иммуногистохимической активности клеток воспаления и их маркеры в плодных оболочках и матке женщин, умерших от септицемии в родах и послеродового сепсиса, представлены в таблице.

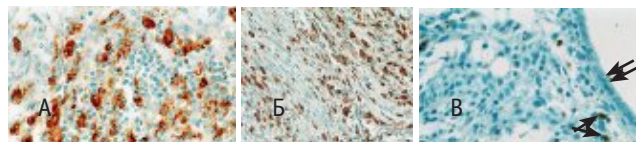
ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический анализ наблюдений материнской смерти вследствие септических осложнений убедительно свидетельствует об особенностях течения двух нозологических форм акушерского сепсиса (сепсиса во время родов и послеродового): различных условиях возникновения (дородовом фоне и предшествующих заболеваниях), сроках начала клинических проявлений и гибели женщин, исходах беременности и родов для плода, составе клеток воспаления, их локализации и активности во входных воротах инфекции. Обе исследуемые формы акушерского сепсиса объединяет сходство финальных стадий, протекающих с симптомами и морфологическими признаками инфекционно-токсического шока, синдрома ДВС и полиорганной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные клинико-статистические особенности, морфологические и иммуногистохимические эквиваленты двух форм акушерского сепсиса диктуют необходимость их четкой и своевременной дифференциации с целью реализации стратегического принципа лечения — локализации

Рис. 6. Послеродовой сепсис, 5-е сутки пуэрперия, матка: А — выраженная инфильтрация миометрия макрофагами (маркер CD68) (400-кратное увеличение); Б — плазматические клетки среди миоцитов (маркер Plasma cell) (200-кратное увеличение); В — отдельные макрофаги, синтезирующие фактор некроза опухоли α (маркер фактора некроза опухоли $\text{A}\alpha$) (указаны стрелками), справа — стенка эндометриальной железы (указана двойной стрелкой) (400-кратное увеличение)



Таблица

Типы клеток воспаления и их иммуногистохимическая активность в плодных оболочках и матке при сепсисе во время родов и послеродовом сепсисе

Клетки воспаления и их маркеры	Сепсис во время родов (n = 6)	Послеродовой сепсис (n = 7)
<i>Плодные оболочки</i>		
Гранулоциты (миелопероксидаза)	+++	—
Макрофаги (маркер CD68)	+++	—
Плазматические клетки (маркер Plasma cell)	++	—
Макрофаги (маркер фактора некроза опухоли $\text{A}\alpha$)	+++	—
<i>Матка</i>		
Гранулоциты (миелопероксидаза)	+	++
Макрофаги (маркер CD68)	+/-	+++
Плазматические клетки (маркер Plasma cell)	—	+++
Макрофаги (маркер фактора некроза опухоли $\text{A}\alpha$)	—	++

системной воспалительной реакции на этапе первичного очага, предотвращения перехода в синдром системной воспалительной реакции, профилактики материнских и перинатальных потерь.

ЛИТЕРАТУРА

- Лебеденко Е. Ю. Резервы снижения материнской смертности на современном этапе: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2010. 45 с. [Lebedenko E. Yu. Rezervy snizheniya materinskoj smertnosti na sovremennom etape: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Rostov-na-Donu; 2010. 45 s. (in Russian)]
- Милованов А. П., Лебеденко Е. Ю., Михельсон А. Ф. Пути снижения акушерских потерь. Акушерство и гинекология. 2012; 4–1: 74–8. [Milovanov A. P., Lebedenko E. Yu., Mikhel'son A. F. Puti snizheniya akusherskikh poter'. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 4–1: 74–8. (in Russian)]
- Миханюшина Н. А. Клинико-морфологические особенности сепсиса в родах и послеродовом периоде. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009. 24 с. [Mikhanoshina N. A. Kliniko-morfologicheskie osobennosti sepsisa v rodakh i poslerodovom periode. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2009. 24 s. (in Russian)]

- Куликов А. В., Спирин А. В., Левит А. Л., Малкова О. Г. Особенности септического шока в акушерстве. Анестезиология и реаниматология. 2012; 6: 58–62. [Kulikov A. V., Spirin A. V., Levit A. L., Malkova O. G. Osobennosti septicheskogo shoka v akusherstve. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2012; 6: 58–62. (in Russian)]
- Гельфанд Б. Р., Руднов В. А., Галстян Г. М., Гельфанд Е. Б., Заболотских И. Б., Золотухин К. Н. и др. Сепсис: терминология, патогенез, клинко-диагностическая концепция. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017; 16(1): 64–72. [Gelfand B. R., Rudnov V. A., Galstyan G. M., Gelfand E. B., Zabolotskikh I. B., Zolotukhin K. N. i dr. Sepsis: terminologiya, patogenez, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2017; 16(1): 64–72. (in Russian)]
- Девятова Е. А. Акушерский сепсис. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015; 3: 33–44. [Devyatova E. A. Akusherskii sepsis. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2015; 3: 33–44. (in Russian)]

Диагностика и лечение послеродовых гнойно-септических заболеваний

С. В. Апресян^{1, 2}, В. И. Димитрова¹, О. А. Слюсарева¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Цель исследования: усовершенствовать алгоритм ведения пациенток с различными формами гнойно-септических заболеваний (ГСЗ).

Дизайн: когортное проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 276 женщин, поступивших в гинекологический стационар с ГСЗ с 01.01.2014 по 31.12.2016 г. По клиническому течению, тактике ведения, исходу пациенток разделили на две когорты, соответствующие клиническим формам ГСЗ: неосложненные и осложненные. У пациенток обеих групп оценивали жалобы, течение беременности и родов, время манифестации заболевания, клиническую картину, лабораторные показатели.

Результаты. В результате исследования создан алгоритм ведения пациенток с ГСЗ, включающий санацию очага инфекции, адекватную антибактериальную терапию в зависимости от вида возбудителя, инфузионную и антикоагулянтную терапию.

Заключение. Разработанный алгоритм ведения пациенток с различными формами послеродовых ГСЗ позволил всем у 276 (100%) участниц сохранить репродуктивную функцию и избежать ранних послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: эндометрит, гнойно-септические заболевания, сепсис, акушерский перитонит, несостоятельность швов на матке.

Для цитирования: Апресян С. В., Димитрова В. И., Слюсарева О. А. Диагностика и лечение послеродовых гнойно-септических заболеваний // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 17–24.

Diagnosis and Treatment of Postpartum Purulent Septic Diseases

S. V. Apresyan^{1, 2}, V. I. Dimitrova¹, O. A. Slyusareva¹

¹ F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow City Department of Health

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Study Objective: To improve management protocols for female patients with various purulent septic diseases.

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

Materials and Methods: Two hundred and seventy-six women with purulent septic diseases who were admitted to an inpatient gynecological clinic between January 1, 2014 and December 31, 2016 were included in the study. Based on clinical course, management strategy, and outcome, the patients were divided into two cohorts, corresponding to the two clinical forms of purulent septic diseases: with and without complications. Both groups of patients were evaluated for complaints, course of pregnancy and delivery, onset time of the disease, clinical presentation, and laboratory parameters.

Study Results: This study served as the basis for creating a management protocol for patients with purulent septic diseases, which includes local treatment of the infection, appropriate antibiotic therapy chosen for the particular infectious agent, fluid therapy, and anticoagulant therapy.

Conclusion: Implementation of this management protocol for women with various postpartum purulent septic diseases made it possible to preserve fertility and avoid early postoperative complications in all 276 (100%) participants.

Keywords: endometritis, purulent septic diseases, sepsis, obstetric peritonitis, uterine scar dehiscence.

For reference: Apresyan S. V., Dimitrova V. I., Slyusareva O. A. Diagnosis and Treatment of Postpartum Purulent Septic Diseases. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 17–24.

Послеродовые гнойно-септические заболевания (ГСЗ) являются одной из актуальных проблем современного акушерства вследствие их высокой распространенности, отсутствия тенденции к снижению их частоты. Они стойко занимают в течение последних 10 лет 4-е место в структуре причин материнской смертности в мире [1, 2]. По данным Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ), в Москве от инфекционных осложнений погибла 1 пациентка в 2013 г.; 3 — в 2014 г.; ни одной — в 2015 г. и 1 пациентка — в 2016 г. [3].

В последние десятилетия во всем мире отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности абдоминального родоразрешения, обусловленная перинатальной направленностью акушерства [4]. В Москве также наблюдается ежегодный рост удельного веса кесарева сечения: так, в 2000 г. его доля составляла 16% от общего числа родов, в 2010 г. — 22%, а к 2013 г. выросла до 24,2%; в 2014 г. — 24,9%, но в 2015 г. отмечается незначительное снижение — 24,5%, которое сохранилось и в 2016 г. — 24,6% за счет увеличения числа родов, хотя абсолютные цифры свидетельствуют

Апресян Сергей Владиславович — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ». 105187, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1. E-mail: sapresyan@mail.ru

Димитрова Валентина Ивановна — к. м. н., заведующая гинекологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ». 105187, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1. E-mail: dimitrovav@mail.ru

Слюсарева Ольга Александровна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ». 105187, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1. E-mail: sapresyan@mail.ru



Оригинальная
статья



Original
Paper

о росте общего числа операций кесарева сечения на 900 женщин, что связано с общемировой тенденцией [3].

По данным ДЗМ, основным показанием к оперативному родоразрешению является рубец на матке после предыдущего кесарева сечения (32%), у 11% женщин — аномалии родовой деятельности, у 9% — отягощенный акушерский анамнез, у 5% — преэклампсия, у 3% — клинически узкий таз, у 5% — экстрагенитальные заболевания, у 2% — предлежание плаценты, у 9% — тазовое предлежание, у 24% — показания со стороны плода [3]. Рекомендованный ВОЗ в 1985 г. как желательный диапазон частоты кесарева сечения 10–15% в России просуществовал всего 10 лет.

Сейчас перечень показаний к кесареву сечению из константы превратился в переменную, что особенно заметно по так называемым относительным показаниям. Возникает «эффект домино», когда наличие одного рубца на матке побуждает к оперативному родоразрешению в последующем, потому что основным показанием к операции кесарева сечения как в Москве, так и в мире является рубец на матке [3, 4]. Современные реалии таковы, что у 25% женщин кесарево сечение производится необоснованно, что в последующем приведет к еще большему увеличению распространенности абдоминального родоразрешения [1].

В свою очередь, высокая частота выполнения абдоминального родоразрешения обусловила увеличение количества и тяжести послеоперационных инфекционных осложнений [5].

Как любое хирургическое вмешательство, кесарево сечение сопряжено с различного рода осложнениями, среди которых преобладают воспалительные процессы. Несмотря на совершенствование техники операции, использование современных шовных материалов и антибактериальных препаратов, кесарево сечение остается сложной операцией и создает дополнительный риск возникновения послеродовых послеоперационных осложнений [5, 6].

Поэтому риск развития гнойно-воспалительных заболеваний после кесарева сечения в 20 раз выше, чем при естественных родах [5–8]. Известно, что увеличение доли абдоминального родоразрешения на 1% повышает частоту развития послеродовых гнойно-септических осложнений в 2 раза. Материнская смертность после кесарева сечения, особенно повторного, в 4 раза выше, чем после родов *per vias naturales* [1, 5]. Причин формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения достаточно много: интраоперационные кровотечения, ранение соседних органов, неправильно выбранный метод операции, послеоперационные осложнения (гематолохиометра, эндометрит) [9, 10].

Послеродовой эндометрит является основной причиной неполноценного рубца на матке и генерализации инфекции. Формирование всех последующих гнойных осложнений в послеродовом периоде — следствие прогрессирующего эндометрита. Частота эндометрита после самопроизвольных родов в среднем составляет 2–5%, после кесарева сечения — 10–30% [11, 12]. Инфекционный процесс в матке после оперативного родоразрешения отличается тяжелым и длительным течением, сопровождается воспалительными изменениями шва на матке и его несостоятельностью, развитием перитонита и генерализацией инфекции [13–15].

Распространенность тяжелых осложнений эндометрита, к числу которых относят перитонит, тазовые абсцессы, сепсис, — менее 2%, но именно на их долю приходится значительное количество наблюдений материнской смерти [5, 11].

Одним из наиболее грозных гнойно-септических осложнений, сопровождающихся высокой смертностью (15–40%), является акушерский перитонит. По данным ДЗМ, в 2012 г. зарегистрированы 5 наблюдений акушерского перитонита, в 2013 г. — 6, в 2014 г. — 4, в 2015 и 2016 гг. — по 11 [3]. Причиной акушерского перитонита у 98% пациенток становится осложнение кесарева сечения, у 1–2% — обострение воспалительного процесса придатков матки. Инфицирование брюшины, приводящее к развитию акушерского перитонита после кесарева сечения, происходит тремя путями: у 30% женщин инфицированное содержимое полости матки попадает в брюшную полость во время операции, у 15% кишечная микрофлора проникает в брюшную полость на фоне послеоперационного пареза кишечника, у 55% инфицирование брюшной полости возникает при несостоятельности шва на матке на фоне эндометрита. Несостоятельность шва на матке, в свою очередь, у 70% женщин связана с неправильным наложением шва, неполноценным гемостазом во время операции с образованием гематомы послеоперационного шва, к которой присоединяется инфекция, и лишь у 30% пациенток — с репаративными возможностями организма [5, 12, 16–18].

Течение сепсиса и септического шока в акушерстве сопровождается меньшей летальностью, чем у других категорий пациентов (в акушерстве — до 28%, у небеременных женщин — 20–50%). Этому способствуют такие факторы, как более молодой возраст, менее отягощенный преморбидный фон, расположение первичного очага инфекции в полости таза — доступной зоне для диагностических и хирургических вмешательств, чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам широкого спектра действия.

При рассмотрении вопроса о тяжелом сепсисе и септическом шоке в акушерстве особое внимание следует уделять современным критериям постановки диагноза. Необходимо помнить, что при развитии этих тяжелейших осложнений речь идет не просто о клинике, например, послеродового эндометрита — локальном гнойном очаге, а о системном поражении, и очень часто традиционные симптомы (увеличение размеров матки, гнойные выделения) могут просто отсутствовать. Положительные бактериологические пробы выявляются всего в 58% клинических наблюдений, и на них в первые часы оказания помощи нельзя рассчитывать. Проводимая терапия основного заболевания также может сглаживать остроту проявления некоторых симптомов. Именно на этапе своевременной постановки диагноза и санации очага инфекции происходит большинство ошибок, имеющих фатальные последствия. Системные проявления вплоть до развития полиорганной недостаточности и шока могут значительно опережать локальные симптомы гнойного очага, и без учета современных критериев постановки диагноза невозможно адекватное оказание помощи данной категории пациенток [19].

Отличительной особенностью современного оперативного акушерства является снижение частоты перитонита и сепсиса, зарегистрированных в послеродовом периоде. Несмотря на все профилактические мероприятия, нет тенденции к снижению частоты эндометрита, который в современных условиях имеет торпидное течение с невыраженной клинической симптоматикой, что побуждает к углубленному изучению методов диагностики и адекватного лечения, чтобы избежать перехода в тяжелые формы ГСЗ.

Цель исследования: усовершенствовать алгоритм ведения пациенток с различными формами ГСЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ» (главный врач — д. м. н., профессор А. Е. Митичкин). В когортное проспективное сравнительное исследование были включены 276 женщин, поступивших в гинекологический стационар с ГСЗ с 01.01.2014 по 31.12.2016 г.

По клиническому течению, тактике ведения, исходу пациенток разделили на две группы, соответствующие клиническим формам ГСЗ: неосложненные (n = 265) и осложненные (n = 11). Первая группа состояла из трех подгрупп: женщины с эндометритом после самопроизвольных родов (n = 198), после оперативных родов (n = 61) и после оперативных родов с частичной несостоятельностью швов на матке (n = 6). Во вторую группу входили две подгруппы: 10 пациенток с перитонитом и одна с перитонитом и сепсисом.

У всех участниц проведены стандартные клинические, лабораторные и морфологические исследования.

Клинико-анамнестический метод — изучение акушерско-го анамнеза, особенности течения вагинальных и абдоминальных родов. У всех женщин оценивали соматический статус с использованием визуальных и физикальных методов.

Клиническое лабораторное обследование включало клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму, определение группы крови и резус-фактора, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, измерение уровня прокальцитонина (ПКТ), бактериологическое исследование выпота брюшной полости у прооперированных родильниц.

Инструментальное обследование: трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза, УЗИ брюшной полости, рентгенография органов брюшной полости, КТ и МРТ у родильниц с осложненными формами ГСЗ.

Материал для морфологического исследования (содержимое полости матки, рубцово-измененные фрагменты матки) забирался во время инвазивных диагностики и лечения и хирургических операций.

Данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 12,0; SPSS. Применяли метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95%-ного ДИ. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенности течения беременности, родов, послеродового периода. Выявлены время манифестации заболевания в каждой группе, специфические и неспецифические клинические лабораторные показатели.

Диапазон возраста обследуемых родильниц — от 22 до 35 лет при среднем значении $26 \pm 3,1$ года. При анализе медико-социальной характеристики групп не найдены статистически значимые различия в возрасте менархе, показателях, характеризующих менструальную функцию, в ИМТ, частоте гинекологических и соматических заболеваний, количестве беременностей и их исходах (табл. 1).

При анализе течения беременности у обследуемых родильниц выявлено, что в совокупности осложнения наблюдались чаще у пациенток с неосложненными формами ГСЗ ($p < 0,05$). Нарушения биоценоза влагалища чаще отмечались у пациенток с осложненными формами ГСЗ ($90 \pm 4,0\%$), чем у женщин с неосложненными формами ($64 \pm 7,0\%$) ($p < 0,05$), причем каждой родильнице из второй группы назначалась антибактериальная терапия во время беременности (табл. 2).

Анализ течения родов показал, что у каждой третьей пациентки с неосложненными формами ГСЗ безводный промежуток превышал 15 часов, у 89,5% кесарево сечение производилось по экстренным показаниям. У 11 (100%) родильниц с осложненными формами ГСЗ безводный промежуток длился 17 часов, кесарево сечение производилось при открытии маточного зева 8–10 см, и в послеоперационном периоде 95% женщин назначались цефалоспорины I поколения (табл. 3).

Таблица 1

Медико-социальная характеристика пациенток

Параметры	Первая группа			Вторая группа	
	подгруппа 1 (n = 198)	подгруппа 2 (n = 61)	подгруппа 3 (n = 6)	подгруппа 1 (n = 10)	подгруппа 2 (n = 1)
Возраст, годы (M ± m)	30,0 ± 3,2	27,0 ± 2,1	24,0 ± 1,8	25,0 ± 2,1	28,0
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± m)	23,2 ± 3,2	24,0 ± 3,8	25,0 ± 2,2	23,4 ± 2,2	24,5
Возраст менархе, годы (M ± m)	14,0 ± 1,2	15,0 ± 1,8	13,0 ± 0,8	13,0 ± 1,2	14,0
Возраст начала половой жизни, годы (M ± m)	20,0 ± 4,2	21,0 ± 2,2	22,0 ± 1,2	20,0 ± 2,8	24,0
Менструальная функция, n (%):					
• не нарушена	131 (66,2)	40 (65,6)	5 (83,3)	8 (80,0)	–
• нарушена	67 (33,8)	21 (34,4)	1 (16,7)	2 (20,0)	1 (100,0)
Первородящие, n (%)	6 (3,0)	22 (36,1)	4 (66,6)	7 (70,0)	1 (100,0)
Исходы предыдущих беременностей, n (%):					
• роды	99 (50,0)	12 (19,7)	1 (16,7)	0	–
• искусственные аборты	60 (30,3)	18 (29,5)	1 (16,7)	1 (10,0)	–
• выкидыш	31 (15,7)	8 (13,1)	0	2 (20,0)	–
• внематочная беременность	2 (1,0)	1 (1,6)	0	0	–
Гинекологические заболевания, n (%)	80 (40,4)	25 (41,0)	2 (33,4)	5 (50,0)	–
Хирургические вмешательства на органах малого таза, n (%)	25 (12,6)	9 (14,7)	0	2 (20,0)	1 (100,0)
Соматические заболевания, n (%)	39 (19,7)	18 (29,5)	1 (16,7)	1 (10,0)	–

Осложнения беременности у обследуемых пациенток, n (%)

Осложнения	Первая группа			Вторая группа	
	подгруппа 1 (n = 198)	подгруппа 2 (n = 61)	подгруппа 3 (n = 6)	подгруппа 1 (n = 10)	подгруппа 2 (n = 1)
Угроза прерывания беременности	20 (10,1)*	6 (9,8)*	0	1 (10,0)	–
Плацентарные нарушения	10 (5,1)	3 (4,9)	0	0	–
Многоводие	40 (20,2)*	5 (8,2)*	0	1 (10,0)	–
Гестационный пиелонефрит	8 (4,0)	2 (3,3)	1 (16,7)	0	–
Преэклампсия	35 (17,7)	24 (39,3)*	1 (16,7)	0	–
Бактериальный вагиноз	130 (65,7)*	31 (50,8)*	3 (50,0)*	9 (90,0)	1 (100,0)
Вульвовагинальный кандидоз	62 (31,3)*	23 (37,7)*	2 (33,4)*	7 (70,0)	–
Неспецифический вагинит	35 (17,7)*	27 (44,3)*	3 (50,0)*	9 (90,0)	–
Аэробный вагинит	22 (11,1)*	8 (13,1)*	1 (16,7)*	6 (60,0)	1 (100,0)

* Отличия от второй группы статистически значимы ($p < 0,05$).

Особенности течения родов у обследуемых пациенток

Параметры	Первая группа			Вторая группа	
	подгруппа 1 (n = 198)	подгруппа 2 (n = 61)	подгруппа 3 (n = 6)	подгруппа 1 (n = 10)	подгруппа 2 (n = 1)
Преждевременное излитие околоплодных вод, n (%)	66 (33,3)*	20 (32,8)*	6 (100,0)*	10 (100,0)	1 (100,0)
Длительность безводного промежутка (M ± m), часы	13 ± 2,6*	15 ± 3,1*	16 ± 2,1	17,0	24,0
Плановое кесарево сечение, n (%)	–	7 (11,5)	–	–	–
Экстренное кесарево сечение, n (%)	–	54 (88,5)*	6 (100,0)	10 (100,0)	1 (100,0)
Открытие маточного зева при экстренном кесаревом сечении, см (M ± m)	–	4,0 ± 1,2*	5,0 ± 0,8*	9,0 ± 1,0	10,0

* Отличия от второй группы статистически значимы ($p < 0,05$).

Родильницы, независимо от формы послеродовых ГСЗ, поступали в гинекологический стационар с жалобами на тянущие боли внизу живота, повышение температуры тела до 38–39°, озноб, слабость, что свидетельствует о том, что специфических различий между неосложненными и осложненными формами не было.

Для клинической картины пациенток первой группы (с послеродовым эндометритом) были характерны начало на 4–12-е сутки после родов (в среднем — на 6,0 ± 1,2 суток, в зависимости от формы заболевания), повышение температуры тела до 38–39°, слабость, тянущие боли внизу живота. При вагинальном исследовании определялись замедленная инволюция матки, ее болезненность при пальпации, мутные выделения из половых путей с неприятным запахом.

Для родильниц с осложненными формами ГСЗ (с акушерским перитонитом) характерны неспецифические симптомы: гипертермия, тахикардия, боли внизу живота. Диспепсические симптомы (тошнота, рвота, понос) возникали в более поздние временные интервалы послеоперационного периода и в основном имели место при запоздалой диагностике и несвоевременно начатом лечении эндометрита. Диагностически значимые для своевременной постановки диагноза акушерского перитонита симптомы появлялись в более поздний период, чем в первой группе, и были выявлены примерно у половины женщин: напряжение мышц живота — у 50 ± 6,0%; перитонические симптомы — у 50 ± 6,0%; парез кишечника — у 40 ± 8,0%. Первые симптомы акушерского перитонита у всех родильниц второй группы регистрировали в среднем на 5,5 ±

1,2 суток после кесарева сечения. Диагноз же акушерского перитонита был установлен лишь на 8,8 ± 2,1 суток, т. е. примерно на третьи сутки от манифестации заболевания.

При анализе лабораторных показателей регистрировались изменения в клиническом анализе крови — лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, увеличение СОЭ. Следует отметить, что при послеродовом эндометрите может и не наблюдаться реакция воспаления со стороны периферической крови. Изменения в биохимическом анализе крови характеризовались гипопротеинемией, более выраженной при осложненных формах ГСЗ. В коагулограмме наблюдалась гиперкоагуляция, также более выраженная у родильниц с осложненными формами ГСЗ.

При бактериоскопическом исследовании отделяемого из половых путей отмечались признаки вагинита. При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала у 9 (81,8%) пациенток с осложненными ГСЗ обнаружен *Acinetobacter baumannii*.

У 6 (60,0%) родильниц с перитонитом уровень ПКТ составил 0,5–2,0 нг/мл, что характеризует наличие локального бактериального очага (перитонита) и синдрома системной воспалительной реакции, у одной женщины содержание ПКТ было более 2 нг/мл, что свидетельствовало о перитоните и сепсисе (табл. 4).

Информативным и объективным методом оценки наличия послеродового эндометрита и состояния шва на матке в настоящее время считается УЗИ. УЗИ позволяет выявить субинволюцию матки, которая характеризуется увеличением длины, ширины, переднезаднего размера и объема матки

Лабораторные показатели у обследуемых пациенток, n (%)

Параметры	Первая группа			Вторая группа	
	подгруппа 1 (n = 198)	подгруппа 2 (n = 61)	подгруппа 3 (n = 6)	подгруппа 1 (n = 10)	подгруппа 2 (n = 1)
Лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, увеличение СОЭ	189 (95,4)	59 (96,7)	6 (100,0)	10 (100,0)	1 (100,0)
Гипопротеинемия	10 (5,0)*	1 (1,6)*	1 (16,7)	10 (100,0)	1 (100,0)
Гиперкоагуляция	0	6 (9,8)*	2 (33,4)	10 (100,0)	1 (100,0)
Протеинурия, лейкоцитурия	20 (10,1)*	10 (16,4)*	6 (100,0)	10 (100,0)	1 (100,0)
Прокальцитонин, нг/мл:					
• < 0,5	198 (100,0)	61 (100,0)	6 (100,0)	4 (40,0)	0
• 0,5–2,0	0	0	0	6 (60,0)	0
• > 2,0	0	0	0	0	1 (100,0)
Признаки вагинита	198 (100,0)	61 (100,0)	6 (100,0)	10 (100,0)	1 (100,0)
Бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, n (%):					
• <i>Enterococcus faecalis</i>	79 (29,8)*			0	
• <i>Staphylococcus epidermidis</i>	53 (20,0)*			0	
• <i>Escherichia coli</i>	89 (33,6)			3 (27,3)	
• <i>Acinetobacter baumannii</i>	0			9 (81,8)	
• <i>Enterobacter cloacae</i>	0			2 (18,2)	
• рост микрофлоры не выявлен	119 (44,9)*			0	

* Отличия от второй группы статистически значимы (p < 0,05).

по сравнению с показателями, свойственными физиологическому течению пуэрперия. Эхографические признаки послеродового эндометрита — наличие в полости матки плацентарной, децидуальной ткани, оболочек, сгустков крови (больше 5 мм в диаметре), расширение и/или появление неровностей контуров полости матки, в которой могут определяться жидкость, пузырьки газа, создающие эффект «акустической тени». В ряде наблюдений на фоне нерасширенной полости матки обнаруживают мелкие гиперэхогенные включения, и, что особенно важно, обращает на себя внимание повышенная эхогенность стенок полости матки, обусловленная воспалительным процессом.

Частичная несостоятельность характеризуется деструкцией не на всем протяжении шва и не на всю его глубину, и полость матки не сообщается с брюшной полостью (рис. 1). В данной ситуации необходим комплексный подход с оценкой клинической картины и данных клинико-лабораторного обследования. При УЗИ органов малого таза у всех женщин

с осложненными формами ГСЗ обнаруживались эхо-признаки полной несостоятельности рубца на матке, свободной жидкости в брюшной полости. При этом визуализировалось сообщение полости матки с брюшной полостью, что принципиально отличало данную эхографическую картину от частичной несостоятельности шва на матке (рис. 2).

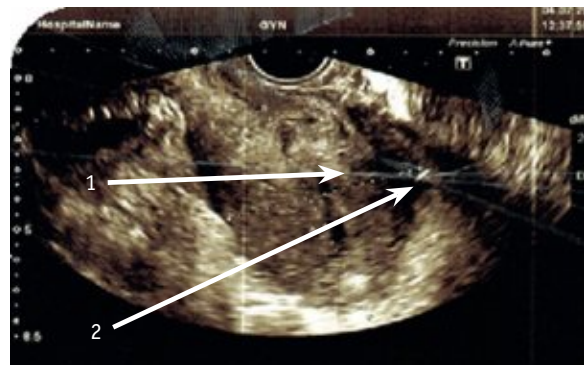
Всем родильницам производилась рентгенография органов брюшной полости. МРТ и КТ делали женщинам с осложненными формами ГСЗ и с частичной несостоятельностью швов на матке. При рентгенографии у 45,0 ± 7,0% женщин обнаружены уровни в петлях тонкой и толстой кишки. У всех обследуемых, которым проводили КТ и МРТ, выявлены признаки частичной или полной несостоятельности передней стенки матки.

Пациенткам с неосложненными формами ГСЗ назначалась антибактериальная терапия, согласованная с клиническим фармакологом, включавшая ингибиторозащитные

Рис. 1. Ультразвуковая картина частичной несостоятельности шва на матке (указана стрелкой). Здесь и далее в статье фото авторов



Рис. 2. Ультразвуковая картина полной несостоятельности шва на матке. Стрелка 1 — полная несостоятельность шва на матке, стрелка 2 — свободная жидкость в брюшной полости



аминопенициллины, цефалоспорины III–IV поколения и имидазол. При тяжелых формах эндометрита и при частичной несостоятельности швов на матке применяли карбопены и гликопептиды. Следует учитывать, что ни один из цефалоспоринов не обладает достаточной эффективностью против энтерококков, поэтому при подозрении на энтерококковую инфекцию целесообразно использовать препараты пенициллинового ряда. В нашем исследовании энтерококковая инфекция была диагностирована у 79 (29,8%) пациенток.

Выбор той или иной комбинации препаратов определяется тяжестью течения эндометрита и спектром возбудителей. Проводилась инфузионная, дезинтоксикационная терапия. С целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений назначался бемипарин натрия в дозе 2500 ME 1 раз в сутки.

Всем роженицам с неосложненными ГСЗ после самопроизвольных и оперативных родов производилась гистероскопия с целью удаления патологического субстрата из полости матки и адекватной санации очага инфекции. Гистероскопия позволяет выявить эндометрит, обусловленный остатками плацентарной ткани, эндометрит с некрозом децидуальной ткани, эндометрит с частичной несостоятельностью швов на матке, санировать полость и назначить дифференцированное лечение [20]. Шести (100%) роженицам с частичной несостоятельностью швов на матке проводилась гистероскопия в сочетании с лапароскопией, причем чем раньше предпринято это вмешательство с диагностической или лечебной целью, тем лучше исход заболевания, тем меньше вероятность развития акушерского перитонита (рис. 3, 4).

Рис. 3. Гистероскопическая картина частичной несостоятельности шва на матке (указана стрелкой)

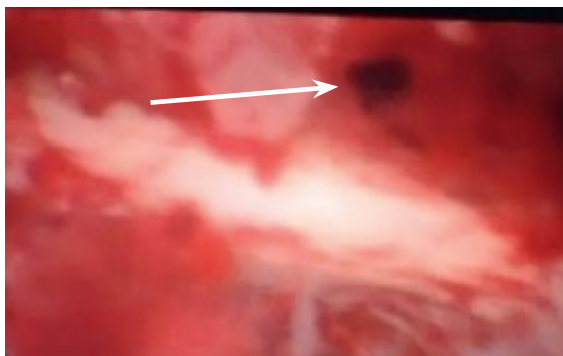
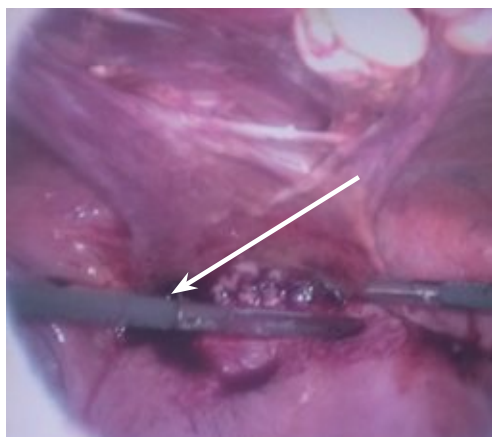


Рис. 4. Лапароскопическая картина частичной несостоятельности шва на матке (указана стрелкой)



Всех рожениц с подозрением на акушерский перитонит госпитализировали в реанимационное отделение для проведения клинико-лабораторного обследования. Незамедлительно начиналась интенсивная антибиотикотерапия, инфузионная, дезинтоксикационная терапия. При выявлении перитонита с синдромом системной воспалительной реакции или без него по данным прокальцитонинового теста предположительный объем операции включал метропластику, а при ее невозможности — экстирпацию матки, однако окончательное решение принималось в каждом случае индивидуально интраоперационно. При диагностировании перитонита и сепсиса показана экстирпация матки как источника инфекции, однако, учитывая возможности стационара, вопрос может решаться индивидуально в каждом конкретном случае.

Антибактериальные препараты до получения результатов бактериологического исследования назначали по согласованию с клиническим фармакологом и с учетом применения антибиотикотерапии в послеродовом периоде. Девяти (81,8%) роженицам назначены карбапены в сочетании с гликопептидами и имидазолом, 2 (18,2%) — карбапены в комбинации с гликопептидами и оксазолидином.

После получения результатов клинико-лабораторного исследования при наличии данных за перитонит совместно с хирургами 11 роженицам произведена нижнесрединная лапаротомия. По характеру экссудата у 8 (72,7%) из них был выявлен фибринозно-гнойный перитонит, у 3 (27,3%) — серозный. У 4 (36,4%) женщин имелись гнойно-воспалительная инфильтрация тканей по ходу швов с гнойным расплавлением шва, несостоятельность швов, у 6 (54,5%) — воспалительная инфильтрация тканей по ходу швов с полной несостоятельностью швов, у 1 (9,1%) — расплавление шва на всем протяжении с полной несостоятельностью.

Всем пациенткам с несостоятельностью швов на матке и акушерским перитонитом вне зависимости от формы и распространенности перитонита были выполнены органосохраняющие операции. Программированные релапаротомии проведены 2 (18,2%) роженицам, они помогли адекватно санировать брюшную полость и, самое главное, сохранить матку, а значит, репродуктивную функцию. У одной пациентки диагностировали перитонит и сепсис, при этом при релапаротомии должны были произвести экстирпацию матки как источника инфекции, но с учетом положительной динамики удалось сохранить орган. В послеоперационном периоде продолжалась дезинтоксикационная, инфузионная терапия.

Роженицы с эндометритом после самопроизвольных и оперативных родов выписаны в удовлетворительном состоянии на $4,4 \pm 2,2$ суток, с эндометритом после оперативных родов и частичной несостоятельностью швов на матке — на $5,5 \pm 1,1$ суток, с осложненными формами ГСЗ — на $9,1 \pm 2,3$ суток.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время диагностика послеродовых ГСЗ основывается на данных анамнеза, клинической картине, результатах клинико-лабораторного исследования.

Для акушерского перитонита характерна стертая клиническая картина, основными и наиболее ранними проявлениями которой становятся неспецифические симптомы, что значительно затрудняет своевременную диагностику, увеличивая временной интервал между началом заболевания и постановкой правильного диагноза.

Определено, что причиной возникновения послеродового инфекционного заболевания чаще всего служит эндогенная инфекция. Показаны многолетние колебания микробиологических показателей цервикального канала женщин с преобладанием грамположительной или грамотрицательной флоры, сохранение ведущей роли в генезе послеродовых заболеваний *Enterococcus ecium* и *Enterococcus faecalis* и возрастание значения *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus haemolyticus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* [5]. *Acinetobacter baumannii* является завсегдаем стационара, устойчивым к пенициллинам и цефалоспорином I поколения, с ним ассоциируется чрезвычайный высокий уровень летальности (30–60%). На фоне сниженного иммунитета такая инфекция может привести к летальному исходу от инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности.

В настоящее время мир вступил в постантибиотиковую эру. Микробная резистентность к лекарствам — рост невосприимчивости бактерий к новой «панацее» — следовала по пятам каждого создаваемого чудо-препарата, что привело к возникновению супербактерий ESCAPE (супербактерии, трудно поддающиеся лечению), устойчивых к антибиотикам [1]. Особое внимание уделяется прокальцитонину тесту. Повышение уровня ПКТ — это специфический маркер при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе, когда развивается системное воспаление бактериальной этиологии [6, 7, 19].

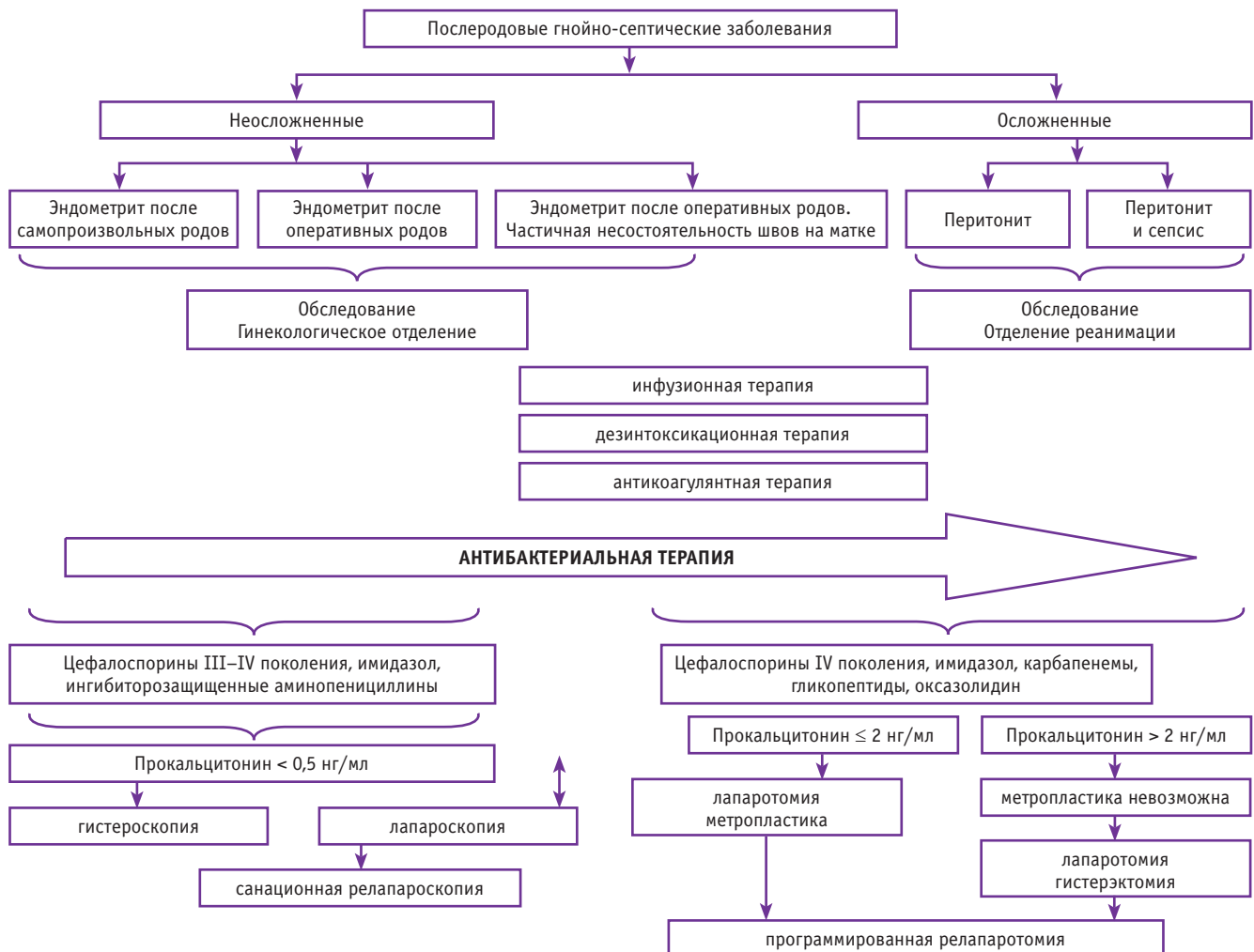
УЗИ является информативным методом в диагностике вида и тяжести послеродового осложнения. Значимые при-

знаки эндометрита после кесарева сечения — значительная инфильтрация миометрия, наличие внутриматочного субстрата, а также инфильтрата шва на матке, причем геморрагическое или гнойное содержимое инфильтрата — определяющий фактор в формировании полной несостоятельности шва [5–7].

Инфекционные осложнения возникают как после родов через естественные родовые пути, так и после абдоминальных родов. Инфекционный процесс в матке после кесарева сечения отличается более тяжелым и длительным течением, нередко сопровождается развитием воспалительных изменений миометрия в области шва на матке и является ведущей причиной генерализованных форм послеродовой инфекции. Развитие перитонита чаще всего связано с несостоятельностью швов на матке и присоединением инфекции, реже — с технической погрешностью наложения швов. В ходе исследований установлено, что, несмотря на совершенствование хирургических технологий родоразрешения, кесарево сечение становится фактором риска ГСЗ чаще, чем вагинальные роды [5, 7]. ГСЗ органов малого таза сопутствовали осложнения, обусловленные нарушениями системы гемостаза, соматическими и генитальными заболеваниями неинфекционной природы.

На основании проведенного нами исследования был разработан алгоритм ведения пациенток с различными формами ГСЗ (рис. 5). Пациенток с неосложненными формами ГСЗ госпитализировали для обследования в отделение

Рис. 5. Алгоритм ведения родильниц с гнойно-септическими заболеваниями



гинекологии, с осложненными — в отделение реанимации. В зависимости от формы ГСЗ назначались дезинтоксикационная, инфузионная, антикоагулянтная и эмпирическая антибактериальная терапия. Родильницам с эндометритом после самопроизвольных и оперативных родов проводили гистероскопию; с эндометритом и частичной несостоятельностью — гистероскопию в сочетании с лапароскопией, при необходимости — санационную релапароскопию. Родильницам с осложненными формами ГСЗ осуществляли лапаротомию. В зависимости от уровня ПКТ и возможности метропластики производили органосохраняющее вме-

шательство. С целью адекватной санации очага инфекции также проводили программированные релапаротомии. При содержании ПКТ более 2 нг/мл показана гистерэктомия, в нашем случае удалось сохранить матку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный алгоритм ведения пациенток с различными формами послеродовых гнойно-септических заболеваний позволил у всех 276 (100%) участниц сохранить репродуктивную функцию и избежать ранних послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2017. 872 с. [Radzinskii V. E. Akusherskaya agressiya. M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2017. 872 s. (in Russian)]
2. Лебедево Е. Ю. Near miss. На грани материнских потерь. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2015. 184 с. [Lebedenko E. Yu. Near miss. Na grani materinskikh poter'. M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2015. 184 s. (in Russian)]
3. Конопляников А. Г. Отчет главного акушера-гинеколога Департамента здравоохранения города Москвы. М.; 2017. <https://www.rosminzdrav.ru> (дата обращения — 15.03.2018). [Konoplyannikov A. G. Otchet glavnogo akushera-ginekologa Departamenta zdoravookhraneniya goroda Moskvy. M.; 2017. <https://www.rosminzdrav.ru> (data obrashcheniya — 15.03.2018). (in Russian)]
4. Радзинский В. Е., Князев С. А. Настоятельные рекомендации ВОЗ о снижении доли кесаревых сечений. StatusPraesens. 2015; 3(26): 11–20. [Radzinskii V. E., Knyazev S. A. Nastoyatel'nye rekomendatsii VOZ o snizhenii doli kesarevykh sechenii. StatusPraesens. 2015; 3(26): 11–20. (in Russian)]
5. Глухов Е. Ю. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и организации медицинской помощи при тяжелых инфекционно-воспалительных и геморрагических осложнениях позднего послеродового периода: Дисс. ... докт. мед. наук. Екатеринбург; 2016. 282 с. [Glukhov E. Yu. Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i organizatsii meditsinskoi pomoshchi pri tyazhelykh infektsionno-vospalitel'nykh i gemorragicheskikh oslozhneniyakh pozdnego poslerodovogo perioda: Diss. ... dokt. med. nauk. Ekaterinburg; 2016. 282 s. (in Russian)]
6. Давыдов А. И., Подтетнев А. Д. Современный взгляд на акушерский перитонит с позиций хирургической тактики. Арх. акушерства и гинекологии. 2014; 1: 44–8. [Davydov A. I., Podtetenev A. D. Sovremennyy vzglyad na akusherskii peritonit s pozitsii khirurgicheskoi taktiki. Arkh. akusherstva i ginekologii. 2014; 1: 44–8. (in Russian)]
7. Котомина Т. С. Современная хирургическая тактика лечения родильниц с акушерским перитонитом на фоне несостоятельности швов на матке после операции кесарева сечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2013. 24 с. [Kotomina T. S. Sovremennaya khirurgicheskaya taktika lecheniya rodil'nits s akusherskim peritonitom na fone nesostoyatel'nosti shvov na matke posle operatsii kesareva secheniya: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2013; 24 s. (in Russian)]
8. Краснополянский В. И., Логутова Л. С., Буянова С. Н., Чечнева М. А., Ахвледяни К. Н. Результаты оперативной активности в современном акушерстве. Журн. акушерства и женских болезней. 2015; 14(2): 53–7. [Krasnopol'skii V. I., Logutova L. S., Buyanova S. N., Chechneva M. A., Ahvlediani K. N. Rezul'taty operativnoi aktivnosti v sovremennom akusherstve. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei. 2015; 14(2): 53–7. (in Russian)]
9. Глухов Е. Ю., Обоскалова Т. А., Столин А. В., Спиринов А. В. Рубец на матке после операции кесарева сечения в клинике и эксперименте. Рос. вестн. акушерства и гинекологии. 2014; 1: 10–19. [Glukhov E. Yu., Oboskalova T. A., Stolin A. V., Spirin A. V. Rubets na matke posle operatsii kesareva secheniya v klinike i eksperimente. Ros. vestn. akusherstva i ginekologii. 2014; 1: 10–19. (in Russian)]
10. Кукарская И. И. Управляемая баллонная тампонада матки при операции кесарева сечения как метод профилактики острой массивной кровопотери. Акушерство и гинекология. 2012; 7: 80–3. [Kukarskaya I. I. Upravlyаемaya ballonnaya tamponada matki pri operatsii kesareva secheniya kak metod profilaktiki ostroi massivnoi krvopoteri. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 7: 80–3. (in Russian)]
11. Манухин И. Б. Дифференцированная лечебная тактика у пациенток с эндометритом после кесарева сечения. Хирург. 2014; 2: 35–40. [Manukhin I. B. Differentsirovannaya lechnaya taktika u patsientok s endometritom posle kesareva secheniya. Khirurg. 2014; 2: 35–40. (in Russian)]
12. Госадзе И. Г. Диагностическая и лечебная тактика у пациенток с эндометритом после кесарева сечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014. 25 с. [Gosadze I. G. Diagnosticheskaya i lechnaya taktika u patsientok s endometritom posle kesareva secheniya: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2014. 25 s. (in Russian)]
13. Серов В. Н. Пути снижения акушерской патологии. Акушерство и гинекология. 2007; 5: 8–12. [Serov V. N. Puti snizheniya akusherskoi patologii. Akusherstvo i ginekologiya. 2007; 5: 8–12. (in Russian)]
14. Краснополянский В. И. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: патогенез, диагностика и лечебная тактика. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2007; 5: 76–81. [Krasnopol'skiy V. I. Gnoyno-sepyicheskie oslozhneniya v akusherstve i gynecologii: patogenez, diagnostika i lechenie. Ros. vestn. akushera-gynecologa. 2007; 5: 76–81. (in Russian)]
15. Братчикова О. А., Чехонацкая М. Л., Яннаева Н. Е. Ультразвуковая диагностика послеродового эндометрита (обзор). Саратовский науч.-мед. журн. 2014; 10(1): 65–9. [Bratchkova O. A., Chekhonatskaya M. L., Yannaeva N. E. Ul'trazvukovaya diagnostika poslerodovogo endometrita (obzor). Saratovskii nauch.-med. zhurn. 2014; 10(1): 65–9. (in Russian)]
16. Курцер М. А., Локтева Т. С., Подтетнев А. Д. Современное хирургическое лечение родильниц с расхождением швов на матке после кесарева сечения и акушерским перитонитом. Акушерство и гинекология. 2012; 8(2): 28–32. [Kurtser M. A., Lokteva T. S., Podtetenev A. D. Sovremennoe khirurgicheskoe lechenie rodil'nits s raskhozhdeniem shvov na matke posle kesareva secheniya i akusherskim peritonitom. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 8(2): 28–32. (in Russian)]
17. Курцер М. А., Французов В. Н., Локтева Т. С. Органосохраняющие операции при акушерском перитоните. Рос. мед. журн. 2012; 3: 20–3. [Kurtser M. A., Frantsuzov V. N., Lokteva T. S. Organosokhranyayushchie operatsii pri akusherskom peritonite. Ros. med. zhurn. 2012; 3: 20–3. (in Russian)]
18. Галдина Т. В. Критерии диагностики и тактика лечения неосложненных и осложненных форм послеродовых гнойно-септических заболеваний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2013. 26 с. [Galdina T. V. Kriterii diagnostiki i taktika lecheniya neoslozhnennykh i oslozhnennykh form poslerodovykh gnojno-septicheskikh zabolevaniy: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd; 2013. 26 s. (in Russian)]
19. Шифман Е. М., Куликов А. В., Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Заболотских И. Б. Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве. Клинические рекомендации. <http://kingmed.info/media/guideline/1/16.pdf> (дата обращения — 15.03.2018). [Shifman E. M., Kulikov A. V., Gelfand B. R., Protsenko D. N., Zabolotskikh I. B. Nachal'naya terapiya sepsisa i septicheskogo shoka v akusherstve. Klinicheskie rekomendatsii. <http://kingmed.info/media/guideline/1/16.pdf> (data obrashcheniya — 15.03.2018). (in Russian)]
20. Краснополянский В. Г., Буянова С. Н., Щукина Н. А., Попов А. А. Оперативная гинекология. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 320 с. [Krasnopol'skii V. G., Buyanova S. N., Shchukina N. A., Popov A. A. Operativnaya ginekologiya. M.: MEDpress-inform; 2010. 320 s. (in Russian)]



Патологические выделения из влагалища: диагностика и лечение

Г. Б. Дикке

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Цель обзора: оценить роль полимикробных ассоциаций в генезе и рецидивах воспалительных заболеваний нижнего отдела половых путей у женщин и определить наиболее рациональные подходы к их лечению.

Основные положения. Приведены рекомендации по терапии заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища, при полимикробной этиологии и/или рецидивирующем течении с оценкой силы доказательств и убедительности на основании анализа материалов Кокрановского сообщества, рекомендаций ведущих профессиональных сообществ и клинических исследований, опубликованных на официальных сайтах и в открытом доступе.

Заключение. Вследствие изменений эпидемиологии (высокой сочетаемости инфекций) и развития устойчивости к противомикробным препаратам, наблюдаемых в последние годы, необходима разработка новых подходов и рекомендаций по предупреждению и лечению вагинальных инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, аэробный вагинит, полимикробные инфекции, патологические выделения из влагалища, резистентность, рецидив.

Для цитирования: Дикке Г. Б. Патологические выделения из влагалища: диагностика и лечение // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 26–29.



Diagnosis and Treatment of Abnormal Vaginal Discharge

G. B. Dikke

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Review: To assess the role of mixed flora in the development and recurrence of lower-genital-tract inflammation in women and to identify optimal treatment approaches for such patients.

Key Points: The article includes treatment recommendations, together with evaluations of the level of evidence for them and of their strength, for polymicrobial and/or relapsing disorders accompanied by abnormal vaginal discharge. The evaluations are based on an analysis of Cochrane Collaboration materials, the guidelines of leading professional associations, and clinical trials published in open-access and official sources.

Conclusion: Recent years' changes in the epidemiology of vaginal infections (with high rates of coinfections) and the development of resistance to antimicrobial drugs necessitate new approaches and guidelines for the treatment and prevention of these infections.

Keywords: bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, aerobic vaginitis, polymicrobial infections, abnormal vaginal discharge, resistance, recurrence.

For reference: Dikke G. B. Diagnosis and Treatment of Abnormal Vaginal Discharge. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 26–29.

Инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела полового тракта, сопровождающиеся патологическими выделениями, у женщин занимают одно из первых мест по частоте в популяции, однако их истинная распространенность неизвестна, и сведения разных авторов весьма противоречивы. Так, по некоторым литературным сообщениям, бактериальный вагиноз (БВ) встречается у 12–80% женщин, вульвовагинальный кандидоз (ВВК) (хотя бы один эпизод в жизни) — у 75%, аэробный вагинит — у 15–25% [1]. По другим данным, распространенность БВ составляет 24–30%, ВВК — 9,7–11,7%, неспецифического (аэробного) вагинита — 5,0–23,7% [2, 3]. К этой же группе заболеваний относят трихомониаз, частота которого, по данным официальной статистики, в 2015 г. — 62,9 случаев с впервые установленным диагнозом на 100 тыс. населения [4] (для сравнения: в мире этот показатель составляет 142,6) [5]. Ситуацию осложняет то, что около 60% пациенток страдают заболеваниями в бессимптомной форме, а своевременную медицинскую помощь в соответствии с доказательными рекомендациями получают менее 50% нуждающихся в ней [6].

Как известно, в настоящее время особенностью инфекционно-воспалительных заболеваний полового тракта является полимикробная этиология (например, при трихомониазе частота сочетания с другими инфекциями достигает 92%), что приводит к их более длительному и тяжелому течению, частому возникновению рецидивов и различных осложнений, служащих причиной нарушений репродуктивной функции. Кроме того, при смешанной инфекции, особенно при хроническом течении заболевания, добиться излечения гораздо труднее, чем при моноинфекции.

Вследствие высокой частоты заболеваний, вызванных полимикробными ассоциациями, необходима диагностика всех абсолютных патогенов (ИППП), а также инфекций, не связанных с половой передачей (БВ, ВВК, аэробного вагинита) [7]. Такой подход позволяет провести адекватную санацию и предотвратить распространение поражения в верхний отдел полового тракта, а также обеспечивает своевременное лечение ВЗОМТ и профилактику осложнений, приводящих к функциональным и структурным повреждениям органов малого таза [8].

Дикке Галина Борисовна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: galadikke@yandex.ru

Эксперты ВОЗ определили следующие критерии выбора лекарственных средств для терапии половых инфекций: высокая эффективность (не менее 95%), высокое качество (активный ингредиент), экономичность, низкая токсичность, отсутствие резистентности к ним возбудителя, разовая доза (однократное применение), прием внутрь, отсутствие противопоказаний для беременных или кормящих женщин. Кроме того, соответствующие препараты должны быть включены в национальные перечни основных лекарственных средств [6].

В 2015 г. Российским обществом акушеров-гинекологов и Российским обществом дерматовенерологов и косметологов были пересмотрены клинические рекомендации по лечению инфекций, сопровождающихся патологическими выделениями. Основные положения этих документов приведены ниже [9–11]. В то же время рекомендации по лечению инфекций, вызванных полимикробными ассоциациями, отсутствуют, что побуждает искать наиболее оптимальные схемы терапии в других источниках.

Для лечения трихомониаза клиническим протоколом рекомендован метронидазол в дозе 2 г или тинидазол по 2 г внутрь однократно (Ia; A) [9]. При латентных, торпидных и хронических формах трихомониаза дополнительно назначают местное лечение, обязательно одновременно с протистостатическими препаратами общего действия (для приема внутрь). В случае сочетания трихомониаза с БВ показан метронидазол (внутри по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) либо тинидазол внутри по 2 г в течение 3 дней (Ia; A) [10].

С одной стороны, БВ увеличивает риск ИППП, с другой — половые инфекции (хламидийная, гонорейная, трихомониаз) и антибиотикотерапия признаны факторами риска, ассоциированными с развитием БВ [12].

В связи с многократными сообщениями в научной литературе о высокой частоте рецидивов и возможной резистентности анаэробных бактерий (в том числе *Gardnerella vaginalis*) к ранее применявшимся антимикробным средствам в настоящее время в клинических рекомендациях [10] указаны схемы первой линии лечения БВ, где отдают предпочтение вагинальному применению клиндамицина (крем 2% 5,0 г) в течение 7 дней (Ia; A) или метронидазола (гель 0,75% 5,0 г) на протяжении 5 дней (Ia; A). Вместе с тем некоторые авторы предупреждают от назначения клиндамицина при первом эпизоде БВ, поскольку анаэробная микрофлора быстрее приобретает устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу, а также полностью ингибирует рост лактобактерий [13, 14].

Прием препаратов внутрь (метронидазола по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или тинидазола по 2,0 г 1 раз в сутки в течение 3 дней) рекомендован только при устойчивости к вагинальному лечению либо при сочетании БВ с трихомониазом (Ia; A). Альтернативные схемы предлагают применять тинидазол (таблетки для приема внутрь) в дозе 1,0 г в течение 5 дней (Ia; A) или клиндамицин: суппозитории вагинально по 100 мг в течение 3 дней (IIb; B) или таблетки для приема внутрь по 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней (IIb; B).

По литературным сообщениям, терапевтическая эффективность метронидазола, как и клиндамицина, варьирует в диапазоне 58–100%. Весьма вероятно, такая вариабельность связана не только с образованием биопленок, но и с присутствием нескольких патогенных микроорганизмов [15]. Большое разнообразие микрофлоры влагалища при БВ может оказаться причиной недостаточной эффективности лечения или рецидивирующего течения заболевания.

Для БВ нехарактерны зуд и жжение; эти признаки свидетельствуют о смешанном процессе — его сочетании с ВВК и/или аэробным вагинитом [7]. В этой ситуации при положительных критериях Амсея микроскопическое исследование вагинальных выделений дополнительно выявляет лейкоциты, грибы и/или другие микроорганизмы.

Бактериальные, грибковые и смешанные вагинозы и вагиниты успешно поддаются излечению комбинированными препаратами антибактериального и противогрибкового действия (бутоконазол + клиндамицин, нистатин + нифурател, метронидазол + миконазол и т. д.), а также антисептическими препаратами (повидон-йодом, хлоргексидином, деквалиния хлоридом). Антисептики отсутствуют в клинических рекомендациях из-за недостаточной доказательной базы, но их широко и успешно применяют в РФ [16, 17]. По результатам систематического обзора литературы, наибольшей доказательной базой обладает повидон-йод (табл.) [18].

Повидон-йод, имеющий наилучший профиль доказательности согласно результатам систематического анализа, обладает широким спектром противомикробного действия в отношении всех видов грибов, аэробных и анаэробных бактерий, а также простейших, даже *Neisseria gonorrhoeae* и вирусов [19]. Благодаря выраженным антисептическим свойствам повидон-йод вызывает гибель возбудителей инфекции, причем большинство микроорганизмов (*in vitro*) погибают меньше чем за 60 секунд, при этом он не влияет на лактобактериальную микрофлору и способствует восстановлению pH влагалища [20–22].

Для лечения ВВК предложено использовать натамицин (суппозитории) по 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней (IIb; B) или клотримазол (вагинальные таблетки) по 200 мг 1 раз в сутки на протяжении 3 дней или по 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней (Ia; A), а также широкий спектр антимикотиков группы азолов (триазолы, имидазолы) преимущественно вагинального применения с различной степенью доказательности (IIb; B и IV; D) или флуконазол для приема внутрь по 150 мг (Ia; A) [11]. При выраженных объективных симптомах ВВК рекомендовано увеличить длительность интравагинальной терапии препаратами группы азолов до 10–14 дней (D) или повысить дозу флуконазола: по 150 мг внутрь дважды с интервалами 72 часа (D) [23, 24].

Сравнительная оценка доказательной базы и эффективности антисептиков в лечении смешанных инфекций [18]

Таблица 1

Антисептики	Количество рандомизированных клинических исследований	Эффективность после лечения, %	Эффективность через 4 недели, %
Бензидамина гидрохлорид	2	Нет критериев	Нет критериев
Хлоргексидин	2	84	56
Деквалиния хлорид	1	70–90	Нет данных
Повидон-йод	6	73–90	68

В связи с установленным фактом резистентности *Candida non-albicans* к противогрибковым препаратам, производным нитроимидазола и триазола, особенно к флуконазолу, и увеличением их роли в возникновении ВВК за последние 5 лет [25] в качестве средства первой линии терапии при рецидивах рекомендован натамицин (суппозитории по 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней) (III; С) [11] с последующим поддерживающим курсом лечения этим же препаратом (1 раз в неделю), или клотримазолом (вагинально таблетки по 500 мг 1 раз в неделю) (III; С), или флуконазолом (по 150 мг внутрь 1 раз в неделю) (III; С) на протяжении 6 месяцев.

Однако такой подход, особенно в случаях резистентности или полимикробных ассоциаций, представляется нерациональным, учитывая длительность, недостаточную эффективность терапии и низкую комплаентность. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, при отсутствии эффекта лечения предусмотрено назначение иных препаратов или терапевтических методик [11]. Наиболее приемлемым вариантом служат современные препараты на модифицированной основе, обладающие широким спектром действия и пролонгированным эффектом при однократном применении.

Сертаконазол — производное имидазола и бензотиофена с липофильными и мукоадгезивными эксципиентами, обеспечивающими гелеобразующие свойства и вязкость препарата, в сочетании с консервантами. Уникальный состав препарата гарантирует длительность действия в течение 3–5 дней (после однократного вагинального введения в дозе 300 мг), а низкая всасываемость (системная абсорбция действующего вещества менее 0,1%) — отсутствие системных побочных эффектов [26–28].

Сертаконазол демонстрирует высокую активность против всех видов грибов (*C. albicans*, *C. tropicalis*), анаэробных (*G. vaginalis*), аэробных (*Enterococcus faecalis*, *Bacteroides* spp.) и грамположительных бактерий (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), а также простейших (*Trichomonas vaginalis*). Кроме того, к этому препарату отсутствует перекрестная резистентность: 114 микроорганизмов, 12 штаммов дерматофитов, резистентные к флуконазолу, (M38-P), чувствительны к сертаконазолу ($p < 0,05$). Препарат активен также в отношении *C. albicans*, резистентных к другим азолам [29–31], и не подавляет рост *Lactobacillus* spp.

Терапевтическая эффективность сертаконазола при однократном приеме по сравнению с трехдневным приемом эконазола достигала 100% уже на 7-й день лечения ВВК против 72,2%, а частота рецидивов через месяц после окончания лечения составила 19,8 и 32,7% соответственно [24, 32].

Неспецифический (аэробный) вагинит — инфекционно-воспалительное заболевание влагалища, обусловленное действием условно-патогенных микроорганизмов (стрептококков, стафилококков, бактерий семейства *Enterobacteriaceae*), характеризуется выраженной воспалительной реакцией слизистой оболочки влагалища и шейки матки, а также десквамацией эпителия. По данным ПЦР, четыре наиболее

распространенные бактерии, ассоциированные с аэробным вагинитом, — *Escherichia coli*, *Streptococcus B*, *Staphylococcus aureus*, *E. faecalis*. Ассоциации с другими возбудителями инфекционно-воспалительных заболеваний встречаются у 61% пациенток с аэробным вагинитом [33].

Клинические рекомендации по лечению аэробного вагинита в настоящее время отсутствуют. По литературным данным, рекомендовано применение антибиотика широкого спектра действия, активного против большинства бактерий кишечного происхождения, предпочтительно местного применения, достигающего необходимой концентрации в очаге поражения (слизистой оболочке влагалища) и не влияющего на лактобактерии. Упомянуты такие средства, как канамицин (вагинальные суппозитории по 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 дней), клиндамицин (5 г 2% крем ежедневно на протяжении 4–6 недель при выраженном десквамативном вагините), моксифлоксацин (по 400 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 14 дней) или комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты (внутри по 1 таблетке 500 + 125 мг каждые 12 ч в течение 5–14 дней) при тяжелых случаях (вызванных *Streptococcus B*, *Staphylococcus aureus*) и другие [33, 34].

Однако нередко, особенно при смешанных инфекциях, эти средства не подходят. Например, канамицин не действует на анаэробные микроорганизмы, дрожжевые грибы и простейших, обладает ото- и нефротоксическим эффектом, к нему быстро развивается резистентность [35–37], в России не зарегистрированы вагинальные формы [35]. Клиндамицин неэффективен в отношении *Enterococcus faecalis* [38], для лечения аэробного вагинита необходим его очень длительный прием (4–6 недель), поскольку отмечены высокие уровни резистентности среди *C. difficile* (70%), *B. fragilis* (30–40%), *Prevotella* spp. (10–40%), других связанных анаэробных грамотрицательных бактерий (10%) и *Peptostreptococcus* spp. (10%), в связи с чем препарат утратил свое значение в качестве средства первой линии [35]. У 10% пациенток вызывает псевдомембранозный колит независимо от пути введения и у 26% — побочные эффекты со стороны ЖКТ [39, 40]. Оба упомянутых препарата подавляют рост лактобактерий [41, 42]. Моксифлоксацин и комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты рекомендованы лишь для тяжелых случаев, при этом отсутствуют их вагинальные формы [37, 38]. Следовательно, и сертаконазол, и повидон-йод можно рассматривать в качестве альтернативных вариантов лечения аэробного вагинита, особенно если он ассоциирован с возбудителями ВВК, БВ и кокками [19, 43].


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вследствие изменения эпидемиологии инфекционно-воспалительных заболеваний полового тракта (высокой сочетаемости инфекций) и устойчивости их возбудителей к противомикробным препаратам, наблюдаемых в последние годы, необходима разработка новых подходов и рекомендаций по предупреждению и лечению вагинальных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. РОДВиК. М.: Деловой экспресс; 2012. 112 с. [Klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh infektsiyami, peredavayemyimi polovym putem, i urogenital'nymi infektsiyami / RODViK. M.: Delovoy ekspress; 2012. 112 s. (in Russian)]
2. Johnson H. L., Ghanem K. G., Zenilman J. M., Erbelding E. J. Sexually transmitted infections and adverse pregnancy outcomes among women attending inner city public sexually transmitted diseases clinics. *Sex Transm. Dis.* 2011; 38(3): 167–71.

3. Fan A., Yue Y., Geng N., Zhang H., Wang Y., Xue F. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 287(2): 329–35.
4. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи (статистические материалы). М.; 2016. 207 с. [Resursy i deyatel'nost' meditsinskikh organizatsiy dermatovenerologicheskogo profilya. Zabolevayemost' infektsiyami, peredavayemyimi polovym putem, zaraznymi kozhnymi boleznyami i boleznyami kozhi (statisticheskiye materialy). M.; 2016. 207 s. (in Russian)]

5. Report on global sexually transmitted infection surveillance 2015. WHO, 2016. 54 p.
6. WHO guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis. 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246165/1/9789241549714-eng.pdf> (дата обращения — 15.10.2017).
7. Дикке Г. Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 151–8. [Dikke G. B. Polimikrobnnye assotsiatsii v etiologii vospalitel'nykh zabolovaniy polovyykh organov u zhenshin. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 6: 151–8. (in Russian)]
8. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. CDC; 2015. <https://www.cdc.gov> (дата обращения — 15.10.2017).
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным трихомонозом. РОДВиК. М.; 2015. 13 с. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh urogenital'nykh trikhomoniozom. RODViK. M.; 2015. 13 s. (in Russian)]
10. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4(приложение): 43–9. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh bakterial'nykh vaginozom. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 4(приложение): 43–9. (in Russian)]
11. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным кандидозом. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4(приложение): 50–6. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh urogenital'nykh kandidozom. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 4(приложение): 50–6. (in Russian)]
12. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V., Swidsinski S., Mendling W., Halwani Z. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013; 8(1): e53997.
13. Truter L., Graz M. Bacterial vaginosis: Literature review of treatment options with specific emphasis on non-antibiotic treatment. *Review. Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 2013; 7(48): 3060–7.
14. Geißdörfer W., Böhmer Ch., Pelz K., Schoerner Ch., Frobenius W., Bogdan Ch. Tuboovarian abscess caused by Atopobium vaginae following transvaginal oocyte recovery. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(6): 2788–90.
15. Gottschick C., Szafranski S. P., Kunze B., Sztajer H., Masur C., Abels C. et al. Screening of Compounds against Gardnerella vaginalis Biofilms. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0154086.
16. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Шеленина Л. А., Климова О. И., Лебедева М. Г., Замотина И. В. Терапия вагинальных инфекций: грани проблемы (международные реалии и российский опыт). *Доктор.Ру*. 2013; 7(85): 13–17. [Radzinskii V. E., Khamoshina M. B., Shelenina L. A., Klimova O. I., Lebedeva M. G., Zamotina I. V. Terapiya vaginal'nykh infektsii: grani problemy (mezhdunarodnye realii i rossiiskii opyt). *Doctor.Ru*. 2013; 7(85): 13–17. (in Russian)]
17. Подзолкова Н. М., Никитина Т. И. Новые возможности терапии рецидивирующих вульвовагинальных инфекций: анализ и обсуждение результатов многоцентрового исследования БИОС-2. *Акушерство и гинекология*. 2014; 4: 68–74. [Podzolkova N. M., Nikitina T. I. Novyye vozmozhnosti terapii retsidiviruyushchikh vul'vovaginal'nykh infektsiy: analiz i obsuzhdeniye rezul'tatov mnogotsentrovogo issledovaniya BIOS-2. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 4: 68–74. (in Russian)]
18. Verstraelen H., Verhelst R., Roelens K., Temmerman M. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Infect. Dis.* 2012; 12: 148.
19. Kumar J. K., Kumar H., Reddy C., Gunashakaran V., Ramesh Y., Babu K. P. et al. Application of broad spectrum antiseptic povidone iodine as powerful action: a review. *J. Pharm. Science Technol.* 2009; 1(2): 48–58.
20. Тихомиров А. Л., Казенасhev В. В., Юдина Т. А. Эффективный антисептик в современной гинекологии. *Рус. мед. журн.* 2016; 24(15): 993–6. [Tikhomirov A. L., Kazenashev V. V., Yudina T. A. Effektivnyi antiseptik v sovremennoi ginekologii. *Rus. med. zhurn.* 2016; 24(15): 993–6. (in Russian)]
21. Богомазова И. М., Белоусова В. С., Максимов М. Л. Эффективность использования препарата Бетадин при бактериальном вагинозе. *Рус. мед. журн.* 2014; 22(19): 1390. [Bogomazova I. M., Belousova V. S., Maksimov M. L. Effektivnost' ispol'zovaniya preparata Beta-din pri bakterial'nom vaginoze. *Rus. med. zhurn.* 2014; 22(19): 1390. (in Russian)]
22. Petersen E. E., Weissenbacher E. R., Hengst P., Spitzbart H., Weise W., Wolff F. et al. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active-controlled, multicentric clinical study. *Arzneimittelforschung*. 2002; 52(9): 706–15.
23. Sherrard J., Donders G., White D., Jensen J. S. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int. J. STD AIDS*. 2011; 22(8): 421–9.
24. Workowski K., Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59(RR-12): 1–110.
25. Рахматулина М. Р., Цой Е. Г. Современные показатели резистентности грибов рода Candida к антимикотическим препаратам. *Фарматека*. 2017; S1: 22–5. [Rakhmatulina M. R., Tsoy Ye. G. Sovremennyye pokazateli rezistentnosti gribov roda Candida k antimikoticheskim preparatam. *Farmateka*. 2017; S1: 22–5. (in Russian)]
26. Dellenbach P., Thomas J. L., Guerin V., Ochslein E., Contet-Audonnet N. Topical treatment of vaginal candidosis with sertaconazole and econazole sustained-release suppositories. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2000; 71(suppl. 1): S47–52.
27. Borelli C., Kortling H. C., Bödeker R. H., Neumeister C. Safety and efficacy of sertaconazole nitrate cream 2% in the treatment of tinea pedis interdigitalis: a subgroup analysis. *Cutis*. 2010; 85(2): 107–11.
28. Carrillo-Muñoz A. J., Fernández-Torres B., Cárdenas D. C., Guarro J. In vitro activity of sertaconazole against dermatophyte isolates with reduced fluconazole susceptibility. *Chemotherapy*. 2003; 49(5): 248–51.
29. Palacin C., Guerrero M., M. Raga M., Romero A., Guglietta A. Pharmaceutical compositions of sertaconazole for vaginal use EP 1572201 A1 (патент WO2004054576A1).
30. Carrillo-Munoz A. J., Torres-Rodriguez J. M. In-vitro antifungal activity of sertaconazole, econazole, and bifonazole against Candida spp. *J. Antimicrob. Chemother.* 1995; 36(4): 713–6.
31. Palacin C., Tarragó C., Agut J., Guglietta A. In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal yeast isolates. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 2001; 23(2): 61–4.
32. Wang P. H., Chao H. T., Chen C. L., Yuan C. C. Single-dose sertaconazole vaginal tablet treatment of vulvovaginal candidiasis. *J. Chin. Med. Assoc.* 2006; 69(6): 259–63.
33. Donders G. G., Vereecken A., Bosmans E., Dekeersmaecker A., Salembier G., Spitz B. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG*. 2002; 109(1): 34–43.
34. Han C., Wu W., Fan A., Wang Y., Zhang H, Chu Z. et al. Diagnostic and therapeutic advancements for aerobic vaginitis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291(2): 251–7.
35. Gajdác M., Spengler G., Urbán E. Identification and antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: rubik's cube of clinical microbiology. *Antibiotics*. 2017; 6(4): PII: E25. DOI: 10.3390/antibiotics6040025
36. Prayle A., Watson A., Fortnum H., Smyth A. Side effects of aminoglycosides on the kidney, ear and balance in cystic fibrosis. *Thorax*. 2010; 65(7): 654–8. DOI: 10.1136/thx.2009.131532
37. American Society of Health-System Pharmacists. Drug Information 2016. Source: HSDB. Record Name: Kanamycin A. Bethesda, MD. 2016: 28. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (дата обращения — 14.04.2018).
38. Kristich C. J., Rice L. B., Arias C. A. Enterococcal infection — treatment and antibiotic resistance. In: Gilmore M. S., Clewell D. B., Ike Y., Shankar N., eds. Enterococci: from commensals to leading causes of drug resistant infection [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190420/> (дата обращения — 14.04.2018).
39. Tian C. F., Su B. Y., Li Y. J., Tong Y. H., Zhao X. H., Liang J. Y. et al. Management of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in Non-hospitalized and hospitalized patients. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2016; 29(5 suppl.): S1805–10.
40. Gerding D. N. Clindamycin, cephalosporins, fluoroquinolones, and Clostridium difficile-associated diarrhea: this is an antimicrobial resistance problem. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38(5): 646–8.
41. Melkumyan A. R., Pripitnevich T. V., Ankriskaya A. S., Murav'eva V. V., Lubasovskaya L. A. Effects of antibiotic treatment on the lactobacillus composition of vaginal microbiota. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015; 158(6): 766–8.
42. Georgieva R., Yocheva L., Tserovska L., Zhelezova G., Stefanova N., Atanasova A. et al. Antimicrobial activity and antibiotic susceptibility of Lactobacillus and Bifidobacterium spp. intended for use as starter and probiotic cultures. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 2015; 29(1): 84–91. DOI: 10.1080/13102818.2014.987450
43. Donders G. G., Ruban K., Bellen G. Selecting anti-microbial treatment of aerobic vaginitis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2015; 17(5): 477. 



Бактериальный вагиноз, сочетанный с цервицитом: эффективность лечения

Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, А. В. Котельникова

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

Цель исследования: на основании характеристики микробного спектра оценить эффективность комбинированной антимикробной терапии и последующей коррекции биоценоза влагалища.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 63 пациентки в возрасте от 18 до 35 лет, у которых по данным клинико-лабораторного обследования был верифицирован диагноз БВ в сочетании с цервицитом. Обследование пациенток, назначение и оценка клинической эффективности комбинированной антимикробной терапии с коррекцией биоценоза влагалища проводились в течение четырех визитов к гинекологу.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что у большинства участниц исследования было восстановлено нормальное количество лактобациллярной микрофлоры ($p < 0,001$). Значительно снизились концентрации цитомегаловируса и вируса простого герпеса ($p < 0,001$ для обоих показателей). Полностью устранены *Atopobium vaginae*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, а также представители класса *Mollicutes*. Индикатором восстановления экосистемы влагалища стала нормализация показателя pH влагалищного содержимого.

Заключение. Многообразие микробного спектра и высокие титры микробных агентов диктуют необходимость при сочетании БВ и цервицита назначения комбинированной антимикробной терапии с последующей коррекцией биоценоза влагалища.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, цервицит, комбинированная антимикробная терапия.

Для цитирования: Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Котельникова А. В. Бактериальный вагиноз, сочетанный с цервицитом: эффективность лечения // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 30–33.



The Effectiveness of Treatment for Bacterial Vaginosis and Concomitant Cervicitis

T. Yu. Pestrikova, E. A. Yurasova, A. V. Kotelnikova

Far East State Medical University, Khabarovsk

Study Objective: To assess the effectiveness of combined antimicrobial therapy and subsequent restoration of the vaginal microbiota, based on microbial spectrum analysis.

Study Design: This was a prospective study.

Materials and Methods: Sixty-three patients, aged 18 to 35, with bacterial vaginosis and concomitant cervicitis, verified by clinical and laboratory examination, took part in the study. Each visited a gynecologist four times for examination and the administration and evaluation of the clinical effectiveness of combined antimicrobial therapy and subsequent treatment to restore the vaginal microbiota.

Study Results: The results showed that the lactobacillus count was restored to normal in the majority of study participants ($p < 0.001$). Cytomegalovirus and Herpes simplex virus concentrations were reduced significantly ($p < 0.001$ for both pathogens). *Atopobium vaginae*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and pathogens from the *Mollicutes* class were completely eradicated. Restoration of the vaginal ecosystem was confirmed by the normalization of vaginal pH.

Conclusion: The great variety of microbial flora and high concentration of microbial agents in women with bacterial vaginosis and concomitant cervicitis necessitate the use of combined antimicrobial therapy and subsequent treatment to restore the vaginal microbiota.

Keywords: bacterial vaginosis, cervicitis, combined antimicrobial therapy.

For reference: Pestrikova T. Yu., Yurasova E. A., Kotelnikova A. V. The Effectiveness of Treatment for Bacterial Vaginosis and Concomitant Cervicitis. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 30–33.

Вагинальная микрофлора является индикатором состояния здоровья женщины, представляя собой динамическую систему, реагирующую на изменения гормонального и иммунологического статуса при различных патологических состояниях. Частота бактериального вагиноза (БВ) в структуре инфекционных заболеваний половых органов варьирует от 30% до 80% [1–3].

Научно-практический интерес к БВ возрос в последние два десятилетия, когда в целом ряде исследований было показано,

что он ассоциирован с нарушениями репродуктивного здоровья женщины (ВЗОМТ, невынашиванием беременности, неудачными попытками ЭКО, плацентарной недостаточностью) [1, 4–6].

По мнению ряда исследователей, БВ — серьезная медико-социальная проблема, и требуется взвешенный подход к диагностике и тактике ведения пациенток с БВ, ассоциированным с ИППП [1].

Цель исследования: на основании характеристики микробного спектра оценить эффективность комбинированной

Котельникова Анастасия Владимировна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России. 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35. E-mail: tempo-t@mail.ru

Пестрикова Татьяна Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России. 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35. E-mail: typ50@rambler.ru

Юрасова Елена Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России. 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35. E-mail: yurasovaea@yandex.ru.

антимикробной терапии с последующей коррекцией биоценоза влагалища у пациенток с БВ и цервицитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2015–2017 гг. на базе КГБУЗ «Родильный дом № 1» г. Хабаровска. В нем принимали участие 63 пациентки в возрасте от 18 до 35 лет, у которых по данным клинико-лабораторного обследования был верифицирован диагноз БВ в сочетании с цервицитом различной этиологии (шифры по МКБ-10: N89. Другие невоспалительные заболевания влагалища; N72. Воспалительная болезнь шейки матки).

Критерии включения в исследование: возраст 18–35 лет, верифицированные диагнозы БВ и цервицита, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: возраст старше 35 лет, состояние беременности на момент осмотра, экстирпация матки с придатками.

Методы исследования:

- клинико-анамнестическое и общеклиническое обследование;
- бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища;
- ПЦР (Фемофлор-скрин) для определения возбудителей ИППП;
- ПЦР для определения условно-патогенной микрофлоры (Фемофлор-16);
- рН-метрия влагалищного содержимого при помощи кольпотеста;
- кольпоскопическое исследование шейки матки по показаниям (простая и расширенная кольпоскопия).

На первом визите все пациентки подписывали информированное согласие; у них проводили сбор анамнеза и забор биологического материала для исследования методом ПЦР в реальном времени, а также рН-метрию влагалищного содержимого при помощи кольпотеста.

На втором визите (через 3 дня) оценивали результаты лабораторных исследований, подтверждавших верификацию диагноза БВ в сочетании с цервицитом, и назначали комбинированную антимикробную терапию:

- клиндамицин крем 2% 5 г (разовая доза) 7 дней;
- амоксициллин клавуланат по 625 мг 3 раза в сутки на протяжении 10 дней + джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки 10 дней.

Назначение антимикробной терапии осуществлялось согласно Евразийским клиническим рекомендациям (2016) [7].

Во время третьего визита (через 2–3 дня после окончания курса антимикробной терапии) оценивалась эффективность проведенного лечения по данным клинического осмотра, а также определялся рН влагалищного содержимого. Для нормализации уровня кислотности влагалищного содержимого пациенткам был назначен препарат Лактожиналь, в одной капсуле которого содержится 341 мг лактобактерий. Лактожиналь был назначен пациенткам по 1 капсуле в сутки в течение 14 дней (вагинально).

Четвертый визит состоялся через 28–30 дней от даты окончания антимикробной терапии. Во время данного визита проводили забор биологического материала для исследования методом ПЦР в реальном времени и рН-метрию влагалищного содержимого.

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с вычислением средней арифметической величины (M), средней арифметической ошибки (m)

и статистической значимости различий между показателями (P) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента — Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение анамнеза (на первом визите) показало, что у 27 (42,86 ± 6,23%) женщин беременностей не было, у 24 (38,10 ± 6,12%) были искусственные аборты, у 12 (19,05 ± 4,95%) — неразвивающаяся беременность, у 10 (15,87 ± 4,60%) — внематочная беременность и самопроизвольные выкидыши, у 5 (7,94 ± 3,41%) — преждевременные роды.

По данным гинекологического анамнеза, цервицит с эктропионом ранее имел место у 40 (63,49 ± 6,07%) пациенток, ВЗОМТ — у 32 (50,79 ± 6,30%), бесплодие — у 12 (19,05 ± 4,95), дисплазия шейки матки — у 7 (11,11 ± 1,20%), БВ — у 17 (26,98 ± 5,59%).

Ранее по поводу БВ 45 (71,43 ± 5,69%) пациенткам проводилось лечение. В последующем рецидивы БВ в течение года у 16 (25,40 ± 5,48%) пациенток были зарегистрированы 1–2 раза, у 29 (46,03 ± 6,28%) — 3–4 раза. У 18 (28,57 ± 5,69%) женщин группы обследования БВ диагностирован впервые.

Участницы исследования (табл. 1) на первом визите предъявляли жалобы на влагалищные выделения, зуд, жжение, диспареунию, дизурические расстройства. У 20 (31,75 ± 34,40%) женщин жалобы отсутствовали.

Уровень рН влагалищного содержимого у всех пациенток находился в интервале от 5,5 до 8,5.

Во время второго визита проанализировали структуру микробиоценоза генитального тракта (табл. 2). У 32 (50,79 ± 6,30) пациенток было снижено количество *Lactobacillus* spp.; количество факультативно-анаэробных микроорганизмов превышало верхнюю границу нормы. Были выявлены *Atopobium vaginae*, а также *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. в повышенном титре и т. д.

Помимо этого, у обследованных женщин в цервикальном канале были найдены *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, а также повышенный титр представителей класса *Mollicutes* (пациенток направляли к дерматовенерологу, с которым были согласованы дальнейшие лечебные мероприятия).

Наиболее часто ВПЧ встречался в сочетании со следующими возбудителями: *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Mycoplasma*

Таблица 1

Клиническая симптоматика у обследованных пациенток во время первого и третьего визитов (n = 63), n (M ± m, %)

Жалобы	Первый визит	Третий визит
Жалобы отсутствуют	20 (31,75 ± 6,29)	49 (77,78 ± 5,24)*
Влагалищные выделения	25 (39,68 ± 6,16)	5 (7,94 ± 3,41)*
Ощущение дискомфорта во влагалище	11 (17,46 ± 4,78)	3 (4,76 ± 2,68)*
Зуд, жжение	17 (26,98 ± 5,59)	3 (4,76 ± 2,68)*
Дизурические расстройства	8 (12,70 ± 4,20)	0 (0 ± 5,97)
Диспареуния	12 (19,05 ± 4,95)	3 (4,76 ± 2,68)**

* P (t-критерий) < 0,01.

** P (t-критерий) < 0,05.

Характеристика микробного пейзажа генитального тракта у обследованных пациенток до и после курса терапии (n = 63), n (M ± m, %)

Микроорганизмы, КОЕ/мл	Второй визит	Четвертый визит	P (t-критерий)
Нормофлора (<i>Lactobacillus</i> spp.) > 10 ⁷⁻⁹	32 (50,79 ± 6,30)	53 (84,13 ± 4,60)	t = 4,02; p < 0,001
Факультативно-анаэробные микроорганизмы			
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> > 10 ⁴⁻⁵	19 (30,16 ± 5,78)	7 (11,11 ± 3,96)	t = 2,78; p < 0,01
<i>Streptococcus</i> spp. > 10 ⁴⁻⁵	17 (26,98 ± 5,59)	3 (4,76 ± 2,38)	t = 3,65; p < 0,001
<i>Staphylococcus</i> spp. (кроме <i>aureus</i>) > 10 ⁴⁻⁵	8 (12,70 ± 4,20)	1 (1,60 ± 1,58)	t = 2,38; p < 0,01
Облигатно-анаэробные микроорганизмы			
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp. > 10 ⁶	19 (30,16 ± 5,78)	0 (0 + 5,97)	t = 3,63; p < 0,001
<i>Eubacterium</i> spp. > 10 ⁴	26 (41,27 ± 6,20)	6 (9,52 ± 3,70)	t = 3,34; p < 0,001
<i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp. > 10 ⁴	17 (26,98 ± 5,59)	2 (3,17 ± 2,21)	t = 4,19; p < 0,001
<i>Veillonella</i> spp. > 10 ³	20 (31,75 ± 5,86)	2 (3,17 ± 2,21)	t = 4,59; p < 0,001
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp. > 10 ⁴	14 (22,22 ± 5,24)	2 (3,17 ± 2,21)	t = 3,35; p < 0,001
<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp. > 10 ⁴⁻⁵	23 (36,51 ± 6,07)	3 (4,76 ± 2,38)	t = 5,16; p < 0,001
<i>Peptostreptococcus</i> spp. > 10 ⁴	8 (12,70 ± 4,20)	1 (1,60 ± 1,58)	t = 2,47; p < 0,01
<i>Atopobium vaginae</i> > 10 ⁴	28 (44,44 ± 6,26)	0 (0 + 5,97)	t = 5,14; p < 0,001
Возбудители инфекций, передающихся половым путем			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	60 (95,24 ± 2,68)	0 (0 + 5,97)	t = 9,32; p < 0,001
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	9 (14,29 ± 4,41)	0 (0 + 5,97)	t = 2,36; p < 0,01
Возбудители вирусной этиологии			
Вирус простого герпеса II	28 (44,44 ± 6,26)	2 (3,17 ± 2,21)	t = 6,22; p < 0,001
Цитомегаловирус	23 (36,51 ± 6,07)	5 (7,94 ± 3,21)	t = 4,16; p < 0,001
Вирус простого герпеса I	15 (23,81 ± 5,37)	1 (1,59 ± 1,58)	t = 3,97; p < 0,001
Вирус папилломы человека	18 (28,57 ± 5,69)	9 (14,29 ± 4,41)	t = 1,48; p > 0,05
Дрожжеподобные грибы (<i>Candida albicans</i>) > 10 ⁴	6 (9,52 ± 3,70)	2 (3,17 ± 2,21)	t = 1,47; p > 0,01
Микроорганизмы класса Mollicutes			
<i>Ureaplasma</i> spp. > 10 ⁴	21 (33,33 ± 5,90)	0 (0 + 5,97)	t = 3,97; p < 0,001
<i>Mycoplasma hominis</i> > 10 ⁴	10 (15,87 ± 4,60)	0 (0 + 5,97)	t = 2,10; p < 0,05

hominis, *Ch. trachomatis*, *Ureaplasma* spp., *Staphylococcus* spp. (p < 0,001) (см. табл. 2).

Во время третьего визита у пациенток были проанализированы результаты комбинированной антимикробной терапии (см. табл. 1). Жалобы отсутствовали у 49 (77,78 ± 5,24) пациенток, по 3 (4,76 ± 2,68%) женщины продолжали жаловаться на некоторое ощущение дискомфорта во влагалище, на зуд и жжение и на диспареунию; 5 (7,94 ± 3,41%) — на патологические выделения из половых путей.

После лечения в микробном спектре влагалища *A. vaginae*, *G. vaginalis* + *P. bivia* + *Porphyromonas* spp. не обнаружили. Количество лактобактерий находилось в пределах референсных значений (*Lactobacillus* spp. > 10⁷⁻⁹ КОЕ/мл у 53 (84,13 ± 4,60%) участниц, p < 0,001).

Показатель pH влагалищного содержимого у 47 (74,60 ± 30,08%) пациенток был выше 4,5.

По результатам третьего визита всем участницам исследования назначили препарат Лактожиналь.

На четвертом визите был подведен итог эффективности лечебных мероприятий по данным о клинических проявлениях и результатам лабораторной диагностики. Жалобы отсутствовали у всех пациенток. Уровень pH влагалищного содержимого колебался в пределах от 3,5 до 5,0.

На фоне нормального количества лактобациллярной микрофлоры (p < 0,001) *A. vaginae* отсутствовала (p < 0,001).

Значительно снизились концентрации цитомегаловируса, вируса простого герпеса (p < 0,001 для обоих показателей), количество ВПЧ статистически значимо не изменилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В России наблюдается неуклонный рост распространенности инфекционно-воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий. Развитие воспалительного процесса нижнего отдела генитального тракта у женщин обусловлено сложными микробиологическими взаимоотношениями возбудителей ИППП с условно-патогенными аэробными и анаэробными микроорганизмами влагалищной экосистемы [2, 3, 8].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при наличии БВ необходимо обязательно проводить обследование шейки матки, являющейся естественным барьером, предотвращающим распространение инфекционных агентов в полость матки. Сочетание БВ и цервицита требует внимательного изучения микробного пейзажа влагалища и цервикального канала и комбинированной антимикробной терапии обеих нозологических форм. Назначение такого лечения позволяет воздействовать на аэробные, анаэробные, определяемые в повышенном титре, а также на внутриклеточные микроорганизмы, являющиеся абсолютными патогенами.

По нашему мнению, комбинированная антимикробная терапия ликвидирует воспалительный процесс в цервикаль-

ном канале (цервицит), нормализует соотношение анаэробного и аэробного спектра, включая исчезновение *A. vaginae*, но при этом в 74,60 ± 30,08% наблюдений уровень pH влагалища превышает 4,5, что свидетельствует об имеющихся нарушениях его экосистемы.

С учетом вышеизложенного следующим этапом лечебных мероприятий в нашем исследовании была коррекция биоценоза влагалища. Индикатором восстановления экосистемы влагалища стала нормализация показателя pH влагалищного содержимого.

По данным Е. Ф. Киры (2012), 95% всех влагалищных выделений могут быть связаны с пятью основными состояниями: БВ, кандидозным вульвовагинитом, цервицитом, обусловленным ИППП (*Ch. trachomatis*, вирусом простого герпеса или *N. gonorrhoeae*) и трихомонадным вагинитом [9].

Цервициты встречаются более чем у 70% пациенток в амбулаторно-поликлинической практике. При этом более чем в половине случаев отмечается их затяжное рецидивирующее течение. Известно, что хронический цервицит диагностируется у каждой третьей пациентки с патологическими выделениями из влагалища [10].

Ряд исследователей пытались установить связь между аномальной бактериальной микрофлорой влагалища и инфекциями верхних отделов половых путей, в частности ВЗОМТ, хориоамнионитом и т. д., а также преждевременными

родами. Общим фактором риска или этиологическим предшественником этих инфекций назван БВ [6, 9].

По данным собственного исследования, частота сочетания БВ и цервицита у пациенток женских консультаций г. Хабаровска составляет 45,5% [11].

Анализ литературных источников позволяет сделать вывод, что сочетание БВ с другими нозологическими формами ВЗОМТ у женщин является одной из дискуссионных проблем. Исследователи ищут ответ на вопрос: «Что из них может быть первым?» [9].

Внедрение в практику врачей акушеров-гинекологов методики ПЦР в реальном времени (Фемофлор-16 и Фемофлор-скрин) — это, по нашему мнению, основа лабораторных исследований для верификации диагноза при заболеваниях влагалища и шейки матки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постановка диагноза бактериального вагиноза (БВ) в сочетании с цервицитом требует включения в число диагностических мероприятий исследования микробного спектра влагалища и цервикального канала с помощью ДНК-технологий. При БВ в сочетании с цервицитом многообразие микробного спектра и высокие титры микробных агентов диктуют необходимость назначения комбинированной антимикробной терапии с последующей коррекцией биоценоза влагалища.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петерсен Э. Э.; Прилепская В. Н., ред. *Инфекции в акушерстве и гинекологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2007. 352 с. [Petersen E. E.; Prilepskaya V. N., red. *Infektsii v akusherstve i ginekologii*. М.: МЕДпресс-информ; 2007. 352 s. (in Russian)]
2. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Ковалева Т. Д., Лосева Е. В., Сбитнева Л. В. Выбор рациональной тактики лечения бактериального вагиноза. *Гинекология*. 2014; 16 (4): 11–13. [Pestrikova T. Yu., Yurasova E. A., Kovaleva T. D., Loseva E. V., Sbitneva L. V. *Vybor ratsional'noi taktiki lecheniya bakterial'nogo vaginoza*. *Ginekologiya*. 2014; 16 (4): 11–13. (in Russian)]
3. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Апресян С. В. Эффективность коррекции дисбиоза влагалища в первом триместре беременности. *Мед. альманах*. 2010; 14: 133–4. [Radzinskii V. E., Ordiyants I. M., Apresyan S. V. *Effektivnost' korrektsii disbioza vlagalishcha v pervom trimestre beremennosti*. *Med. al'manakh*. 2010; 14: 133–4. (in Russian)]
4. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Тулупова М. С., Смирнова Т. В. Микробиом влагалища — стабильность и нестабильность: современный взгляд на проблему (репринт статьи). *Доктор.Ру (специальный выпуск)*. 2014; 1(5): 21–4. [Radzinskii V. E., Khamoshina M. B., Tulupova M. S., Smirnova T. V. *Mikrobiom vlagalishcha — stabil'nost' i nestabil'nost': sovremenniy vzglyad na problemu (reprint stat'i)*. *Doktor.Ru (spetsvypusk)*. 2014; 1(5): 21–4. (in Russian)]
5. Bilardi J. E., Walker S., Temple-Smith M., McNair R., Mooney-Somers J., Bellhouse C. et al. The Burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS. One*. 2013; 8(9): e74378. DOI: 10.1371/journal.pone.0074378
6. Lamont R. F., Sobel J. D., Akins R. A., Hassan S. S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J. P. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *Br. J. Obstet. Gynecol*. 2011; 118(5): 533–49. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x
7. Яковлев С. В., Рафальский В. В., Сидоренко С. В., Спичак Т. В., Абеуова Б. А., Абидов А. М. и др. *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике*. Евразийские рекомендации. 2016 г. *Справочник*

8. Гренкова Ю. М., Репина М. А. Воспалительные заболевания шейки матки у женщин репродуктивного возраста. *Вестн. Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования*. 2011; 3(3): 122–9. [Grenkova Yu. M., Repina M. A. *Vospalitel'nye zaboлевaniya sheiki matki u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta*. *Vestn. Sankt-Peterburgskoi meditsinskoi akademii posleddiplomnogo obrazovaniya*. 2011; 3(3): 122–9. (in Russian)]
9. Кура Е. Ф. *Бактериальный вагиноз*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2012. 472 с. [Kira E. F. *Bakterial'nyi vaginoz*. М.: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2012. 472 s. (in Russian)]
10. Серов В. Н., Сухих Г. Т., Прилепская В. Н., Радзинский В. Е., ред. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1136 с. [Sеров V. N., Sukhikh G. T., Prilepskaya V. N., Radzinskii V. E., red. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii*. М.: GEOTAR-Media; 2016. 1136 s. (in Russian)]
11. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Ковалева Т. Д., Калмыкова Л. Н., Марущак Л. В., Пивкина О. А. Клинико-лабораторное изучение эффективности поэтапной терапии рецидивирующего вагинального кандидоза и бактериального вагиноза. В кн.: *Новые технологии в акушерстве и гинекологии*. Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет; 2006: 174–84. [Pestrikova T. Yu., Yurasova E. A., Kovaleva T. D., Kalmykova L. N., Marushchak L. V., Pivkina O. A. *Kliniko-laboratornoe izuchenie effektivnosti po etapnoi terapii retsidiviruyushchego vaginal'nogo kandidoza i bakterial'nogo vaginoza*. V kn.: *Novye tekhnologii v akusherstve i ginekologii*. Khabarovsk: Dal'nevostochnyi gosudarstvennyi meditsinskii universitet; 2006: 174–84. (in Russian)]



Цервициты — нерешенная проблема гинекологии

Т. Н. Бебнева^{1, 2}, М. Р. Оразов¹, И. Н. Костин¹

¹ ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

Цель обзора: обобщить современные знания о этиопатогенезе, диагностике и лечении цервицитов.

Основные положения. Слизистая оболочка шейки матки как пограничный барьер между верхним отделом генитального тракта и внешней средой постоянно подвергается воздействию повреждающих факторов. Наиболее агрессивное антигенное воздействие на цервикальный эпителий оказывают сексуально-трансмиссивные инфекции. Именно на фоне генитальных инфекций развивается большинство поражений шейки матки с нарушением процессов пролиферации, дифференцировки и гибели клеток, воспалительный процесс приобретает хроническое рецидивирующее течение. Среди инфекций, передаваемых половым путем, наибольшее влияние на течение патологических процессов шейки матки оказывают вирусы и хламидии, инфицирование которыми связывают с потенциальным риском малигнизации цервикального эпителия.

Заключение. За последние годы проведен целый ряд крупных исследований, осветивших значительную часть вопросов клиники, патогенеза, эпидемиологии цервицитов. Однако многие исследователи безоговорочно признают необходимость дальнейшего изучения этиологических факторов и патогенетических механизмов формирования воспалительной болезни шейки матки для ее обоснованного лечения и профилактики осложнений.

Ключевые слова: цервициты, инфекции, передаваемые половым путем, вирус папилломы человека.

Для цитирования: Бебнева Т. Н., Оразов М. Р., Костин И. Н. Цервициты — нерешенная проблема гинекологии // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 34–39.



Cervicitis: an Unresolved Gynecological Problem

T. N. Bebneva^{1, 2}, M. R. Orazov¹, I. N. Kostin¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow

Objective of the Review: To summarize current knowledge about the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of various forms of cervicitis.

Key Points: The cervical mucosa, as a barrier between the upper genital tract and the environment, is constantly exposed to harmful factors. The highest antigenic exposure of the cervical epithelium is seen in patients with sexually transmitted infections. Genital infections set the stage for the majority of cervical disorders associated with impaired cell proliferation, differentiation, and death; the inflammation may evolve into a chronic relapsing process. Viral and chlamydial infections are the sexually transmitted infections that most influence the course of cervical disorders, and are thought to be associated with a potential risk for malignant changes in the cervical epithelium.

Conclusion: In recent years a great number of large studies have made a significant contribution to an understanding of the epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation of cervicitis. It should be emphasized, however, that many researchers readily agree that the etiology of cervical inflammatory disease and the pathogenic pathways underlying this condition should be further investigated. This will help in providing patients with well-founded treatment and in preventing complications.

Keywords: cervicitis, sexually transmitted infections, human papillomavirus.

For reference: Bebneva T. N., Orazov M. R., Kostin I. N. Cervicitis: an Unresolved Gynecological Problem. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 34–39.

Среди ВЗОМТ частота хронического эндо- и экзоцервицита составляет 60–70%. Хронический цервицит (ХЦ) на фоне папилломавирусной инфекции (ПВИ) является важной медико-социальной проблемой, обусловленной высоким риском развития неопластических процессов шейки матки. Риск дисплазии и рака шейки матки резко повышается при сочетании ВПЧ с ИППП, а также изменением дисбаланса вагинальной микрофлоры [1, 2]. По мнению многих исследователей [3–5], изменение микробиоценоза влагалища способствует повышению частоты инфицирования ВПЧ. Особенность нормальной микрофлоры урогенитального тракта женщин — наличие многообразных видов облигатных и факультативных анаэробов и в меньшей степени аэробов. Патологические состояния могут быть свя-

заны не только с патогенными, но и с условно-патогенными микроорганизмами, а также с изменением в соотношении анаэробов и аэробов. В большинстве случаев при ХЦ обнаруживается ассоциация нескольких инфекционных микроорганизмов.

Один из этапов ведения женщин с ПВИ — выявление сопутствующих генитальных инфекций, бактериального вагиноза (БВ) и назначение этиотропного лечения. Основными в лечении ИППП становятся антибактериальные препараты. Сложность их выбора обусловлена такими факторами, как многообразие возбудителей (микст-инфекция), резистентность возбудителей к антибактериальным препаратам, необходимость использования антибиотиков широкого спектра действия или их комбинации [6, 7].

Бебнева Тамара Николаевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАУ ВО РУДН; врач ФГБУ НМИЦ Минздрава России. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3. E-mail: bebn@mail.ru

Костин Игорь Николаевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: bigbee62@mail.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: otekan@mail.ru

Распространенность цервицитов зависит от эпидемиологических факторов: *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* составляют менее 50% в структуре причин воспалительного процесса шейки матки, а в большинстве случаев его этиология не определена [8].

В связи с этим принято выделять так называемый неспецифический цервицит (НЦ), который чаще всего протекает бессимптомно [9].

Наиболее часто встречающимися осложнениями цервицита являются эндометрит, ВЗОМТ, неблагоприятные исходы беременности. Хорошо известна связь между инфекцией половых органов и усилением передачи ВИЧ. Существуют и данные о роли воспалительного процесса шейки матки как ко-фактора в патогенезе предраковых процессов и рака шейки матки. Кроме того, цервицит — важный маркер субклинического течения ВЗОМТ [10].

Причинами цервицита могут быть также аборт, различные инвазивные диагностические и хирургические манипуляции, сопровождающиеся расширением цервикального канала и травматизацией тканей шейки матки. Травмированные участки шейки матки представляют собой входные ворота для беспрепятственного проникновения инфекции и запуска воспалительного процесса в экзо- и эндоцервиксе. После внедрения возбудителя на стадии альтерации происходит десквамация поверхностного эпителия шейки матки с обнажением базальной мембраны и повреждением железистых структур. Измененные железы начинают обильно выделять секрет, способствующий разрушению межклеточных взаимодействий и активации клеток иммунной системы — лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов, гистиоцитов и фибробластов.

Как известно, воспалительный процесс вызывает реактивные клеточные нарушения, которые выражаются в изменении ядерно-цитоплазматического соотношения и самого ядра, неравномерном распределении хроматина в последнем.

В случае хронизации воспалительного процесса шейки матки в клетках многослойного плоского эпителия наблюдаются деструктивные изменения ядер и цитоплазмы с содержащимися в них органеллами, а также нарушаются межклеточные взаимодействия со снижением барьерной функции покровного эпителия. Все это способствует более глубокому проникновению инфекционных агентов в ткани шейки матки, вследствие чего происходит активация регенеративных процессов при одновременном замедлении процессов апоптоза и клеточной дифференцировки эпителиоцитов. Хронический воспалительный процесс шейки матки у пациенток с ПВИ может приводить к развитию цервикальных интраэпителиальных неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) и даже рака шейки матки [8, 9].

Важную роль в патогенезе ХЦ играет состояние иммунной системы, характеризующееся вторичным иммунодефицитом с формированием неполноценного функционирования клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Так, на клеточном уровне отмечается снижение общего количества Т- и В-лимфоцитов с выраженным угнетением Т-зависимых иммунных реакций и нарушением фагоцитарной активности. Снижение функции фагоцитов лежит в основе персистенции возбудителей хронических инфекций не только в клетках-мишенях, но и в клетках иммунной системы. Последнее особенно наглядно можно продемонстрировать на примере ХЦ, вызванного хламидийной инфекцией, при котором хламидии персистируют не только в эпителиоцитах, но и в макрофагах и нейтрофилах, а также во внеклеточных фагосомах и даже лимфатических и эндотелиальных клетках мелких сосудов.

На гуморальном уровне у женщин с ХЦ наблюдается изменение соотношения Ig цервикальной слизи в сторону увеличения количества Ig класса А на фоне сниженного содержания IgG и IgM. Так, ряд исследователей [11–13] выявили повышенную частоту встречаемости предраковых поражений у ВПЧ-положительных женщин с цервицитами. Одна из причин распространенности предрака предположительно связана с ИППП. ИППП рассматривают как возможные ко-факторы в патогенезе сквамозных эпителиальных поражений.

Результаты исследования [10] демонстрируют, что цервицит требует особого внимания, особенно в случаях, когда одновременно выявлены и ИППП, и ВПЧ-инфекция как основной фактор в развитии предрака.

ВПЧ-ИНФЕКЦИЯ, ЦЕРВИЦИТ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Эпидемиологические и вирусологические исследования [14–16] подтверждают, что по крайней мере 99,7% всех образцов тканей плоскоклеточных раков шейки матки содержат ДНК ВПЧ.

Заражение ВПЧ высокого онкологического риска — необходимое условие для развития рака шейки матки, но это не значит, что заболеют все инфицированные женщины. Роль ХЦ как ко-фактора при раке шейки матки довольно существенна. Исследователи отметили положительную связь между воспалением шейки матки и плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями [17, 18].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, такие возбудители, как *C. trachomatis*, *Herpes simplex*, *Trichomonas vaginalis*, *Cytomegalovirus* и БВ, являются потенциальными ко-факторами ПВИ, но убедительных доказательств причинно-следственной связи любого из перечисленных выше патогенов с развитием CIN нет [19–22].

Ureaplasma urealyticum рассматривается как возможный ко-фактор в развитии аномальной цитологии шейки матки в присутствии ВПЧ [23, 24].

Рак шейки матки развивается только на фоне персистирующей вирусной инфекции, повторно выделяемой из организма пациентки более чем через год после первичного обнаружения. Роль ВПЧ в генезе цервицита менее ясна. Вместе с тем ВПЧ может инициировать и поддерживать хронические воспалительные процессы шейки матки, поскольку при ВПЧ-индуцированном изменении структуры эпителия создаются предпосылки для манифестации бактериальных, вирусных, протозойных, грибковых и других инфекций. Чтобы снизить вероятность развития плоскоклеточных поражений, важно не только диагностировать последние, но и элиминировать ко-факторы, способствующие персистенции ВПЧ-инфекции и развитию предрака [25–27]. Кроме ВПЧ и ИППП, немаловажное значение имеют высокий паритет, длительное использование КОК, курение, ВИЧ-инфекция [28].

C. trachomatis наиболее часто регистрируют у пациенток с ВПЧ, а также у женщин, в мазках которых верифицирована CIN. Однако не было зарегистрировано ни одного случая инфицирования *C. trachomatis* у пациенток с железистыми поражениями, включая аденокарциному. Поэтому, роль *C. trachomatis* ограничена развитием плоскоклеточных поражений.

C. trachomatis является самой часто встречающейся бактериальной ИППП во всем мире. Распространенность хламидийной инфекции составляет 2–10%, причем этот показатель варьирует в зависимости от эпидемиологических факторов. Более высокий уровень заболеваемости зафиксирован

у женщин моложе 35 лет. Роль хламидий в патогенезе плоскоклеточных поражений остается неизвестной, но все же эпидемиологические исследования [29, 30] позволили предположить, что хламидийная инфекция может быть связана с аномальным ПАП-тестом, причем четких данных о том, насколько часто встречаются Low-grade squamous intraepithelial lesion и High-grade squamous intraepithelial lesion, нет. Чаще всего хроническая хламидийная инфекция приводит к гипертрофии клеток и слабой атипии. Обнаружено, что распространенность изменений клеток была значительно выше у женщин с хламидийной инфекцией, чем у неинфицированных (74% против 31%). Однако есть несколько исследований, показывающих отсутствие связи между хламидийной инфекцией и развитием поражений шейки матки. Таким образом, роль хламидийной инфекции как фактора риска цервикальных поражений по-прежнему остается спорной [31–33].

УРЕАПЛАЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ

Предполагается, что *U. urealyticum* связана с цервицитом, неблагоприятными исходами беременностей и послеродовым сепсисом. Однако мало что свидетельствует о ее роли в ВЗОМТ и предраковых поражениях [23].

МИКОПЛАЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ

Объектом дискуссий в последние годы стала этиологическая роль *Mycoplasma genitalium*, которая присутствует во влажной микрофлоре практически у всех женщин. Существуют данные о роли *M. genitalium* в этиологии цервицита, эндометрита, ВЗОМТ, а в последнее время — в трубно-перитонеальном факторе бесплодия. Эпидемиологические исследования [34, 35] показали, что вероятность инфицирования *M. genitalium* у женщин ассоциируется с увеличением числа сексуальных партнеров и партнеров с симптомами воспалительного процесса. Сообщается о низких показателях распространенности *M. genitalium* у пациенток с бессимптомным течением ВЗОМТ: у 6% в шведском исследовании и у 7% в исследовании, выполненном в клинике по ИППП в США. Важно отметить, что показатели распространенности *M. genitalium* в женской популяции с симптомами воспалительного процесса значительно выше и составляют 13–25% [36].

Данные о частоте *Mycoplasma hominis* у женщин с цервицитом широко варьируют: от 2,3% в исследовании, выполненном в Турции, до 26% в американском исследовании [37]. В другой работе показано, что *M. hominis* нередко выявляется при БВ. Обнаружено, что титры антител в сыворотке к *M. hominis* и лейкоцитарная реакция выше у женщин с БВ, чем без него. Поэтому трудно определить патогенную роль *M. hominis*, учитывая его частую связь с БВ [38].

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Определить истинную частоту встречаемости БВ не представляется возможным в связи с тем, что у трети женщин это заболевание протекает бессимптомно. Установлена распространенность БВ в диапазоне от 3,14% у бессимптомных женщин в возрасте от 18 до 72 лет (скрининг в Нидерландах) до 49% пациенток кабинета кольпоскопии в США в возрасте от 13 до 65 лет. Большой разброс в представленных показателях распространенности может быть связан с включением различных групп пациенток, с демографическими вариациями и разными диагностическими критериями. В целом по результатам 21 исследования общая распространенность БВ

составила 27,1%, особо не различаясь в развитых (28,0%) и развивающихся (23,5%) странах [3, 39].

БВ встречается у 50% женщин с цервицитами и может играть определенную роль в их этиологии. В исследовании J. R. Schwebke и H. L. Weiss установлена четкая корреляционная связь между БВ и цервицитом [40]. В одном из рандомизированных контролируемых исследований с участием беременных женщин наблюдалось снижение уровней провоспалительных цитокинов после лечения БВ, что лишний раз подтверждает связь БВ с воспалительными изменениями шейки матки [41].

J. M. Mrazek и D. H. Martin показали, что факторами риска цервицита у женщин с БВ являются смена полового партнера, оральные секс. Дефицит лактобактерий в сочетании с увеличением содержания сиалидаз и гликозидаз, вызванным БВ, может разрушить многослойный плоский эпителий [42]. В соответствии с вышеуказанными данными Центр по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) рекомендует лечить БВ при наличии цервицита [43].

В недавнем метаанализе, включившем более 10 000 женщин, доказана связь между БВ и предраковыми состояниями, а именно CIN [3].

Поскольку лишь у малого числа пациенток, инфицированных ВПЧ, развивается дисплазия шейки матки, изучение цервикального канцерогенеза должно включать поиск дополнительного фактора, способствующего ему. Этим фактором и является БВ.

Биохимические изменения в вагинальных выделениях женщин с БВ включают образование продуктов метаболизма, таких как пропионат и бутират, способных повреждать эпителиальные клетки. Кроме того, БВ-ассоциированные анаэробы выделяют летучие амины (особенно путресцин, триметиламин и кадаверин), которые появляются в вагинальной среде после преобразования аминокислот, полученных из-за обилия анаэробов, и формируют в сочетании с нитритами (производимыми из нитратов бактерий) нитрозамины. Локальное накопление нитрозаминов во время эпизодов БВ может способствовать клеточной трансформации в эпителии шейки матки в комплексе с другими онкогенными агентами, такими как ВПЧ-инфекция [44].

Кроме того, у пациенток с БВ и дисплазией изменен профиль местного иммунитета шейки, а именно концентрации цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10). Наконец, еще одним важным дополнительным ко-фактором цервикального канцерогенеза может быть относительное отсутствие перекиси водорода (H_2O_2), в норме производимой лактобактериями. Все вышеизложенное указывает на необходимость ранней профилактики и лечения БВ, особенно на фоне ПВИ [45].

ТРИХОМОНАДНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Трихомонадная инфекция является причиной цервицита. Ее роль часто недооценивают в связи с низкой чувствительностью микроскопического метода исследования. Молекулярно-биологические методы диагностики *Trichomonas vaginalis*, в частности ПЦР и новые экспресс-иммунохроматографические тесты, могут помочь уточнить распространение последней [46].

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА, ЦИТОМЕГАЛОВИРУС И АДЕНОВИРУС

Продемонстрирована связь вируса простого герпеса и цитомегаловирусной инфекции с цервицитом. Авторы доказали,

что ДНК цитомегаловируса выявляется в 8,7% патоморфологических образцов, полученных при обследовании о поводу ВПЧ-ассоциированной цервикальной неоплазии [47, 48].

Аденовирус был найден у мужчин с негонококковым уретритом, и считается, что он играет определенную роль в этиологии цервицита, но в настоящее время отсутствуют четкие данные в отношении аденовирусов как этиологического фактора в развитии цервицитов [9].

КЛИНИКА ЦЕРВИЦИТА

Клиническая картина острого цервицита заключается в наличии обильных выделений из половых путей слизистого, гнойного характера, значительно реже встречаются боли при половом акте и тянущие боли в нижних отделах живота и пояснице. Выраженность клинических проявлений цервицита определяется главным образом природой вызвавшего его возбудителя. Так, гонорейный цервицит сопровождается яркой клинической картиной, тогда как цервицит хламидийной этиологии чаще всего протекает бессимптомно. Наличие сопутствующих заболеваний органов малого таза обуславливает присоединение у пациенток таких жалоб, как учащенное болезненное мочеиспускание, контактные кровянистые выделения из влагалища после полового акта. При осмотре влагалища и шейки матки при помощи зеркал на их поверхности выявляются множественные петехиальные кровоизлияния на фоне выраженных гиперемии и отека слизистых оболочек; при прикосновении к слизистой оболочке шейки матки она легко кровоточит. В случае развития острого эндоцервицита вокруг наружного зева за счет выпячивания гиперемированной слизистой оболочки цервикального канала появляется ярко-красный ободок.

Дистрофические процессы в клетках эпителия с возможным развитием в ряде случаев некроза эпителиоцитов приводят к формированию эрозии шейки матки и появлению гнойных выделений из цервикального канала. Морфологическим критерием острого цервицита является образование воспалительных лимфоплазматических инфильтратов под базальной мембраной, в строме и вокруг желез.

При хронизации процесса основные изменения локализуются в эндоцервиксе, где выявляются утолщенные и отечные складки слизистой оболочки цервикального канала, полнокровные сосуды и воспалительные инфильтраты лимфоцитарной природы. За счет активного размножения камбиальных клеток соединительной ткани ХЦ характеризуется избыточным разрастанием соединительнотканых элементов в нижних слоях эндоцервикса. Эпителиоциты с дистрофическими изменениями отторгаются вместе с воспалительным детритом под действием повышенной секреции цервикальной слизи [1, 2].

ДИАГНОСТИКА ЦЕРВИЦИТА

Своевременная диагностика НЦ с бессимптомным течением у женщин репродуктивного возраста имеет особое значение, поскольку он является маркером эндометрита, ВЗОМТ. Диагностика цервицита начинается с микроскопического анализа образцов из цервикального канала. Лейкоциты обычно присутствуют в незначительном количестве, но наличие более 10 в поле зрения следует считать маркером воспалительного процесса. Поэтому наиболее точна комбинация микроскопии (> 10 лейкоцитов в поле зрения) и по меньшей мере одного из вышеупомянутых клинических признаков [49]. Использование этих диагностических критериев может улучшить положительную прогностическую ценность для выявления цервицита.

Цитологический анализ мазков с шейки матки позволяет определить структуру клеток экзо- и эндоцервикса, оценить глубину распространения воспалительного процесса и проследить в динамике за эффективностью проведенного лечения.

Важно отметить, что выявление в соскобах экзо- и эндоцервикса эпителиальных клеток с признаками дегенерации цитоплазмы и гипертрофированными ядрами обуславливает схожесть цитологических изменений при цервицитах с картиной CIN. Однако в отличие от последней выявляемые при цервицитах признаки дискератоза оказываются нестойкими и полностью исчезают после противовоспалительной терапии [50, 51].

Расширенная кольпоскопия помогает выявить признаки цервицита, не всегда видимые невооруженным глазом, но всегда узнаваемые после выполнения проб с уксусной кислотой и раствором Люголя.

Ж. Маршетта и Ф. Декамп [52] выделяют часто и редко встречающиеся кольпоскопические формы цервицитов. К первым относятся:

- цервицит с красными точками, представленный мелкой красной пунктацией на розовом или белом фоне плоского эпителия, так называемая «земляничная шейка», вызывается у 70% пациенток трихомонадами;
- цервицит с белыми точками, характеризующийся наличием белой рельефной пунктации с капиллярной петлей, вызванный обычно дрожжевыми грибами;
- очаговый цервицит, состоящий из пятен, иногда видимых невооруженным глазом, что соответствует подэпителиальным лимфоидным скоплениям, может быть следствием «цервицита с красными точками» и чаще всего вызван трихомонадами или анаэробными микроорганизмами;
- смешанный цервицит, связанный с описанными выше формами и являющийся малоспецифическим.

Среди редких кольпоскопических форм цервицитов выделяют микрососочковый, везикулярный и дескваматозный.

ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРВИЦИТА

При одновременно выявляемых при НЦ патогенах, таких как *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *T. vaginalis*, антибиотикотерапия назначается, как правило, эмпирически. В то же время отсутствие четких рекомендаций в отношении диагностики и лечения цервицита приводит к частому и чрезмерному назначению антибиотиков.

Согласно европейским рекомендациям, стандартное эмпирическое лечение цервицита заключается в назначении азитромицина женщинам и их сексуальным партнерам. Рецидивирующий цервицит, несмотря на стандартную эмпирическую терапию, продолжает встречаться довольно часто [53–56].

Для лечения рецидивирующего ХЦ может использоваться аблация шейки матки, но в настоящее время научные данные по обоснованию и эффективности физиохирургического вмешательства немногочисленны, поскольку ХЦ иногда развивается на фоне эктопии цилиндрического эпителия, которая является вариантом нормы [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что за последние годы проведен целый ряд крупных исследований, осветивших значительную часть вопросов клиники, патогенеза, эпидемиологии цервицитов.

Однако следует подчеркнуть, что многие исследователи безоговорочно признают необходимость дальнейшего изучения как этиологических факторов, так и патогенетических механизмов формирования воспалительной болезни шейки матки для обоснованного лечения пациенток, страдающих этим заболеванием.

Цервицит — заболевание со значительными неблагоприятными последствиями для женщин. При идентификации одновременно нескольких патогенов нет возможности сделать выводы относительно этиологии воспалительного процесса. Тем не менее основными диагностическими критериями остаются клинические проявления и микроскопичес-

кое исследование (лейкоциты > 10 в поле зрения) (А). ПЦР-диагностика ИППП, несомненно, является одним из ведущих диагностических методов, но у пациенток с бессимптомным течением и с отрицательными результатами скрининговых тестов на ИППП сохраняется риск манифестации болезни.

Нужны дальнейшие исследования для выяснения вклада предполагаемых этиологических агентов, таких как *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, изучения их чувствительности к антибиотикам, а также исследование условно-патогенной флоры как причины цервицита. Это улучшит диагностику и лечение и позволит профилировать осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Унанян А. Л., Коссович Ю. М. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012; 6: 40–5. [Unanyan A. L., Kossovich Yu. M. Khronicheskii tservitsit: osobennosti etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2012; 6: 40–5. (in Russian)]
2. Цыганкова О. Ю., Кравченко Е. Н., Кропмаер К. П., Дворниченко В. Ю. Особенности лечения женщин с воспалительными заболеваниями нижнего отдела гениталий. *Вестн. МАНЭБ Омской области*. 2014; 1(4): 66–71. [Tsygankova O. Yu., Kravchenko E. N., Kropmaer K. P., Dvornichenko V. Yu. Osobennosti lecheniya zhenshchin s vospalitel'nymi zabolovaniyami nizhnego otdela genitalii. *Vestn. MANEB Omskoi oblasti*. 2014; 1(4): 66–71. (in Russian)]
3. Gillet E., Meys J. F., Verstraelen H., Verhelst R., De Sutter P., Temmerman M. et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(10): e45201. DOI: 10.1371/journal.pone.0045201
4. Sodhani P., Gupta S., Gupta R., Mehrotra R. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: is there an association or is co-existence incidental? *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2017; 18(5): 1289–92. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.5.1289
5. Maria de Castro-Sobrinho J., Helena Rabelo-Santos S., Ribeiro Figueiredo-Alves R., Derchain S., Sarian L. O., Pitta D. R. et al. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women. *Diagn. Cytopathol*. 2017; 45(5): 474–6. DOI: 10.1002/dc.23641
6. Unemo M., Salado-Rasmussen K., Hansen M., Olsen A. O., Falk M., Golparian D. et al. Clinical and analytical evaluation of the new Aptima *Mycoplasma genitalium* assay, with data on *M. genitalium* prevalence and antimicrobial resistance in *M. genitalium* in Denmark, Norway and Sweden in 2016. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 24(5): 533–9. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.09.006
7. Ovalle A., Romero R., Gómez R., Martínez M. A., Nien J. K. et al. Antibiotic administration to patients with preterm labor and intact membranes: is there a beneficial effect in patients with endocervical inflammation? *J. Matern. Fetal. Neonat. Med.* 2006; 19(8): 453–64. DOI: 10.1080/14767050600852668
8. Antibiotic Expert Group, Australasian Society of Infectious Diseases. *Therapeutic guidelines, antibiotic*. Version 13. Melbourne: Australasian Society of Infectious Diseases; 2006: 108–9.
9. Bradshaw C. S., Tabrizi S. N., Read T. R., Garland S. M., Hopkins C. A., Moss L. M. et al. Etiologies of nongonococcal urethritis: bacteria, viruses and the association of orogenital exposure. *J. Inf. Dis.* 2006; 193(3): 336–45.
10. Chen Y., Chen J., Yang L., Jiang Y., Li L., Yi W. et al. Distribution of *Chlamydia trachomatis* genotypes in infective diseases of the female lower genital tract. *Med. Sci. Monit*. 2017; 23: 4477–81.
11. Подзолкова Н. М., Созаева Л. Г., Осадчев В. Б. Папилломавирусная и герпетическая инфекция в акушерстве и гинекологии: учебно-методическое пособие. М.; 2002. 77 с. [Podzolkova N. M., Sozaeva L. G., Osadchev V. B. Papillomavirusnaya i gerpeticheskaya infektsiya v akusherstve i ginekologii: uchebno-metodicheskoe posobie. М.; 2002. 77 s. (in Russian)]
12. Хашукова А. З., Леонова Е. И. Инновационные технологии в диагностике и мониторинге воспалительных заболеваний органов малого таза. В кн.: *Всероссийский научный форум «Мать и дитя»: материалы*. М.; 2007: 555–6. [Khashukova A. Z., Leonova E. I. Innovatsionnye tekhnologii v diagnostike i monitoringe vospalitel'nykh zabolovaniy organov malogo taza. V kn.: *Vserossiiskii nauchnyi forum "Mat' i ditya": materialy*. М.; 2007: 555–6. (in Russian)]
13. Фириченко С. В., Манухин И. Б., Роговская С. И., Манухина Е. И. «Подводные камни» цервикального скрининга. *Доктор.Ру*. 2018; 2(146): 26–34. [Firichenko S. V., Manukhin I. B., Rogovskaya S. I., Manukhina E. I. "Podvodnye kamni" tservikal'nogo skringinga. *Doctor.Ru*. 2018; 2(146): 26–34. (in Russian)]
14. Bosch F. X., de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis. Markers*. 2007; 23(4): 213–27.
15. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks To Humans. 2012; 100: 417–41.
16. Castellsagué X., Pawlita M., Roura E., Margall N., Waterboer T., Bosch F. X. et al. Prospective seroepidemiologic study on the role of Human Papillomavirus and other infections in cervical carcinogenesis: evidence from the EPIC cohort. *Int. J. Cancer*. 2014; 135(2): 440–52. DOI: 10.1002/ijc.28665
17. Ye H., Song T., Zeng X., Li L., Hou M., Xi M. Association between genital mycoplasmas infection and human papillomavirus infection, abnormal cervical cytopathology, and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 297(6): 1377–87. DOI: 10.1007/s00404-018-4733-5
18. Karim S., Souho T., Benlemlih M., Bennani B. Cervical cancer induction enhancement potential of *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. *Curr. Microbiol.* 2018. DOI: 10.1007/s00284-018-1439-7
19. Ghosh I., Mandal R., Kundu P., Biswas J. Association of genital infections other than human papillomavirus with pre-invasive and invasive cervical neoplasia. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10(2): XE01–06. DOI: 10.7860/JCDR/2016/15305.7173
20. Vieira-Baptista P., Grinceviciene S., Bellen G., Sousa C., Saldanha C., Broeck D. V. et al. Genital tract infections in an isolated community: 100 women of the Príncipe Island. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2017; 2017: 3058569. DOI: 10.1155/2017/3058569
21. Di Pietro M., Filardo S., Porpora M. G., Recine N., Latino M. A., Sessa R. HPV/*Chlamydia trachomatis* co-infection: metagenomic analysis of cervical microbiota in asymptomatic women. *New Microbiol.* 2018; 41(1): 34–41.
22. Amorim A. T., Marques L. M., Campos G. B., Lobão T. N., de Souza Lino V., Cintra R. C. et al. Co-infection of sexually transmitted pathogens and Human Papillomavirus in cervical samples of women of Brazil. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17(1): 769. DOI: 10.1186/s12879-017-2835-5
23. Huang J., Zhang J., Song T., Xie X. Research progress in pathogenicity of *Ureaplasma urealyticum*. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013; 42(4): 464–71.
24. Lee D. M., Chen M. Y., Bradshaw C. S., Fairley C. K. Is routine vaginal examination necessary for asymptomatic women attending sexual health services? *Int. J. STD AIDS*. 2006; 17(9): 631–2. DOI: 10.1258/095646206778113069
25. Sheeder J., Stevens-Simon C., Lezotte D., Glazner J., Scott S. Cervicitis: to treat or not to treat? The role of patient preferences and decision analysis. *J. Adolesc. Health* 2006; 39(6): 887–92. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2006.06.005

26. Marrazzo J. M. Mucopurulent cervicitis: no longer ignored, but still misunderstood. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2005; 19(2): 333–49. DOI: 10.1016/j.idc.2005.03.009
27. Castle P. E. Beyond human papillomavirus: the cervix, exogenous secondary factors, and the development of cervical precancer and cancer. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2004; 8(3): 224–30.
28. Gaydos C. A. Rapid tests for sexually transmitted diseases. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2006; 8(2): 115–24.
29. Silva J., Cerqueira F., Ribeiro J., Sousa H., Osório T., Medeiros R. Is *Chlamydia trachomatis* related to human papillomavirus infection in young women of southern European population? A self-sampling study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 288(3): 627–33. DOI: 10.1007/s00404-013-2771-6
30. Vriend H. J., Bogaards J. A., van Bergen J. E., Brink A. A., van den Broek I. V., Hoebe C. J. et al. Incidence and persistence of carcinogenic genital human papillomavirus infections in young women with or without *Chlamydia trachomatis* co-infection. *Cancer Med.* 2015; 4(10): 1589–98. DOI: 10.1002/cam4.496
31. Crichton J., Hickman M., Campbell R., Batista-Ferrer H., Macleod J. Socioeconomic factors and other sources of variation in the prevalence of genital chlamydia infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2015; 15: 729. DOI: 10.1186/s12889-015-2069-7
32. Currie M. J., Bowden F. J. The importance of chlamydial infections in obstetrics and gynaecology: an update. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2007; 47(1): 2–8. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2006.00670.x
33. Sonkar S. C., Wasnik K., Kumar A., Sharma V., Mittal P., Mishra P. K. et al. Evaluating the utility of syndromic case management for three sexually transmitted infections in women visiting hospitals in Delhi, India. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 1465. DOI: 10.1038/s41598-017-01422-y
34. Baumann L., Cina M., Egli-Gany D., Goutaki M., Halbeisen F. S., Lohrer G. R. et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm. Infect.* 2018; 94(4): 255–62. DOI: 10.1136/sextrans-2017-053384
35. Jensen J. S., Cusini M., Gombert M., Moi H. Background review for the 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30(10): 1686–93. DOI: 10.1111/jdv.13850
36. Ahmadi M. H., Mirsalehian A., Bahador A. Prevalence of urogenital *Mycoplasmas* in Iran and their effects on fertility potential: a systematic review and meta-analysis. *Iran J. Public Health.* 2016; 45(4): 409–22.
37. Wiesenfeld H. C., Manhart L. E. *Mycoplasma genitalium* in women: current knowledge and research priorities for this recently emerged pathogen. *J. Infect. Dis.* 2017; 216(suppl.2): S389–95. DOI: 10.1093/infdis/jix198
38. McGowin C. L., Totten P. A. The unique microbiology and molecular pathogenesis of *Mycoplasma genitalium*. *J. Infect. Dis.* 2017; 216(suppl.2): S382–8. DOI: 10.1093/infdis/jix172
39. Marrazzo J. M., Wiesenfeld H. C., Murray P. J., Busse B., Meyn L., Krohn M. et al. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis. *J. Inf. Dis.* 2006; 193(5): 617–24. DOI: 10.1086/500149
40. Schwebke J. R., Weiss H. L. Interrelationships of bacterial vaginosis and cervical inflammation. *Sex Transm. Dis.* 2002; 29(1): 59–64.
41. Cauci S., Thorsen P., Schendel D. E., Bremmelgaard A., Quadri-foglio F., Guaschino S. Determination of immunoglobulin A against *Gardnerella vaginalis* hemolysin, sialidase, and prolidase activities in vaginal fluid: implications for adverse pregnancy outcomes. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(1): 435–8.
42. Marrazzo J. M., Martin D. H. Management of women with cervicitis. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44(suppl.3): S102–10. DOI: 10.1086/511423
43. Center for Disease Control and Prevention; Workowski K. A., Berman S. M. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm. Rep.* 2015; 55(RR-11): 1–94.
44. Lamont R. F., Sobel J. D., Akins R. A., Hassan S. S., Chaiworapongsa T., Kusanovic J. P. et al. The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011, 118(5): 533–49. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x
45. Olmsted S. S., Meyn L. A., Rohan L. C., Hillier S. L. Glycosidase and proteinase activity of anaerobic gram negative bacteria isolated from women with bacterial vaginosis. *Sex Transm. Dis.* 2003; 30(3): 257–61.
46. McClelland R. C., Sangere L., Hassan W. M., Lavreys L., Mandaliya K., Kiarie J. et al. Infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of HIV-1 acquisition. *J. Infect. Dis.* 2007; 195(5): 698–702. DOI: 10.1086/511278
47. McGalie C. E., McBride H. A., McCluggage W. G. Cytomegalovirus infection of the cervix: morphological observations in 5 cases of a possibly under-recognised condition. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57(7): 691–4. DOI: 10.1136/jcp.2004.016162
48. Li S., Wen X. Seropositivity to herpes simplex virus type 2, but not type 1 is associated with cervical cancer: NHANES (1999–2014). *BMC Cancer.* 2017; 17(1): 726. DOI: 10.1186/s12885-017-3734-2
49. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Радзинский В. Е., Манухин И. Б., ред. Гинекологи. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1048 с. [Savel'eva G. M., Sukhikh G. T., Serov V. N., Radzinskii V. E., Manukhin I. B., red. Ginekologi. M.: GEOTAR-Media; 2017. 1048 s. (in Russian)]
50. Dhakal R., Makaju R., Sharma S., Bhandari S., Shrestha S., Bastakoti R. Correlation of cervical pap smear with biopsy in the lesion of cervix. *Kathmandu Univ. Med. J.* 2016; 14(55): 254–7.
51. Кондриков Н. И. Экзо- и эндоцервицит: морфологические аспекты. В кн.: Прилепская В. Н., ред. Поликлиническая гинекология. М.: МЕДпресс-информ; 2005: 47–57. [Kon'drikov N. I. Ekzo- i endotserbitsit: morfologicheskie aspekty. V kn.: Prilepskaya V. N., red. Poliklinicheskaya ginekologiya. M.: MEDpress-inform; 2005: 47–57. (in Russian)]
52. Маршетта Ж., Декамп Ф. Кольпоскопия: метод диагностики. М.: МЕДпресс-информ; 2009: 200–18. [Marshetta Zh., Dekamp F. Kol'poskopiya: metod diagnostiki. M.: MEDpress-inform; 2009: 200–18. (in Russian)]
53. Bradshaw C. S., Jensen J., Tabrizi S., Read T. R., Garland S. M., Hopkins C. A. et al. Azithromycin failure in *Mycoplasma genitalium* urethritis. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(7): 1149–51. DOI: 10.3201/eid1207.051558
54. Haggerty C. L., Ness R. B. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44(7): 953–60. DOI: 10.1086/512191
55. *Clinical Infectious Diseases.* 2007; 44(suppl. 3): S102–10.
56. Ross J. D., Jensen J. S. *Mycoplasma genitalium* as a sexually transmitted infection: implications for screening, testing and treatment. *Sex Trans. Infect.* 2006; 82(4): 269–71. DOI: 10.1136/sti.2005.017368



Совершенствование дифференциально-диагностических методов при новообразованиях яичников

А. В. Ульянова¹, Ю. Н. Пономарёва¹, Л. А. Ашрафян²

¹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России

Цель исследования: изучение диагностической значимости индекса риска злокачественности (Relative Malignancy Index, RMI) при дифференциальной диагностике истинных опухолей яичников, опухолевидных образований и процессов.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 259 женщин, из которых 69 (26,6 ± 2,7%) — здоровые, 126 (48,7 ± 3,1%) — пациентки с доброкачественными новообразованиями яичников, 64 (24,7 ± 2,7%) — больные овариальным раком. Возраст обследованных в среднем составил 56,1 ± 19,1 года.

У всех участниц был рассчитан RMI. Значения < 25 соответствовали низкому риску малигнизации, 25–200 — промежуточному риску и > 200 — высокому риску.

Результаты. В группе здоровых женщин более 97,1% имели RMI менее 25, при доброкачественных опухолях, опухолевидных образованиях и процессах преобладали значения 25–200, составив 73,8%, в то же время у больных раком в 83,9% наблюдений RMI превышал 200.

Заключение. RMI может эффективно применяться на первичном этапе дифференциальной диагностики в качестве базового критерия формирования групп риска по развитию овариального рака у пациенток с объемными образованиями яичников. Он позволяет оптимизировать медико-организационные аспекты ведения этой категории больных.

Ключевые слова: опухоли яичника, дифференциальная диагностика, индекс риска злокачественности.

Для цитирования: Ульянова А. В., Пономарёва Ю. Н., Ашрафян Л. А. Совершенствование дифференциально-диагностических методов при новообразованиях яичников // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 40–43.



Improving Differential Diagnosis Techniques for Ovarian Neoplasms

A. V. Ulyanova¹, Yu. N. Ponomaryova¹, L. A. Ashrafyan²

¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow City Department of Health

² Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Study Objective: To assess the diagnostic value of the relative malignancy index (RMI) for differential diagnosis of true ovarian neoplasms compared with tumor-like lesions and processes.

Study Design: This was a prospective cohort study.

Materials and Methods: Comprehensive clinical and laboratory examination was performed on 259 participants, including 69 (26.6 ± 2.7%) healthy women, 126 (48.7 ± 3.1%) patients with benign ovarian masses, and 64 (24.7 ± 2.7%) patients with ovarian cancer. The mean age of the patients was 56.1 ± 19.1.

RMI was calculated for all patients. RMI values were interpreted using the following risk rating scale: < 25 = low risk for malignant changes, 25–200 = intermediate risk, and > 200 = high risk.

Study Results: More than 97.1% of the healthy women had RMI below 25; most of the women (>73.8%) with benign tumors or tumor-like lesions or processes had RMI between 25 and 200; while 83.9% of the patients with ovarian cancer had RMI above 200.

Conclusion: RMI can be used effectively in primary differential diagnosis, as a basic criterion for classifying patients with ovarian space-occupying lesions into risk groups for ovarian cancer. The index helps to improve medical and organizational management of this patient population.

Keywords: ovarian cancer, differential diagnosis, relative malignancy index.

For reference: Ulyanova A. V., Ponomaryova Yu. N., Ashrafyan L. A. Improving Differential Diagnosis Techniques for Ovarian Neoplasms. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 40–43.

Новообразования яичников — одна из актуальных проблем гинекологии, они являются наиболее частым показанием к хирургическому вмешательству на органах малого таза у женщин. Выявляемость опухолей яичников составляет 7,8% у женщин репродуктивного возраста и 2,5–18,0% в постменопаузе. При этом у 87,0% молодых женщин

диагностированные опухоли имеют доброкачественную структуру, у 45,0% пациенток постменопаузального возраста верифицируется рак яичника [1–4].

Совершенствование неинвазивных методов диагностики опухолей яичников, основанных на сочетании клинических данных, онкомаркеров и визуализационных методик

Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России; директор Института онкогинекологии и маммологии. 117997, г. Москва, ул. Академика Опариной, д. 4. E-mail: l_ashrafyan@oparina4.ru

Пономарёва Юлия Николаевна — д. м. н., руководитель отделения гинекологии ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: juliyarop@mail.ru

Ульянова Анастасия Владимировна — врач отделения гинекологии ГБУЗ «МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: 270679anastasiya@rambler.ru

и обладающих высокой информативностью, представляет огромный научный и практический интерес [5, 6]. В настоящее время в качестве предоперационных дифференциально-диагностических тестов при новообразованиях яичников используют математический алгоритм оценки риска рака яичников (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), учитывающий показатели онкомаркеров СА-125 и HE4, а также расчет индекса риска злокачественности (Relative Malignancy Index, RMI), объединяющего возраст женщины, ультразвуковые характеристики опухоли и уровень СА-125, которые в совокупности могут применяться в качестве дифференциально-диагностического критерия объемных образований яичников [7–10].

Модифицированная оценка RMI в настоящее время считается наиболее информативной в дифференциально-диагностическом поиске у пациенток с новообразованиями яичников по сравнению с другими критериями злокачественных овариальных опухолей [11].

Цель исследования: изучение диагностической значимости RMI при дифференциальной диагностике истинных опухолей яичников, опухолевидных образований и процессов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинично-лабораторное обследование 259 женщин, из которых 69 (26,6 ± 2,7%) — здоровые, 126 (48,7 ± 3,1%) — пациентки с доброкачественными новообразованиями яичников, 64 (24,7 ± 2,7%) — больные овариальным раком. Исследование выполнено в 2007–2017 гг. на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России и ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Возраст обследованных варьировал от 22 до 79 лет и в среднем составил 56,1 ± 19,1 года, при этом соотношение обследованных репродуктивного и постменопаузального возраста — 40% и 60% соответственно.

Проведенное исследование основывалось на анализе расчета показателя RMI по следующей формуле [8]:

$$RMI = M \times U \times CA-125,$$

где M — показатель, зависящий от менструального статуса женщины (M = 1 — репродуктивный возраст, M = 4 — постменопауза, которая определяется как отсутствие менструаций в течение одного года у пациенток старше 50 лет, а также перенесших гистерэктомию); U — показатель, соответствующий результатам УЗИ: по одному баллу начисляется при оценке ультразвуковых данных (размеров опухоли, многокамерности, солидных включений, локализации, наличия метастазов), соответственно U = 1 при выявлении какого-либо из эхографических критериев, U = 4, если выявлены 2 или более дифференциально-диагностических признаков); и наконец, СА-125 — абсолютные значения концентрации маркера СА-125 в сыворотке крови больной (табл. 1).

Значения RMI < 25 соответствовали низкому риску малигнизации, 25–200 — промежуточному риску и > 200 — высокому риску.

Данные представлены в виде M ± m, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего. Для оценки статистической значимости различий использовали критерий Стьюдента (t), критический уровень значимости принимался ≤ 0,05. В представленных таблицах приведены коэффициенты только статистически значимых различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило, что среди пациенток с новообразованиями яичников было 64 (33,7 ± 3,4%) женщины репродуктивного возраста, из них у 48 (75,0 ± 5,4%) диагностировали доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников, у 2 (3,1 ± 2,2%) — пограничные опухоли, у 14 (21,9 ± 5,2%) — овариальный рак (табл. 2). В периоде постменопаузы находились 126 (66,3 ± 3,4%) пациенток, 78 (61,9 ± 4,3%) из них имели доброкачественные опухоли и 48 (38,1 ± 4,3%) — злокачественные заболевания яичников.

Средний возраст женщин с доброкачественными новообразованиями составил 46,7 ± 10,1 года, с карциномами яичников — 60,2 ± 14,3 года (p > 0,05). Обследованные в постменопаузе имели более высокую частоту как доброкачественных опухолей, так и рака яичников (p < 0,001). Наиболее высокая заболеваемость яичниковыми новообразованиями отмечалась в группе женщин в возрасте 51–60 лет.

При гистологическом исследовании в группе женщин репродуктивного возраста обнаружались эпителиальные (серозная и муцинозная цистаденома), герминогенные (зрелая кистозная тератома), соединительнотканые опухоли (фиброма, опухоль стромы полового тяжа, или текома). У каждой третьей пациентки репродуктивного возраста выявлялись эндометриоидные кисты яичников, около 15% составили фолликулярные и параовариальные кисты.

Пограничные опухоли были представлены серозной цистаденомой.

Среди злокачественных опухолей также преобладал эпителиальный рак — серозная, папиллярная, муцинозная цистаденокарциномы.

У пациенток в постменопаузе около 40% доброкачественных новообразований яичников составили истинные эпителиальные опухоли — серозная и муцинозная цистаденома, реже обнаруживались соединительнотканые опухоли и опухоли стромы полового тяжа. Чуть более трети доброкачественных опухолей яичников были представлены опухолевидными образованиями (простыми серозными и параовариальными кистами) и процессами (стромальным гипер-

Таблица 1

Расчет индекса риска злокачественности

Показатели	Баллы
<i>M — постменопауза</i>	
Нет	1
Да	4
<i>U — ультразвуковые критерии</i>	
Локализация (одно-/двусторонняя)	Наличие одного критерия — 1
Размер опухоли	Наличие двух и более критериев — 4
Контур	
Толщина капсулы	
Папиллярные разрастания	
Многокамерность	
Толщина перегородок	Наличие двух и более критериев — 4
Свободная жидкость в брюшной полости	
Метастазы	
СА-125 — концентрация в сыворотке крови	Абсолютные значения, ЕД/мл

Таблица 2

Распределение гистологических вариантов опухолей у больных в зависимости от менструального статуса, n (%)

Гистологический тип новообразования яичников	Женщины репродуктивного возраста (n = 64)	Женщины в постменопаузе (n = 126)
Доброкачественные (всего)	48 (75,00 ± 5,4)*	78 (61,90 ± 4,3)
Серозная цистаденома	6 (12,50 ± 4,8)*	24 (30,70 ± 5,2)
Муцинозная цистаденома	3 (6,25 ± 3,6)	8 (10,30 ± 3,4)
Зрелая кистозная тератома	7 (14,58 ± 5,3)	0
Фиброма	5 (10,41 ± 4,4)	6 (7,70 ± 3,0)
Текома	1 (2,09 ± 2,1)	3 (3,90 ± 2,2)
Опухоль Бреннера	0	2 (2,60 ± 1,8)
Эндометриоидная киста	15 (31,25 ± 6,7)*	5 (6,40 ± 2,8)
Фолликулярная киста	6 (12,50 ± 4,8)	0
Параовариальная киста	3 (6,25 ± 3,5)	5 (6,40 ± 2,8)
Простая серозная киста	2 (4,17 ± 1,8)*	18 (23,00 ± 4,8)
Стромальный гипертекоз	0	5 (6,40 ± 2,8)
Фиброматоз	0	2 (2,60 ± 1,8)
Пограничные (серозная цистаденома)	2 (3,10 ± 2,2)	0
Злокачественные (всего)	14 (21,90 ± 5,2)*	48 (38,10 ± 4,3)
Серозная цистаденокарцинома	5 (35,70 ± 11,6)	20 (41,67 ± 7,1)
Папиллярная цистаденокарцинома	4 (28,50 ± 10,8)	16 (33,33 ± 7,0)
Муцинозная цистаденокарцинома	3 (21,40 ± 9,8)	5 (10,41 ± 4,6)
Смешанная карцинома	1 (7,20 ± 6,1)	3 (6,25 ± 3,6)
Светлоклеточная карцинома	1 (7,20 ± 6,1)	2 (4,17 ± 3,0)
Эндометриоидная карцинома	0	2 (4,17 ± 3,0)

* Отличия от больных в постменопаузе статистически значимы (p < 0,05).

текозом, фиброматозом). Более 80% злокачественных новообразований яичников составили эпителиальные опухоли (серозная, папиллярная, муцинозная аденокарциномы).

Среди пациенток, у которых был диагностирован рак яичников, наиболее часто выявлялась III стадия заболевания (Classification of ovarian cancer International Federation of Gynecology and Obstetrics, 2014) — у 40 (64,5 ± 6,1%) женщин. В 10 (16,1 ± 4,5%) наблюдениях обнаруживалась IV стадия; в 8 (12,9 ± 4,5%) — II стадия, в 4 (6,3 ± 3,0%) опухоль соответствовала I стадии злокачественного процесса.

До настоящего времени одним из наиболее сложных аспектов использования УЗИ в гинекологии остается определение дифференциально-диагностических критериев образований яичников [6, 12]. В проведенном исследовании

эхографические признаки систематизировались с позиций их соотношения с другими клиническими, лабораторными и инструментальными данными. Значимые различия ультразвуковых критериев выявлялись между пациентками с доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников — в 40 (62,5 ± 6,1%) наблюдениях у пациенток с двумя и более эхо-признаками придаткового образования впоследствии верифицировался рак против 23 (18,2 ± 6,1%) в группе доброкачественных новообразований (p = 0,002). У 103 (81,8 ± 3,5%) обследованных при выявлении не более одного признака диагностировались доброкачественные новообразования яичников (истинные кисты и опухолевидные образования и процессы) (p > 0,001).

В клинической практике широко используется определение уровня маркера СА-125. До настоящего времени прогностическая значимость повышения концентрации СА-125 для формирования группы риска овариального рака изучается. Известно, что СА-125 не является строго специфичным маркером только для рака яичников, его уровень может быть повышен при эндометриозе, миоме матки, заболеваниях ЖКТ, опухолях молочной железы и бронхов. В репродуктивном возрасте содержание СА-125 может варьироваться в зависимости от фазы менструального цикла [5, 9, 10]. Тем не менее многочисленными многоцентровыми исследованиями установлено, что вероятность наличия злокачественной опухоли яичников с максимальной точностью можно определить при аддитивном изучении уровня СА-125 и использовании визуализационных методов (УЗИ, МРТ, КТ) [6].

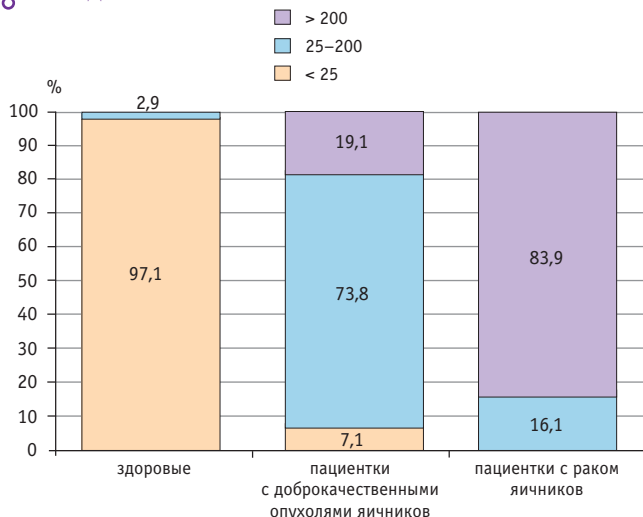
Средний уровень СА-125 в сыворотке крови здоровых женщин и больных доброкачественными новообразованиями яичников не различался, хотя и имел тенденцию к повышению при опухолях (12,8 ЕД/мл против 24,2 ЕД/мл соответственно) и значительно превышал референсные значения у больных раком — 167,2 ЕД/мл. Необходимо отметить, что только в 6 (50%) наблюдениях у больных с I–II стадией рака отмечалось увеличение концентрации этого онкомаркера, тогда как при III–IV стадиях опухолевого процесса оно имело место у 43 (86,0%) пациенток (p < 0,001). При концентрации 50 ЕД/мл злокачественные опухоли яичников диагностировались у 78% больных, что демонстрирует достаточно высокую значимость этого маркера в качестве предиктора злокачественного процесса.

Анализ рассчитанного RMI, проведенный с учетом всех изученных параметров, показал его высокую эффективность для идентификации доброкачественных новообразований и рака яичников (рис.).

В группе здоровых женщин более 90% имели значения RMI менее 25, при доброкачественных опухолях, опухолевидных образованиях и процессах превалировали значения 25–200, составив более 70%, в то же время у большинства больных раком значения RMI были более 200. Показательной является дифференциально-диагностическая значимость RMI у пациенток с опухолевидными образованиями и процессами — у всех пациенток на этапе обследования RMI не превышал 25, тогда как при истинных доброкачественных опухолях яичников он в большинстве случаев соответствовал значениям более 25 и не выходил за пределы 200, что позволяет эффективно дифференцировать необходимость хирургического вмешательства и тактику мониторинга.

Уровни RMI более 200 отмечались у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников, которые морфологически соответствовали эндометриоидным кистам в сочетании с распространенным эндометриозом брюшины

Рис. Показатели Relative Malignancy Index в группах обследованных



малого таза, а также муцинозным цистаденомам. У всех пациенток с пограничными опухолями RMI превышал 200. При злокачественных новообразованиях яичников у 8 (12,9 ±

4,3%) женщин с эпителиальными опухолями и у 2 (3,2 ± 2,2%) со светлоклеточной карциномой RMI не превышал 200.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее эффективным с точки зрения дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных объемных образований яичников можно считать комплексный подход, который объединяет разнообразные по своей специфичности и чувствительности биомаркеры и специально разработанные статистические алгоритмы. Проведенное исследование свидетельствует о высокой информативности применения индекса риска злокачественности (Relative Malignancy Index, RMI) на первичном этапе дифференциальной диагностики в качестве базового критерия формирования групп риска по развитию овариального рака у пациенток с объемными образованиями яичников.

Эффективный дифференцированный подход в зависимости от уровня RMI как кумулятивного показателя результатов использования нескольких методик обследования позволяет оптимизировать медико-организационные аспекты ведения больных с новообразованиями яичников, корректировать тактику их ведения, повысить качество оказания специализированной медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейштадт Э. Л., Ожиганова И. Н. Опухоли яичника. М.: Фолиант; 2014. 351 с. [Neishtadt E. L., Ozhiganova I. N. Oukholi yaichnika. M.: Foliant; 2014. 351 s. (in Russian)]
2. Кулаков В. И., Прилепская В. Н., ред. Практическая гинекология. Клинические лекции. М.: МЕДпресс; 2006. 736 с. [Kulakov V. I., Prilepskaya V. N., red. Prakticheskaya ginekologiya. Klinicheskie lektzii. M.: MEDpres; 2006. 736 s. (in Russian)]
3. Katz V. L., Lentz G. M., Lobo R. A. Benign gynecologic lesions: vulva, vagina, cervix, uterus, oviduct, ovary. In: Comprehensive gynecology. Philadelphia: Mosby; 2007: 419–71.
4. Kuivasaari-Pirinen P., Anttila M. Ovarian cysts. *Duodecim*. 2011; 127(17): 1857–63.
5. Полев Д., Баранова А. Диагностические биомаркеры в онкогинекологии: критический взгляд. *Онкогинекология*. 2012; 4: 4–12. [Polev D., Baranova A. Diagnosticheskie biomarkery v onkoginekologii: kriticheskii vzglyad. *Onkoginekologiya*. 2012; 4: 4–12. (in Russian)]
6. Dodge J. E., Covens A. L., Lacchetti C., Elit L. M., Le T., Devries-Aboud M. et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126(1): 157–66. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.03.048
7. Anton C., Carvalho F. M., Oliveira E. I., Maciel G. A. R., Baracat E. C., Carvalho J. P. A comparison of CA 125, HE 4, risk ovarian malignancy (ROMA) and risk malignace index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67(5): 437–41. DOI: 10.6061/clinics/2012(05)06
8. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J., Turner J., Frost C., Grudzinskas J. G. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97(10): 922–9.
9. Karlsen M. A., Sandhu N., Høgdall C., Christensen I. J., Nedergaard L., Lundvall L. et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol. Oncology*. 2012; 127(2): 379–83. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.07.106
10. Tingulstad S., Hagen B., Skjeldestad F. E., Onsrud M., Kiserud T., Halvorsen T. et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 103(8): 826–31.
11. NCI. National Institute for Health and Clinical Excellence: Ovarian cancer: recognition and initial management. Clinical guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/resources/ovarian-cancer-recognition-and-initial-management-35109446543557> (дата обращения — 27.04.2018).
12. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Радзинский В. Е., Манухин И. Б., ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1048 с. [Savel'eva G. M., Sukhikh G. T., Serov V. N., Radzinskii V. E., Manukhin I. B., red. Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2017. 1048 s. (in Russian)]



Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников

Р. Е. Игнатьева¹, Т. А. Густоварова^{1, 2}, В. А. Милягин¹, Е. В. Дмитриева¹

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ОГБУЗ «Клиническая больница № 1», г. Смоленск

Цель исследования: изучить функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) до появления у них первых клинических симптомов сердечно-сосудистых заболеваний.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 пациенток с ПНЯ (средний возраст — 34,9 ± 0,6 года) и 50 женщин с сохраненной функцией яичников (контрольная группа) (средний возраст — 34,5 ± 0,6 года). У всех участниц проводили общеклиническое обследование, оценку гормонального статуса, определяли функциональное состояние эндотелия и эластичность сосудов.

Результаты. В группе больных ПНЯ индекс отражения (reflection index, RI), характеризующий тонус мелких артерий мышечного типа, превышал нормативную величину и был значимо выше показателя RI у женщин с сохраненной функцией яичников — 33,2 ± 1,1% против 25,7 ± 0,8% соответственно, $p < 0,05$. Индекс окклюзии по амплитуде, отражающий состояние эндотелия в мелких артериях и артериолах, у пациенток с ПНЯ был значимо ниже такового у женщин с регулярным ритмом менструаций — 1,69 ± 0,05 против 2,34 ± 0,07 соответственно, $p < 0,05$. Показатель сдвига фаз между каналами, характеризующий состояние эндотелия в средних артериях мышечного типа, в группе обследуемых больных был также значимо меньше показателя у женщин контрольной группы — 7,8 ± 0,3 мс против 11,5 ± 0,4 мс соответственно, $p < 0,05$.

Заключение. У молодых пациенток с ПНЯ выявлены начальные изменения сосудистой стенки — нарушена функция эндотелия, повышен тонус мелких артерий. Новый диагностический подход в обследовании женщин с ПНЯ позволит выявлять пациенток с атеросклерозом на его доклинической стадии, что является эффективной профилактической стратегией в отношении развития болезней системы кровообращения.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, эндотелий, эластические свойства сосудов.

Для цитирования: Игнатьева Р. Е., Густоварова Т. А., Милягин В. А., Дмитриева Е. В. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 44–48.



The Structural and Functional Condition of the Vascular Wall in Young Patients with Premature Ovarian Failure

R. E. Ignatieva¹, T. A. Gustovarova^{1, 2}, V. A. Milyagin¹, E. V. Dmitrieva¹

¹ Smolensk State Medical University

² Clinical Hospital No. 1, Smolensk

Study Objective: To study endothelial functionality and vascular elasticity in young patients with premature ovarian failure (POF) before they develop the first clinical signs of cardiovascular disorders.

Study Design: This was a comparative study.

Materials and Methods: Sixty patients with POF (mean age 34.9 ± 0.6) and 50 women with preserved ovarian function (mean age 34.5 ± 0.6) (control group) took part in the study. All study participants underwent physical examination and assessment of their hormonal status, endothelial functionality and vascular elasticity.

Study Results: In the POF group the reflection index (RI), which characterizes the tone of small muscular arteries, was higher than normal and significantly higher than the RI in women with preserved ovarian function: 33.2 ± 1.1% vs. 25.7 ± 0.8%, respectively; $p < 0.05$. The amplitude occlusion index, which reflects the condition of the endothelium in small arteries and arterioles, was significantly lower in patients with POF than in women with a normal menstrual cycle: 1.69 ± 0.05 vs. 2.34 ± 0.07, respectively; $p < 0.05$. The phase shift between the channels, which is a characteristic of the endothelial condition of medium-sized muscular arteries, was also significantly lower in women with POF than in women in the control group: 7.8 ± 0.3 ms vs. 11.5 ± 0.4 ms, respectively; $p < 0.05$.

Conclusion: Patients with POF had early changes in the vascular wall: endothelial dysfunction and increased tone of the small arteries. A new diagnostic technique for women with POF will help identify women with preclinical atherosclerosis, which is an effective preventive strategy for cardiovascular disorders.

Keywords: premature ovarian failure, endothelium, vascular elasticity.

For reference: Ignatieva R. E., Gustovarova T. A., Milyagin V. A., Dmitrieva E. V. The Structural and Functional Condition of the Vascular Wall in Young Patients with Premature Ovarian Failure. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 44–48.

Густоварова Татьяна Алексеевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ОГБУЗ КБ № 1. 214006, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Дмитриева Елена Владимировна — старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, г. Смоленск, ул. Кирова, д. 50. E-mail: vernulas@mail.ru

(Окончание на с. 45.)

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) считается загадочным заболеванием репродуктивной системы женщины [1]. Она характеризуется прекращением функциональной активности яичников у пациенток в возрасте до 40 лет и проявляется вторичной аменореей, высокими уровнями гонадотропинов в крови, бесплодием и симптомами эстрогенного дефицита. Встречается ПНЯ в среднем у 1% женщин [2].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, у пациенток с ПНЯ риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертность от болезней системы кровообращения (БСК) выше, чем у женщин с физиологической менопаузой [3–6]. Как известно, БСК, ассоциированные с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки, начинают развиваться задолго до появления первых клинических симптомов [7]. Установлено, что существенное влияние на процессы формирования атеросклероза оказывает функциональное состояние эндотелия сосудов [8]. В 1998 г. за цикл работ, посвященных роли эндотелия в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, профессорам Ф. Мюраду, Р. Фаршготту и Л. Игнаро была присвоена Нобелевская премия в области медицины [9]. Оценка функции эндотелия позволяет выявлять лиц с атеросклерозом на самой ранней, доклинической его стадии, когда еще отсутствуют какие-либо структурные изменения артериальной стенки. Это имеет большое диагностическое и прогностическое значение [10].

Цель исследования: изучить функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов у молодых пациенток с ПНЯ до появления у них первых клинических симптомов сердечно-сосудистых заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на кафедрах акушерства и гинекологии (заведующая кафедрой — д. м. н., профессор Густоварова Т. А.) и терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики (заведующий кафедрой — д. м. н., профессор Милягин В. А.) факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование было сравнительным. Работа выполнена в период с 2015 по 2017 г.

В исследовании приняли участие 60 больных ПНЯ в возрасте от 23 до 40 лет (средний возраст — $34,9 \pm 0,6$ года). Диагноз ПНЯ устанавливали на основании отсутствия самостоятельных менструаций в течение 4 мес и более у женщин в возрасте до 40 лет, уровня ФСГ ≥ 40 МЕ/л (по двум определениям с интервалом в 1 мес). На момент обращения за высококвалифицированной медицинской помощью длительность заболевания колебалась от 5 мес до 4 лет и в среднем составила $1,43 \pm 0,09$ года.

Контрольная группа была сформирована из 50 практически здоровых фертильных женщин в возрасте от 24 до 40 лет (средний возраст — $34,5 \pm 0,6$ года) с регулярным ритмом менструаций (21–35 дней) и уровнем ФСГ < 12 МЕ/л.

Критериями исключения из исследования явились:

- первичная гипергонадотропная аменорея;
- ятрогенные этиологические факторы ПНЯ (химио- и лучевая терапия в анамнезе, гистерэктомия);
- БСК, ассоциированные с атеросклерозом (ишемическая болезнь сердца, АГ, СД, метаболический синдром, хронические заболевания почек);
- прием в течение последних 6 месяцев средств заместительной гормональной терапии (за исключением препаратов монотерапии прогестагенами), КОК, витаминов, антиоксидантов, сердечно-сосудистых лекарственных средств.

У всех участниц проводили общеклиническое обследование, определяли функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, а также оценивали функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудов.

Оценка гормонального статуса включала измерение концентраций ФСГ, ЛГ, эстрадиола в плазме крови. Уровни данных гормонов определяли у пациенток с ПНЯ либо на фоне аменореи, либо на 2–4-й день индуцированного гестагенами менструального цикла. Гормональное обследование участниц контрольной группы проводили в раннюю фолликулярную фазу (на 2–4-й день менструального цикла).

Эластические свойства и функциональное состояние эндотелия сосудов оценивали методом фотоплетизмографии с помощью неинвазивного диагностического комплекса «АнгиоСкан-01», который разрешен к применению в медицинской практике Российской Федерации с 2008 г. В основе этого метода исследования лежит регистрация пульсовой волны объема с помощью оптического (фотоплетизмографического) датчика, установленного на дистальной фаланге пальца руки.

У больных ПНЯ и у женщин с регулярным ритмом менструаций состояние сосудистой стенки оценивали на следующий день после гормонального обследования. Исследование проводилось в утренние часы натощак; курение табака, прием кофеина, алкоголя и других стимуляторов, умеренная и тяжелая физическая нагрузка прекращались за сутки до теста; непосредственно перед исследованием испытуемая отдыхала 15 минут в теплой (температура комфорта — $20\text{--}22$ °C), затемненной, тихой комнате. На дистальные фаланги указательных пальцев обеих рук устанавливались два оптических датчика. При проведении исследования женщины находились в положении лежа на спине, кисти их рук с оптическими датчиками были неподвижны.

Первоначально выполняли автоматизированный контурный анализ пульсовой волны объема. Методом контурного анализа пульсовой волны объема определяют показатели эластичности — жесткость и тонус сосудистой стенки. Нами были изучены следующие параметры:

- индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса 75 ударов в минуту (augmentation index 75, AIp75);
- индекс жесткости (stiffness index, SI);
- центральное систолическое давление (systolic pressure aortic, Spa,);

Игнатъева Раиса Евгеньевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214006, г. Смоленск, ул. Фрунзе, д. 40. E-mail: raisa.ign@mail.ru

Милягин Виктор Артемьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214018, г. Смоленск, пр-т Гагарина, д. 27. E-mail: terapufd@smolgtu.ru

(Окончание. Начало см. на с. 44.)

- индекс отражения (reflection index, RI).

Индекс аугментации (augmentation index, AIp) отражает жесткость/эластичность артериальной стенки. Нормальным считается отрицательное значение индекса AIp, а при его положительном или нулевом значении можно говорить о повышенной жесткости сосудов. Индекс AIp существенно зависит от частоты пульса. Для получения сравнимых результатов используют AIp75 — индекс аугментации, приведенный к частоте пульса 75 ударов в минуту. SI показывает жесткость/эластичность крупных артерий, таких как аорта и ее ветви, и зависит от их структурных особенностей (соотношения эластина и коллагена, атероматозных включений). В норме, при сохраненной эластичности аорты и ее ветвей, SI колеблется в пределах от 5 м/с до 8 м/с.

Показатель Sra отражает уровень АД в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах и тем самым характеризует жесткость сосудистой стенки. В норме у молодых людей без кардиоваскулярных заболеваний АД в плечевой артерии несколько выше, чем в аорте и брахиоцефальных сосудах. С возрастом, а также на фоне увеличения жесткости сосудистой стенки, напротив, центральное АД становится выше периферического. RI характеризует состояние сосудистого тонуса мелких артерий мышечного типа. Нормальный тонус мелких мышечных артерий регистрируется при RI менее 30%.

Далее, после определения эластических свойств сосудов, мы оценивали функциональное состояние эндотелия. С этой целью выполняется проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба) — 5-минутная компрессия плечевой артерии манжетой сфигмоманометра с давлением, превышающим систолическое артериальное на 50 мм рт. ст. После декомпрессии артерии развивается реактивная гиперемия, в ходе которой резко повышается скорость потока крови дистальнее места пережатия сосуда. Текущая по артериям с большой скоростью кровь увеличивает напряжение сдвига, прикладываемое к поверхности эндотелиоцитов, что сопро-

вождается активацией синтеза оксида азота (NO). На фоне действия NO снижается гладкомышечный тонус артериальной стенки, и развивается вазодилатация.

По завершении пробы прибор автоматически рассчитывает два показателя — индекс окклюзии по амплитуде и сдвиг фаз между каналами. Индекс окклюзии по амплитуде отражает состояние эндотелия в системе мелких резистивных артерий и артериол (микроциркуляции), у лиц с сохраненной функцией эндотелия он > 2. Сдвиг фаз между каналами используется для оценки состояния эндотелия в средних артериях мышечного типа. О сохраненной функции эндотелия свидетельствует сдвиг фаз между каналами > 10 мс [10].

Исследование было одобрено Комитетом по этике биомедицинских исследований при ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Перед включением в исследование все женщины давали информированное согласие на участие в нем.

Статистическая обработка результатов проводилась в Microsoft Excel 10 с использованием надстройки «Анализ данных». Представленные в исследовании данные подчиняются закону нормального распределения. Выборочные характеристики приведены в виде средней ± стандартная ошибка средней. Достоверность различий изучаемых признаков оценивалась по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми различия признавались при вероятности > 95% (p < 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участницы контрольной и основной групп были сопоставимы по таким показателям, как возраст (34,5 ± 0,6 и 34,9 ± 0,6 года соответственно, p > 0,05) и ИМТ (23,4 ± 0,5 кг/м² и 22,6 ± 0,4 кг/м² соответственно, p > 0,05).

Гормональное обследование показало (табл.), что у пациенток с ПНЯ концентрации ФСГ и ЛГ значительно выше возрастной нормы и статистически значимо выше уровней ФСГ и ЛГ у женщин контрольной группы (p < 0,05). Оценка

Таблица 1

Сравнительная характеристика женщин исследуемых групп

Показатели	Контрольная группа (n = 50)	Основная группа (n = 60)
<i>Гормональное обследование</i>		
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	5,4 ± 0,3	77,9 ± 2,8*
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	3,6 ± 0,2	48,3 ± 2,2*
Эстрадиол, пг/мл	41,7 ± 3,9	29,5 ± 3,1*
<i>Уровни систолического и диастолического артериального давления (АД)</i>		
Систолическое АД, мм рт. ст.	117,0 ± 1,1	119,2 ± 0,9
Диастолическое АД, мм рт. ст.	75,3 ± 1,0	76,4 ± 0,8
<i>Контурный анализ пульсовой волны объема</i>		
Индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса 75 уд. в мин, %	-12,6 ± 2,5	-11,7 ± 2,3
Индекс жесткости, м/с	6,9 ± 0,1	7,1 ± 0,1
Центральное систолическое давление, мм рт. ст.	114,8 ± 1,0	117,6 ± 1,0
Индекс отражения, %	25,7 ± 0,8	33,2 ± 1,1*
<i>Проба с реактивной гиперемией</i>		
Индекс окклюзии по амплитуде	2,34 ± 0,07	1,69 ± 0,05*
Сдвиг фаз между каналам, мс	11,5 ± 0,4	7,8 ± 0,3*

* P < 0,05.

гормонального статуса (см. табл.) также выявила у обследуемых больных значимо более низкие средние концентрации эстрадиола в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников ($p < 0,05$).

Показатели АД у пациенток с ПНЯ находились в пределах нормы. При сравнительном анализе было обнаружено (см. табл.), что средние значения систолического и диастолического АД в группе больных ПНЯ выше средних показателей АД у женщин с сохраненной функцией яичников, но статистически незначимо ($p > 0,05$). Согласно представленным данным, молодые пациентки с ПНЯ с небольшой длительностью заболевания ($1,43 \pm 0,09$ года) имеют нормальное АД.

Контурный анализ пульсовой волны объема

После измерения АД проводился автоматизированный контурный анализ пульсовой волны объема, оценивались показатели, характеризующие жесткость и тонус сосудистой стенки.

У пациенток с ПНЯ, как и у женщин с регулярным ритмом менструаций, показатели жесткости — $Alp75$, SI и Sra — находились в пределах нормы (см. табл.). Сравнительный анализ этих параметров в группе обследуемых больных и в группе здоровых женщин статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$). У участниц обеих групп давление в аорте и брахиоцефальных сосудах (показатель Sra) было ниже систолического АД в плечевой артерии (см. табл.). Согласно полученным данным, у больных ПНЯ молодого возраста эластичность артериальной стенки сохранена.

Другой изучаемый нами параметр — RI — характеризует тонус мелких артерий мышечного типа. Автоматизированный контурный анализ пульсовой волны объема показал: у женщин с ПНЯ среднее значение RI превысило норму и составило $33,2 \pm 1,1\%$. При сравнительном анализе (см. табл.) определено, что RI в группе больных ПНЯ значимо выше такового в группе женщин с сохраненной функцией яичников ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о повышении сосудистого тонуса мелких артерий мышечного типа у молодых пациенток с ПНЯ.

Проба с реактивной гиперемией

После того как были изучены эластические свойства сосудов, мы оценивали функциональное состояние эндотелия. Индекс окклюзии по амплитуде в группе женщин с ПНЯ был ниже нормы и составил $1,69 \pm 0,05$, в группе контроля он находился в пределах нормы — $2,34 \pm 0,07$. Выявлено значимое снижение индекса окклюзии по амплитуде у пациенток с ПНЯ в сравнении с участницами контрольной группы ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении функции эндотелия в системе микроциркуляции у женщин с эстрогенным дефицитом.

Сдвиг фаз между каналами в группе больных ПНЯ был ниже нормы и составил $7,8 \pm 0,3$ мс, в группе женщин с сохраненной функцией яичников он находился в пределах нормы — $11,5 \pm 0,4$ мс. Статистически значимое снижение показателя сдвига фаз между каналами у пациенток с ПНЯ в сравнении с участницами контрольной группы ($p < 0,05$) свидетельствует о нарушении функции эндотелия в средних артериях мышечного типа у женщин с эстрогенным дефицитом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Методом контурного анализа пульсовой волны объема мы оценивали показатели, которые характеризуют жесткость и тонус сосудистой стенки. Согласно полученным резуль-

татам, у больных ПНЯ молодого возраста с небольшой длительностью заболевания эластичность артериальной стенки сохранена. Полученные результаты согласуются с данными А. А. Поздняковой и соавт. (2016), которые у молодых пациенток с ПНЯ (средний возраст — $33,8 \pm 3,3$ года) оценивали жесткость сосудистой стенки путем измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий. Исследование проводили с использованием метода триплексного ультразвукового сканирования. Сравнительный анализ показателя ТИМ у больных ПНЯ и у женщин с сохраненной функцией яичников статистически значимых различий не показал [11].

Методом контурного анализа пульсовой волны объема мы также оценивали RI , который характеризует тонус мелких артерий мышечного типа. У пациенток с ПНЯ было выявлено повышение тонуса мелких артерий, что является начальным этапом ремоделирования сосудистой стенки.

Нами были измерены и показатели, характеризующие эндотелиальную функцию в артериолах, мелких и средних артериях мышечного типа. Мы обнаружили, что в исследуемых участках сосудистого русла нарушена функциональная активность эндотелия. Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция развивается генерализованно, и любой участок артериального русла репрезентативен для исследования [10]. Таким образом, согласно полученным результатам, у молодых женщин с ПНЯ нарушена функциональная активность эндотелия, определяемая методом фотоплетизмографии. Формирование эндотелиальной дисфункции у больных ПНЯ обусловлено уменьшением образования эстрогенов и, как следствие, снижением их протективного действия на сердечно-сосудистую систему [12].

Впервые функциональное состояние эндотелия при ПНЯ изучили S. N. Kalantaridou и соавт. (2004). В когортном исследовании приняли участие 18 пациенток с ПНЯ в возрасте до 40 лет, группу контроля составили 20 сопоставимых по возрасту здоровых женщин с сохраненной функцией яичников. Эндотелиальная функция оценивалась путем измерения диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (показателя эндотелий-зависимой вазодилатации, ЭЗВД) ультразвуковым методом. ЭЗВД определяли в начале исследования и спустя 6 месяцев гормонального лечения. В ходе исследования у пациенток с ПНЯ было обнаружено значительное снижение ЭЗВД по сравнению с контрольной группой: $3,06 \pm 4,33\%$ против $8,84 \pm 2,15\%$ соответственно ($p < 0,0005$). После гормонального лечения в течение 6 месяцев функция эндотелия у больных ПНЯ улучшилась, показатель ЭЗВД увеличился более чем в 2 раза и достиг нормальных величин: $7,41 \pm 3,86\%$, ($p < 0,005$). Как утверждают авторы, в их исследовании было впервые показано, что ПНЯ ассоциирована со значительным нарушением эндотелиальной функции, восстановление которой происходит через 6 месяцев гормональной терапии. По мнению S. N. Kalantaridou и соавт., раннее начало развития дисфункции эндотелия, связанное с недостатком половых гормонов, может способствовать повышенному риску развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертности у молодых женщин [13].

В недавнем исследовании H. Yorgun и соавт. (2013) с целью оценки функции эндотелия сосудов у больных ПНЯ также выполнялось УЗИ плечевой артерии на фоне теста с реактивной гиперемией. Результаты данного исследования подтвердили, что у молодых женщин с ПНЯ заболевание ассоциировано с дисфункцией сосудистого эндотелия [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У молодых женщин с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) еще до появления клинических симптомов сердечно-сосудистых заболеваний выявлены начальные изменения сосудистой стенки — нарушена функция эндотелия, повышен тонус мелких артерий, что может обуславливать

формирование атеросклероза у таких пациенток в более молодом возрасте. Новый диагностический подход в обследовании женщин с ПНЯ позволит выявлять пациенток с атеросклерозом на его доклинической стадии, что является эффективной профилактической стратегией в отношении развития болезней системы кровообращения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Табеева Г. И., Шамилова Н. Н., Жахур Н. А., Позднякова А. А., Марченко Л. А. Преждевременная недостаточность яичников — загадка XXI века. *Акушерство и гинекология*. 2013; 12: 16–21. [Tabeeva G. I., Shamilova N. N., Zhakhur N. A., Pozdnyakova A. A., Marchenko L. A. Prezhdevremennaya nedostatochnost' yaichnikov — zagadka XXI veka. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 12: 16–21. (in Russian)]
2. European Society of Human Reproduction and Embryology. *Guideline on the management of premature ovarian insufficiency*. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.aspx> (дата обращения — 14.04.2018).
3. Jacobsen V. K., Knutsen S. F., Fraser G. E. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J. Clin. Epidemiol.* 1999; 52(4): 303–7.
4. Lisabeth L. D., Beiser A. S., Brown D. L., Murabito J. M., Kelly-Hayes M., Wolf P. A. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2009; 40(4): 1044–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.542993
5. Wellons M., Ouyang P., Schreiner P. J., Herrington D. M., Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Menopause*. 2012; 19(10): 1081–7. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182517bd0
6. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S., Laven J. S., Fauser B. C., Chowdhury R. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016; 1(7): 767–76.
7. Милягин В. А., Милягина И. В., Абраменкова Н. Ю., Отрохова Е. В., Грекова М. В., Коптева В. В. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов. Смоленск: Смоленская городская типография; 2012. 224 с. [Milyagin V. A., Milyagina I. V., Abramenkova N. Yu., Otrakhova E. V., Grekova M. V., Kopteva V. V. i dr. *Neinvazivnye metody issledovaniya magistral'nykh sosudov*. Smolensk: Smolenskaya gorodskaya tipografiya; 2012. 224 s. (in Russian)]
8. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr.* 2012; 23(4): 222–31. DOI: 10.5830/CVJA-2011-068
9. Шевченко Ю. Л., Асташев П. Е., Матвеев С. А., Гудымович В. Г. Эндотелий — структурная основа системы кровообращения: история проблемы. *Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2011; 6(2): 9–15. [Shevchenko Yu. L., Astashev P. E., Matveev S. A., Gudymovich V. G. Endotelii — strukturnaya osnova sistemy krovoobrashcheniya: istoriya problemy. *Vestn. Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N. I. Pirogova*. 2011; 6(2): 9–15. (in Russian)]
10. Парфенов А. С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01». *Поликлиника*. 2012; 2: 70–4. [Parfenov A. S. *Rannyya diagnostika serdechno-sosudistykh zaboolevaniy s ispol'zovaniem apparatno-programmnogo kompleksa "AngioSkan-01"*. *Poliklinika*. 2012; 2: 70–4. (in Russian)]
11. Позднякова А. А., Володина М. А., Пятаева С. В., Марей М. В., Суханова Ю. А., Марченко Л. А. и др. Дисбаланс антиоксидантной защитной системы у больных с преждевременной недостаточностью яичников. *Акушерство и гинекология*. 2016; 2: 99–107. [Pozdnyakova A. A., Volodina M. A., Pyataeva S. V., Marei M. V., Sukhanova Yu. A., Marchenko L. A. i dr. *Disbalans antioksidantnoi zashchitnoi sistemy u bol'nykh s prezhdevremennoy nedostatochnost'yu yaichnikov*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 2: 99–107. (in Russian)]
12. Paterni I., Granchi C., Katzenellenbogen J. A., Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. 2014; 90: 13–29. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.06.012
13. Kalantaridou S. N., Naka K. K., Papanikolaou E., Kazakos N., Kravariti M., Calis K. A. et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(8): 3907–13. DOI: 10.1210/jc.2004-0015
14. Yorgun H., Tokgözoğlu L., Canpolat U., Gürses K. M., Bozdağ G., Yapici Z. et al. The cardiovascular effects of premature ovarian failure. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168(1): 506–10. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.197

Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика

И. А. Иловайская

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»

Цель обзора: рассмотреть вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, а также подходы к лечению гиперандрогенных состояний.

Основные положения. Гиперандрогенемия — распространенное эндокринное расстройство. Главными клиническими маркерами гиперандрогенемии являются кожные проблемы (гирсутизм, акне и алопеция) и нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома, однако могут возникнуть и абдоминальное ожирение, и другие проявления. Наиболее частая причина гиперандрогенемии — синдром поликистозных яичников (СПКЯ), однако СПКЯ — это диагноз исключения, т. е. должны быть исключены другие эндокринопатии, которые могут сопровождаться нарушениями менструального цикла и повышением уровней андрогенов. К ним относятся неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нкВДКН), гиперпролактинемия, гипотиреоз, реже встречаются андроген-продуцирующие опухоли, синдром HAIR-AN, синдром гиперкортицизма, акромегалия.

Заключение. Подтверждение биохимической гиперандрогенемии является не заключительным, а начальным этапом обследования, и требуется дифференциально-диагностический поиск ее причин. Комбинированные оральные контрацептивы часто становятся важной составляющей лечения СПКЯ, нкВДКН и некоторых других гиперандрогенных состояний.

Ключевые слова: гиперандрогенемия, диагностика, синдром поликистозных яичников, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, комбинированные оральные контрацептивы, дроспиренон.

Для цитирования: Иловайская И. А. Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 49–55.

Hyperandrogenic Disorders and Female Diseases: Differential Diagnosis and Treatment Approaches

I. A. Ilovaiskaya

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute

Objective of the Study: To discuss the diagnosis and differential diagnosis of hyperandrogenic disorders, and treatment approaches for these conditions.

Key Points: Hyperandrogenemia is a common endocrine disorder. The main clinical markers of hyperandrogenemia are skin problems (hirsutism, acne, and alopecia) and menstrual disturbances (hypomenorrhea). The condition may also, however, be accompanied by abdominal obesity and other manifestations. Hyperandrogenemia is most often caused by polycystic ovary syndrome (PCOS). PCOS is, however, a diagnosis of elimination, i.e., other endocrine disorders that may be accompanied by menstrual disturbances and hyperandrogenemia must be ruled out. Among them are non-classic congenital dysfunction of the adrenal cortex, hyperprolactinemia, hypothyroidism, and such less common conditions as androgen-secreting tumors, HAIR-AN syndrome, hypercorticism, and acromegaly.

Conclusion: Confirmation of biochemical hyperandrogenemia is not the final step, but the starting point of medical examination. When hyperandrogenemia is detected, differential diagnosis should be done to search for its causes. Combined oral contraceptives often become an important component of a treatment plan for PCOS, non-classic congenital dysfunction of the adrenal cortex, and some other conditions accompanied by hyperandrogenemia.

Keywords: hyperandrogenemia, diagnosis, polycystic ovary syndrome, non-classic congenital dysfunction of the adrenal cortex, combined oral contraceptives, drospirenone.

For reference: Ilovaiskaya I. A. Hyperandrogenic Disorders and Female Diseases: Differential Diagnosis and Treatment Approaches. Doctor.Ru. 2018. 6(150): 49–55.

Гиперандрогенемия — клинически значимое повышение уровней андрогенов в крови женщины — является распространенным эндокринным нарушением. По данным разных авторов, она встречается у 10–15% женщин репродуктивного возраста, у 15–20% пациенток с бесплодием, у 50–60% — с ановуляторным бесплодием [1–8]. Так как ановуляция — следствие эндокринных нарушений, можно сделать вывод о том, что гиперандрогенемия становится ведущей причиной эндокринного бесплодия. Повышение уровней андрогенов в крови может быть обусловлено различными заболеваниями, поэтому в каждом случае

выявления гиперандрогенемии требуется дифференциально-диагностический поиск для правильной диагностики заболевания.

Главным андрогеном является тестостерон (Т). Синтез Т в организме женщин происходит в яичниках, надпочечниках и жировой ткани [1]. Только очень небольшая доля от общего пула Т — 0,7–1% — циркулирует в плазме крови в свободном (биологически активном) виде. Основное количество циркулирующего Т связано с белками крови: до 25% находится в мобильном соединении альбумином и до 70–75% — с глобулином, который и носит название глобулина,

Иловайская Ирина Адольфовна — к. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского». 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, кор. 9. E-mail: irena.ilov@yandex.ru



связывающего половые гормоны (ГСПГ). Если концентрация альбумина в отсутствие серьезных заболеваний не подвергается значительным колебаниям, то концентрация ГСПГ может быть вариабельна (например, при инсулинорезистентности уровень ГСПГ значительно снижен), поэтому наличие гиперандрогенемии зависит от продукции не только Т, но и ГСПГ. Под воздействием двух основных ферментов из Т образуются другие гормоны: при участии ароматазы синтезируется эстрадиол, а при участии 5 α -редуктазы — дигидротестостерон, влияющий преимущественно на кожу.

Еще одним значимым андрогеном является дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС), который синтезируется преимущественно в надпочечниках. В физиологических условиях концентрация ДГЭАС в организме значительно превышает содержание других стероидных гормонов. Помимо Т и ДГЭАС, слабой андрогенной активностью обладают гормоны-предшественники андростендион и дегидроэпиандростерон, однако их физиологическое значение ограничено.

Исходя из особенностей физиологической секреции андрогенов, можно определить и возможные механизмы развития гиперандрогенемии, среди которых повышение уровней:

- общего Т (и ДГЭАС) вследствие их избыточного синтеза на фоне тех или иных заболеваний;
- свободного Т за счет снижения концентрации ГСПГ;
- общего Т за счет уменьшения его превращения в эстрадиол на фоне снижения активности ароматазы;
- дигидротестостерона за счет роста активности 5 α -редуктазы.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ

К классическим клиническим проявлениям гиперандрогенемии относятся нарушения менструального цикла и дерматологические симптомы [2–4, 8–10].

Среди нарушений менструального цикла при гиперандрогенемии чаще встречается гипоменструальный синдром (олиго- и/или опсоменорея, аменорея), но могут наблюдаться и аномальные маточные кровотечения [3]. Тем не менее у ряда пациенток может быть и овуляторный цикл с полноценной лютеиновой фазой. При регулярном менструальном цикле у женщин с кожными признаками гиперандрогенемии требуется фолликулометрия для подтверждения/исключения овуляторной дисфункции.

Характерные кожные симптомы гиперандрогенемии — гирсутизм, акне и андрогенная алопеция. Два последних (акне и алопеция) не являются самостоятельными клиническими маркерами гиперандрогенемии и имеют диагностическую значимость только при сочетании с овуляторной дисфункцией или другими проявлениями гиперандрогенемии (поликистозными изменениями структуры яичников, прибавкой массы тела, негроидным акантозом и пр.) [2, 8].

Гирсутизмом называют избыточный рост терминальных (стержневых, жестких и пигментированных) волос у женщин в условно выделенных андроген-зависимых зонах. Оценка гирсутизма проводится визуально, наиболее часто применяется модифицированную шкалу Ферримана — Галлвея [4, 8, 11]. Интенсивность роста волос в выделенных зонах оценивается в баллах, сумма баллов определяет наличие и выраженность избыточного роста волос.

По данным различных исследований, о наличии гирсутизма свидетельствует сумма баллов $\geq 6-8$ для представительниц европеоидной и негроидной рас [5–7, 12] и $\geq 3-6$ для представительниц азиатской расы [13, 14]. Гирсутизм легкой степени диагностируется, если сумма баллов варьирует от 8 до 15 баллов, умеренной степени — от 16 до 25 баллов, выраженному (тяжелому) гирсутизму соответствует сумма баллов более 25. Выраженность гирсутизма обычно не коррелирует с уровнями андрогенов [2, 4]. Этот факт можно объяснить тем, что рост волос зависит не только от уровней гормонов, но и от плотности распределения андрогеновых рецепторов, а также от их индивидуальной функциональной активности.

К клиническим проявлениям гиперандрогенемии также относят прибавку массы тела, перераспределение жировой ткани по абдоминальному типу, повышение АД и гликемии [8, 15–18].

ПРИЧИНЫ ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ

Наиболее частой причиной гиперандрогенемии является синдром поликистозных яичников (СПКЯ), который выявляется примерно у 70% женщин с гиперандрогенемией [2, 4, 8, 15–18]. Тем не менее СПКЯ — это диагноз исключения, т. е. должны быть исключены другие эндокринопатии, которые могут сопровождаться нарушениями менструального цикла и гиперандрогенемией. Суммируя рекомендации различных профессиональных сообществ, можно сказать, что к этим эндокринопатиям в первую очередь относятся неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нкВДКН), гиперпролактинемия, гипотиреоз, реже встречаются андроген-продуцирующие опухоли, синдром HAIR-AN, синдром гиперкортицизма, акромегалия [2, 4, 8–10, 16, 18]. Общество по избытку андрогенов также советует рассматривать возможность идиопатического гирсутизма (гирсутизм на фоне нормальных концентраций андрогенов, овуляторного регулярного цикла и нормальной морфологической структуры яичников) и идиопатической гиперандрогенемии (биохимически подтвержденная гиперандрогенемия у женщин с регулярным менструальным циклом и нормальной морфологической структурой яичников в отсутствие других эндокринных расстройств) [8, 17, 18]. Возможные причины гиперандрогенемии суммированы в *таблице*.

Как при гиперпролактинемии, так и при гипотиреозе снижается активность ароматазы, вследствие чего тормозится

Таблица

Причины, проявления, диагностика и лечение гиперандрогенемии

Заболевания	Особенности анамнеза	Возможные клинические проявления	Диагностические критерии	Дальнейшая тактика ведения и подходы к лечению
Гипотиреоз	Семейный анамнез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, другие аутоиммунные заболевания	Любые виды нарушений менструального цикла, легкий/умеренный гирсутизм, избыток массы тела	Уровень тиреотропного гормона повышен, свободного тироксина — понижен	Препараты левотироксина, титрация дозы каждые 2 месяца до нормализации уровня тиреотропного гормона

Заболевания	Особенности анамнеза	Возможные клинические проявления	Диагностические критерии	Дальнейшая тактика ведения и подходы к лечению
Синдром гиперпролактинемии	–	Гипоменструальный синдром, галакторея, легкий/умеренный гирсутизм	Уровень пролактина повышен	Дообследование для уточнения причины гиперпролактинемии, назначение агонистов дофаминовых рецепторов
Неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников	Дебют в пубертате	Избыток массы тела, нарушения менструального цикла, акне, гирсутизм различной степени выраженности	<ul style="list-style-type: none"> Уровень 17-ОН-прогестерона базального или стимулированного > 30 пмоль/л. Выявление мутации 21-гидроксилазы 	Генетическое консультирование, назначение комбинированных оральных контрацептивов, при прогрессирующем гирсутизме или грубых нарушениях менструального цикла — глюкокортикоидов
Идиопатический гирсутизм	Дебют в пубертате или до полового созревания	Гирсутизм различной степени выраженности при нормальном овуляторном менструальном цикле, нормальной морфологии яичников	<ul style="list-style-type: none"> Уровни тестостерона и дегидроэпиандростерона сульфата в пределах референсных значений. Индекс свободных андрогенов в пределах нормальных значений 	Косметическая коррекция, комбинированные оральные контрацептивы
Идиопатическая гиперандрогения	Дебют в пубертате или до полового созревания	Гирсутизм различной степени выраженности при нормальном овуляторном менструальном цикле, нормальной морфологии яичников	<ul style="list-style-type: none"> Уровни тестостерона и/или дегидроэпиандростерона сульфата умеренно повышены. Индекс свободных андрогенов умеренно повышен 	Косметическая коррекция, комбинированные оральные контрацептивы (?)
Андроген-продуцирующие опухоли	Нормальные менструальная и репродуктивная функции до начала заболевания, быстрое начало	Тяжелый гирсутизм, акне, алопеция, маскулинизация, вирилизация	Уровни тестостерона и/или дегидроэпиандростерона сульфата повышены в 2–2,5 раза и более	Топическая диагностика (мультиспиральная компьютерная томография/магнитно-резонансная томография надпочечников и яичников). Оперативное удаление опухоли
Синдром HAIR-AN	Дебют в пубертате	Тяжелый гирсутизм, акне, алопеция, маскулинизация, вирилизация, абдоминальное ожирение, негроидный акантоз	<ul style="list-style-type: none"> Уровни тестостерона и/или дегидроэпиандростерона сульфата повышены в 2–2,5 раза и более. Уровень инсулина базального > 60 мЕ/мл и/или стимулированной глюкозой > 300 мЕ/мл 	Снижение массы тела, инсулинсенситайзеры, комбинированные оральные контрацептивы/антиандрогены
Эндогенный гиперкортицизм	При дебюте заболевания в период пубертата характерно снижение роста	Прибавка массы тела по абдоминальному типу, матронизм, остеопороз, стрии, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, гнойничковое поражение кожи	Один из трех признаков: <ul style="list-style-type: none"> уровень свободного кортизола в суточной моче повышен; уровень кортизола крови после 1 мг дексаметазона > 50 нмоль/л; уровень свободного кортизола в слюне в 23.00 > 9 пмоль/л 	Дообследование у нейроэндокринолога для уточнения диагноза и выбора тактики лечения
Акромегалия	Постепенное развитие симптомов после нормального пубертата	Утолщение кожных покровов, укрупнение черт лица, увеличение размеров кистей рук и стоп, головные боли, повышенная потливость, легкий/умеренный гирсутизм, часто миомы матки, аденомиоз	Содержание инсулиноподобного ростового фактора 1 типа выше референсных значений с учетом пола и возраста	Дообследование у нейроэндокринолога для уточнения диагноза и выбора тактики лечения

Заболевания	Особенности анамнеза	Возможные клинические проявления	Диагностические критерии	Дальнейшая тактика ведения и подходы к лечению
Ятрогенная гиперандрогенемия	Прием андрогенов/анаболиков	Гирсутизм различной степени выраженности, акне	<ul style="list-style-type: none"> Уровни тестостерона и/или дегидроэпиандростерона сульфата повышены. Индекс свободных андрогенов повышен 	Отмена препаратов, назначение комбинированных оральных контрацептивов
Синдром поликистозных яичников	Дебют в пубертате. Диагноз исключения!	Избыток массы тела/абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, гирсутизм, нарушения углеводного обмена	Два признака из трех: <ul style="list-style-type: none"> олигоовуляция и/или ановуляция; клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенемии; эхо-признаки поликистозных яичников 	Комбинированные оральные контрацептивы, по показаниям — метформин

синтез эстрадиола из Т, и, соответственно, концентрация последнего повышается. Эти эндокринопатии часто сопровождаются нарушениями менструального цикла и фертильности, а также прибавкой массы тела, поэтому фенотип может быть схожим с СПКЯ.

При нкВДКН существенно повышается синтез андрогенов в коре надпочечников вследствие изменения активности ферментов, участвующих в синтезе кортизола. Наиболее часто это дефицит 21-гидроксилазы — микросомального Р450-зависимого фермента, который участвует в синтезе глюко- и минералокортикоидов. В зависимости от степени снижения активности 21-гидроксилазы выделяют различные клинические формы заболевания, которые обусловлены конкретной мутацией в гене CYP21. При неклассической форме заболевания сохраняется 20–30% от исходной активности фермента [9, 10, 19, 20]. Синтез минералокортикоидов при этом не страдает, снижается только синтез кортизола на этапе превращения 17-ОН-прогестерона (17 α -гидрокси-прогестерона) в дезоксикортизол (предшественник кортизола), что вызывает компенсаторное повышение секреции адренокортикотропного гормона. Надпочечники активно секретируют стероиды, предшествующие ферментативному блоку, в том числе 17-ОН-прогестерон и андрогены, биосинтез которых не зависит от 21-гидроксилазы. У девочек с нкВДКН может отмечаться небольшое ускорение процессов роста и костного созревания, однако конечный рост обычно не отличается от генетически детерминированного [9]. Характерным клиническим признаком является раннее адренархе (до 8 лет), опережающее телархе [9].

Синдром HAIR-AN наблюдается приблизительно у 3% пациенток с гиперандрогенемией и проявляется более высокими уровнями андрогенов (по сравнению с СПКЯ) на фоне выраженной инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [21]. Обычно этот синдром объединяет несколько схожих по клинической картине наследственных заболеваний — от разновидностей семейной липодистрофии до точечных мутаций генов рецептора инсулина, включая синдромы инсулинорезистентности типов А и В. Среди характерных клинических симптомов можно отметить абдоминальное ожирение и негроидный акантоз у пациенток с тяжелым гирсутизмом и алопецией [21].

Андроген-продуцирующие опухоли встречаются относительно редко, среди причин гиперандрогенемии их доля составляет всего 0,1–3%. Из особенностей клинической картины заболевания, помимо аменореи, можно отметить признаки маскулинизации (снижение тембра голоса, увеличение мышечной массы) и вирилизации (увеличение клито-

ра). Обычно заболеванию предшествует длительный период нормальной менструальной функции, возраст пациенток — старше 30 лет [22].

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание, симптомокомплекс которого возникает на фоне избыточной секреции гормона роста опухолью гипофиза. Акромегалия в большинстве случаев диагностируется во время перехода к менопаузе или в постменопаузе, однако первые признаки заболевания, включающие нарушения менструального цикла, примерно у 50% пациенток появляются в репродуктивном периоде [9, 10]. Акромегалию следует заподозрить, если у женщины есть жалобы на утолщение кожных покровов, увеличение размеров кистей рук и стоп, укрупнение черт лица, избыточную потливость; также могут встречаться АГ, нарушения углеводного обмена, боли в суставах, изменение прикуса, огрубение голоса и другие проявления [10, 23, 24].

Синдром эндогенного гиперкортицизма — избыточная секреция гормонов коры надпочечников, в том числе и андрогенов. Он является относительно редким заболеванием, тем не менее необходимо рассматривать возможность его наличия у пациенток с гиперандрогенемией и прибавкой массы тела по абдоминальному типу. Могут наблюдаться и такие клинические признаки, как лунообразное лицо (матронизм), истончение кожи, мышечная слабость, нарушения углеводного обмена и другие [9, 10, 25].

ГОРМОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ

Общество по избытку андрогенов рекомендует проводить обследование женщин с гирсутизмом вне зависимости от степени его тяжести и наличия менструальной дисфункции [8, 17, 18]. Во-первых, как уже отмечалось выше, выраженность гирсутизма не коррелирует с тяжестью гиперандрогенемии. В таких случаях следует обращать внимание на другие кожные проявления гиперандрогенемии, а также на метаболические нарушения, которые более значимо коррелируют со степенью повышения уровней андрогенов [8, 15–17]. Во-вторых, регулярные менструальные циклы могут быть ановуляторными [2, 3, 9, 20, 26]. С другой стороны, при нкВДКН у 50–55% женщин могут наблюдаться регулярные овуляторные циклы [9, 17, 18, 20, 26], что не исключает наличие гиперандрогенемии. Однако нкВДКН ассоциирована с высоким риском заболеваемости потомства и в каждом случае требует генетического консультирования [20, 26]. Кроме того, существует овуляторный вариант СПКЯ [8, 15–17]. Поэтому если ранее рекомендовали исключение гиперандрогенемии при умеренном

и тяжелом гирсутизме (≤ 16 баллов по шкале Ферримана — Галвея) в случае его прогрессирования и сочетания с нарушениями менструального цикла и другими кожными проявлениями гиперандрогенемии, то в настоящее время показания для обследования расширились [2–4, 8, 15–18].

Исследованием первой линии является определение уровня общего Т [8, 16–18, 27, 28]. Так как Т секретируется и яичниками, и надпочечниками, повышение уровня общего Т может отмечаться при гиперандрогенемии как овариально-го, так и надпочечникового генеза.

В настоящее время предъявляются высокие требования к методам определения концентрации Т. Применение ИФА признано недостаточно точным, особенно в случаях небольшого/умеренного повышения уровня гормона, которые и составляют большинство наблюдений [28–31]. Наиболее чувствительными и специфичными методами определения содержания общего Т считаются газовая или жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (GC–MS или LC–MS) и радиоиммунный анализ с экстракцией органическими растворителями и последующей хроматографией [29–31]. Желательно, чтобы лаборатории имели собственные диапазоны референсных значений для указанных гормонов, полученные в ходе локальных популяционных исследований [28, 30].

Высоко нормальный уровень общего Т (т. е. уровень в пределах верхней квантили референсных значений) не исключает наличие биохимической гиперандрогенемии и может маскировать избыток андрогенов за счет снижения содержания ГСПГ [27, 32, 33]. Если у пациентки с клиническими признаками гиперандрогенемии уровень общего Т не выходит за пределы референсных значений, требуется определение концентрации свободного Т и/или ГСПГ [27]. К сожалению, до сих пор доступные методики исследования свободного Т не отличаются необходимой точностью и дешевизной [30]. Поэтому многие эксперты рекомендуют измерение концентрации ГСПГ с подсчетом индекса свободных андрогенов (ИСА) по формуле:

$$\text{ИСА} = [\text{общий Т (нмоль/л)}/\text{ГСПГ (нмоль/л)}] \times 100.$$

ИСА не имеет единиц измерения и у здоровых женщин обычно находится в пределах 7–10 [34]. Хотелось бы подчеркнуть, что ИСА не эквивалентен концентрации свободного Т, но является самостоятельным методом диагностики. Этот показатель считается наиболее чувствительным методом диагностики гиперандрогенемии у пациенток с СПКЯ [17, 18, 27].

ДГЭАС — преимущественно продукт коры надпочечников. Повышение его содержания заставляет подумать о наличии гиперандрогенемии надпочечникового генеза. Тем не менее умеренное повышение концентрации ДГЭАС отмечается у трети пациенток с СПКЯ [35] (с моделью овариальной гиперандрогенемии).

Определение уровня андростендиона с целью диагностики гиперандрогенемии не показано. Андростендион обладает слабой андрогенной активностью и является гормоном-предшественником для Т. Результаты недавних исследований показали, что при СПКЯ повышение уровня андростендиона и индекса «андростендион/общий Т» ассоциировано с более выраженными метаболическими нарушениями [36, 37]. Однако речь шла о повышении уровня андростендиона у пациенток с подтвержденным диагнозом СПКЯ, а не о возможности применения андростендиона в диагностике гипер-

андрогенемии. Референсные значения концентрации андростендиона не стандартизированы в большинстве лабораторий, поэтому ее определение с диагностической целью на сегодняшний день имеет много ограничений.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИЧИН ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

После подтверждения биохимической гиперандрогенемии необходимо поставить правильный диагноз, который будет определять дальнейшую тактику ведения пациентки (см. табл.).

При выявлении гиперпролактинемии требуется дальнейшее обследование согласно Федеральным клиническим рекомендациям [9, 38], после постановки точного диагноза определяется лечебная тактика. В большинстве случаев гиперпролактинемии средства терапии первой линии — агонисты дофаминовых рецепторов. При обнаружении гипотиреоза пациентка нуждается в назначении препаратов левотироксина с титрацией дозы до нормализации уровня тиреотропного гормона [9]. После достижения нормопролактинемии и/или эутиреоза проводится повторная оценка уровней андрогенов, и, если сохраняется гиперандрогенемия, продолжается поиск причин повышения уровней андрогенов (например, известно сочетание гиперпролактинемии и СПКЯ).

Критерием диагностики нкВДКН является значимое¹ повышение базального уровня 17-ОН-прогестерона в образце крови, взятом в ранние утренние часы (7.00–8.00) [8–10, 19, 20, 26]. Базальные концентрации 17-ОН-прогестерона ниже этого порога, но выше 6 пмоль/л считаются пограничными, в таких случаях рекомендуется проведение стимуляционного теста с адренокортикотропным гормоном 1–24; уровень 17-ОН-прогестерона > 30 пмоль/л в ходе теста подтверждает наличие ВДКН (при неклассической форме этот показатель обычно не превышает 300 пмоль/л). При базальной концентрации 17-ОН-прогестерона < 6 пмоль/л и стимулированной < 30 пмоль/л диагноз нкВДКН маловероятен [10, 18–20].

При подтверждении диагноза решается вопрос о назначении глюкокортикоидов (ГК) и/или КОК. ГК назначают пациенткам с нкВДКН при наличии симптомов прогрессирующей гиперандрогенемии: гирсутизма, олигоменореи, бесплодия, вторичных поликистозных изменений яичников [9, 10, 19, 20]. Доза ГК подбирается индивидуально и титруется под контролем уровня общего Т в крови, который следует поддерживать на верхней границе референсных значений (при этом уровень 17-ОН-прогестерона может оставаться повышенным) [9, 20]. Из препаратов ГК предпочтение отдается лекарственным средствам со свойствами, наиболее приближенными к физиологическим, — гидрокортизону или преднизолону. Метилпреднизолон и дексаметазон имеют более длительный период полувыведения, чаще ассоциированы с симптомами передозировки ГК и менее приемлемы для длительной заместительной терапии. У пациенток с легкими/умеренными признаками гирсутизма и регулярным менструальным циклом с косметической целью также рекомендуется использовать КОК [2–4, 9, 10, 19, 20, 39].

При андроген-продуцирующих опухолях уровни андрогенов превышают верхнюю границу референсных значений в 2–2,5 раза и более [3, 8, 10, 22]. Возможными методами топической диагностики являются экспертное УЗИ яичников, МСКТ/МРТ яичников и надпочечников. Лечение — оперативное.

¹ Более 15 пмоль/л согласно [8], более 30 пмоль/л согласно [10, 24].

Схожее с опухолевым процессом повышение уровней андрогенов в сочетании с лабораторно доказанной гиперинсулинемией (уровень инсулина базальный > 60 мЕ/мл и/или стимулированный глюкозой > 300 мЕ/мл) свидетельствуют в пользу синдрома HAIR-AN. В таких случаях лечение — комплексное, направленное на поддержание массы тела, преодоление инсулинорезистентности/повышение инсулиночувствительности [3, 21, 40]. При отсутствии противопоказаний возможно применение КОК.

В заключение диагностического поиска рассматривается возможность постановки диагноза СПКЯ (диагноз исключения), для чего требуется наличие двух диагностических признаков из трех возможных [3, 8, 15–18, 27, 32, 33]:

- олиго- или ановуляции;
- клинических/биохимических признаков гиперандрогенемии;
- эхо-признаков поликистозных яичников (т. е. объем яичника $\geq 10 \text{ см}^3$ и/или наличие 25 фолликулов и более диаметром от 2 мм до 9 мм в эхографическом срезе каждого яичника при трансвагинальном исследовании с использованием высокочастотных датчиков).

Тактика лечения СПКЯ зависит от клинической симптоматики и часто включает КОК (первая линия лечения гирсутизма и акне), метформин (при наличии нарушений углеводного обмена), препараты для нормализации жирового обмена и функции печени [8, 15, 16, 32, 33].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ПРИЧИН ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИИ

КОК обладают свойствами, которые используют с лечебной целью при таких гиперандрогенных состояниях, как СПКЯ, нкВДКН, идиопатическая гиперандрогенемия [2–4, 8–10, 15–18, 20, 27, 32, 33, 39]. При пероральном приеме этинилэстрадиол, проходя через печень, существенно активизирует синтез ГСПГ, поэтому увеличивается доля связанного Т и снижается содержание его свободной фракции. Кроме того, на фоне приема КОК блокируется выработка гипофизарного ЛГ, стимулирующего клетки теки яичников, таким образом снижается и синтез андрогенов.

Дополнительного косметического эффекта можно добиться при использовании КОК, в состав которых входят гестагены с антиандрогенными свойствами — ципротерона ацетат, дроспиренон, хлормадинона ацетат, диеногест. Эти типы гестагенов конкурентно ингибируют андрогенные рецепторы, блокируя действие циркулирующих андрогенов и снижая их биологические эффекты. Хотелось бы более подробно остановиться

на свойствах дроспиренона, оказывающего не только антиандрогенное, но и антиминералокортикоидное действие [41].

Систематический обзор 18 рандомизированных контролируемых исследований применения различных КОК у женщин с СПКЯ продемонстрировал эффективность дроспиренон-содержащих препаратов в нормализации гормонального баланса и показателей углеводного и жирового обмена. По сравнению с ципротерона ацетатом и диеногестом дроспиренон обладал сходной или более высокой кардиопротективной активностью [42].

На фоне применения КОК отмечается повышение частоты венозных тромбозов, однако это не связано с видом гестагенов. В проспективном контролируемом неинтервенционном когортном исследовании, выполненном в 2285 центрах США и 6 европейских стран с участием 85 109 женщин, был отмечен сходный профиль безопасности у КОК, содержащих дроспиренон (24-дневные и 21-дневные схемы), левоноргестрел или другие гестагены [43]. У женщин, получавших различные препараты, не различалась частота венозных и артериальных тромбозов, фатальных исходов, онкологических заболеваний, тяжелой депрессии и других серьезных событий [43].

Таким образом, дроспиренон-содержащие оральные контрацептивы обладают доказанной эффективностью и безопасностью, что позволяет их успешно использовать в широкой клинической практике у пациенток с гиперандрогенными заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперандрогенемия — распространенное эндокринное расстройство. Главными клиническими маркерами гиперандрогенемии являются кожные проблемы (гирсутизм, акне и алопеция) и нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома, однако могут возникнуть и абдоминальное ожирение, и другие проявления. Подтверждение биохимической гиперандрогенемии — не заключительный, а начальный этап обследования, и требуется дифференциально-диагностический поиск ее причин.

Наиболее частой причиной гиперандрогенемии является синдром поликистозных яичников (СПКЯ), однако СПКЯ — это диагноз исключения, т. е. должны быть исключены другие эндокринопатии, которые могут сопровождаться нарушениями менструального цикла и гиперандрогенемией. К ним относятся неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (нкВДКН), гиперпролактинемия, гипотиреоз, реже встречаются андроген-продуцирующие опухоли, синдром HAIR-AN, синдром гиперкортицизма, акромегалия. КОК являются важной составляющей лечения СПКЯ, нкВДКН и некоторых других гиперандрогенных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Melmed S., Polonsky K. S., Larsen P. R., Kronenberg H. M., eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. N.Y.: Elsevier; 2016. 1936 p.
2. Martin K. A., Anderson R. R., Chang R. J., Ehrmann D. A., Lobo R. A., Murad M. H. et al. *Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. [Epub. ahead of print]. DOI: 10.1210/jc.2018-00241
3. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Радзинский В. Е., Манухин И. Б., ред. *Гинекология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1008 с. [Savel'eva G. M., Sukhikh G. T., Serov V. N., Radzinskii V. E., Manukhin I. B., red. *Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. М.: GEOTAR-Media; 2017. 1008 s. (in Russian)]
4. Escobar-Morreale H. F., Carmina E., Dewailly D., Gambineri A., Kelestimur F., Moghetti P. et al. *Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society*. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(2): 146–70. DOI: 10.1093/humupd/dmr042

5. Gabrielli L., Aquino E. M. *Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: a prevalence study in primary healthcare*. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 96. DOI: 10.1186/1477-7827-10-96
6. March W. A., Moore V. M., Willson K. J., Phillips D. I., Norman R. J., Davies M. J. *The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria*. *Hum. Reprod.* 2010; 25(2): 544–51. DOI: 10.1093/humrep/dep399
7. Sanchón R., Gambineri A., Alpañés M., Martínez-García M. Á., Pasquali R., Escobar-Morreale H. F. *Prevalence of functional disorders of androgen excess in unselected premenopausal women: a study in blood donors*. *Hum. Reprod.* 2012; 27(4): 1209–16. DOI: 10.1093/humrep/des028
8. Legro R. S., Arslanian S. A., Ehrmann D. A., Hoeger K. M., Murad M. H., Pasquali R. et al. *Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98(12): 4565–92. DOI: 10.1210/jc.2013-2350
9. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., ред. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ*. М.: Литтерра; 2013. 1024 с. [Dedov I. I., Mel'nichenko G. A.,

- red. Ratsional'naya farmakoterapiya zabolevanii endokrinnoi sistemy i narushenii obtmena veshchestv. M.: Litterra; 2013. 1024 s. (in Russian)]
10. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., ред. Эндокринология. Национальное руководство. М.: GEOTAR-Media; 2016. 1142 с. [Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., red. Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2016. 1142 s. (in Russian)]
 11. Yildiz B. O., Bolour S., Woods K., Moore A., Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16(1): 51–64. DOI: 10.1093/humupd/dmp024
 12. DeUgarte C. M., Woods K. S., Bartolucci A. A., Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(4): 1345–50.
 13. Cheewadhanaraks S., Peeyananjarasri K., Choksuchat C. Clinical diagnosis of hirsutism in Thai women. *J. Med. Assoc. Thai.* 2004; 87(5): 459–63.
 14. Zargar A. H., Wani A. I., Masoodi S. R., Laway B. A., Bashir M. I., Salahuddin M. Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women in the Indian subcontinent. *Fertil. Steril.* 2002; 77(4): 674–8.
 15. Wild R. A., Carmina E., Diamanti-Kandarakis E., Dokras A., Escobar-Morreale H. F., Futterweit W. et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2038–49. DOI: 10.1210/jc.2009-2724
 16. Адамьян Л. В., Андреева Е. Н., Гаспарян С. А., Геворкян М. А., Григорян О. Р., Гринева Е. Н. и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 22 с. [Adamyan L. V., Andreeva E. N., Gasparyan S. A., Gevorkyan M. A., Grigoryan O. R., Grineva E. N. et al. Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M.; 2015. 22 s. (in Russian)]
 17. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H. F., Futterweit W. et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4237–45. DOI: 10.1210/jc.2006-0178
 18. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H. F., Futterweit W. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil. Steril.* 2009; 91(2): 456–88. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
 19. Молашенко Н. В., Сазонова А. И., Трошина Е. А. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы у пациентов во взрослом возрасте. *Арх. акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева.* 2016; 3(1): 26–32. [Molashenko N. V., Sazonova A. I., Troshina E. A. Diagnostika i lechbenno-profilakticheskie meropriyatiya pri vrozhdennoi disfunktsii kory nadpochechnikov vsledstvie defitsita 21-gidrokisilazy u patsientov vo vzrosлом vozraste. Arkh. akusherstva i ginekologii im. V. F. Snegireva. 2016; 3(1): 26–32. (in Russian)] DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-26-32
 20. Speiser P. W., Azziz R., Baskin L. S., Ghizzoni L., Hensle T. W., Merke D. P. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(9): 4133–60. DOI: 10.1210/jc.2009-2631
 21. Rager K. M., Omar H. A. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Sci. World J.* 2006; 6: 116–21. DOI: 10.1100/tsw.2006.23
 22. Tong A., Jiang J., Wang F., Li C., Zhang Y., Wu X. Pure androgen-producing adrenal tumor: clinical features and pathogenesis. *Endocr. Pract.* 2017; 23(4): 399–407. DOI: 10.4158/EP161580.OR
 23. Katznelson L., Laws E. R. Jr., Melmed S., Molitch M. E., Murad M. H., Utz A. et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(11): 3933–51. DOI: 10.1210/jc.2014-2700
 24. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., ред. Федеральные клинические рекомендации по акромегалии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М.; 2015. 35 с. [Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., red. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po akromegalii: klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika i metody lecheniya. M.; 2015. 35 s. (in Russian)]
 25. Debono M., Newell-Price J. D. Cushing's syndrome: where and how to find it. *Front. Horm. Res.* 2016; 46: 15–27. DOI: 10.1159/000443861
 26. Livadas S., Dracopoulou M., Dastamani A., Sertedaki A., Maniati-Christidi M., Magiakou A. M. et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individual with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2015; 82(4): 543–9. DOI: 10.1111/cen.12543
 27. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H. F., Franks S., Gambineri A. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171(4): P1–29. DOI: 10.1530/EJE-14-0253
 28. Lizneva D., Gavrilova-Jordan L., Walker W., Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 37: 98–118. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003
 29. Moal V., Mathieu E., Reynier P., Matthiery Y., Gallois Y. Low serum testosterone assayed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Comparison with five immunoassay techniques. *Clin. Chim. Acta.* 2007; 386(1–2): 12–19. DOI: 10.1016/j.cca.2007.07.013
 30. Pugeat M., Plotton I., Brac de la Perrière A., Raverot G., Déchaud H., Raverot V. Management of endocrine disease hyperandrogenic states in women: pitfalls in laboratory diagnosis. *Eur. J. Endocrinol.* 2018; 178(4): R141–54. DOI: 10.1530/EJE-17-0776
 31. Janse F., Eijkemans M. J., Goverde A. J., Lentjes E. G., Hoek A., Lambalk C. B. et al. Assessment of androgen concentration in women: liquid chromatography-tandem mass spectrometry and extraction RIA show comparable results. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 165(6): 925–33. DOI: 10.1530/EJE-11-0482
 32. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Glueck J. S., Legro R. S., Carmina E.; American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 1. *Endocr. Pract.* 2015; 21(11): 1291–300. DOI: 10.4158/EP15748.DSC
 33. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Glueck J. S., Legro R. S., Carmina E.; American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American ASSOCIATION of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and ANDROGEN EXCESS and PCOS SOCIETY disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 2. *Endocr. Pract.* 2015; 21(12): 1415–26. DOI: 10.4158/EP15748.DSCPT2
 34. Ly L. P., Handelsman D. J. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 152(3): 471–8. DOI: 10.1530/eje.1.01844
 35. Christodoulaki C., Trakakis E., Pergialiotis V., Panagopoulos P., Chrelias C., Kassinis D. et al. Dehydroepiandrosterone-sulfate, insulin resistance and ovarian volume estimation in patients with polycystic ovarian syndrome. *J. Fam. Reprod. Health.* 2017; 11(1): 24–9.
 36. Lerchbaum E., Schwetz V., Rabe T., Giuliani A., Obermayer-Pietsch B. Hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome: exploration of the role of free testosterone and androstenedione in metabolic phenotype. *PLoS One.* 2014; 9(10): e108263. DOI: 10.1371/journal.pone.0108263
 37. O'Reilly M. W., Taylor A. E., Crabtree N. J., Hughes B. A., Capper F., Crowley R. K. et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(3): 1027–36. DOI: 10.1210/jc.2013-3399
 38. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., ред. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М.; 2015. 19 с. [Dedov I. I., Mel'nichenko G. A., red. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po giperprolaktinemii: klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika i metody lecheniya. M.; 2015. 19 s. (in Russian)]
 39. van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Carter B., Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photocoagulation therapy alone). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 4: CD010334. DOI: 10.1002/14651858.CD010334.pub2
 40. Saito K., Ando H., Goto K., Kakuma T., Kawano Y., Narahara H. et al. A case of hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome; increase in proliferating cell nuclear antigen and decrease in loricrin in acanthosis nigricans. *Ann. Dermatol.* 2016; 28(5): 637–9.
 41. Regidor P. A., Schindler A. E. Antiandrogenic and antiminerocorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. *Oncotarget.* 2017; 8(47): 83334–42. DOI: 10.18632/oncotarget.19833
 42. Li J., Ren J., Sun W. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 210: 13–21. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.013
 43. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception.* 2014; 89(4): 253–63. DOI: 10.1016/j.contraception.2014.01.023



Комбинированный отечественный инсулин и метформин при сахарном диабете 2 типа в повседневной клинической практике

О. Д. Рымар¹, Е. Д. Рузаева², А. Н. Иванчихин², Т. В. Козлова², Ю. А. Долинская¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск

² ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 11», г. Новосибирск

Цель исследования: оценить показатели углеводного обмена на фоне применения двухфазного человеческого генно-инженерного инсулина (Росинсулина М микс 30/70) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), ранее не получавших инсулинотерапию, не достигших целевых показателей углеводного обмена в результате проводимой терапии пероральными сахароснижающими препаратами.

Дизайн: открытое нерандомизированное клиническое исследование.

Материалы и методы. Исследование включало 36 пациентов с СД2 (11 мужчин и 25 женщин), получавших комбинацию препаратов метформина и сульфонилмочевины в максимально переносимых дозах, не достигших целевых показателей углеводного обмена.

Результаты. Показатели состояния углеводного обмена до назначения инсулина: уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) — 10,6% [9,0%; 13,1%], гликемии натощак — 11,1 [8,9; 14,6] ммоль/л. Через 6 месяцев инсулинотерапии в сочетании с метформином содержание HbA1c снизилось на 2,4%, уровень гликемии натощак — на 4,1 ммоль/л. За период наблюдения не было новых сердечно-сосудистых событий.

Заключение. Показана положительная динамика показателей углеводного обмена на фоне применения двухфазного человеческого генно-инженерного инсулина в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами в реальной клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинотерапия, двухфазный человеческий генно-инженерный инсулин.

Для цитирования: Рымар О. Д., Рузаева Е. Д., Иванчихин А. Н., Козлова Т. В., Долинская Ю. А. Комбинированный отечественный инсулин и метформин при сахарном диабете 2 типа в повседневной клинической практике // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 56–60.



Russian-made Premixed Insulin Combined with Metformin for Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Everyday Clinical Practice

O. D. Rymar¹, E. D. Ruzayeva², A. N. Ivanchikhin², T. V. Kozlova², Yu. A. Dolinskaya¹

¹ Research Institute for Internal and Preventive Medicine, a branch of the Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

² City Clinical Hospital No. 11, Novosibirsk

Objective of the Study: To assess glucose metabolism in insulin-naïve type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients receiving Rosinsulin M Mix 30/70, a genetically engineered human biphasic insulin preparation, who did not reach their carbohydrate-metabolism target values while taking oral glucose-lowering drugs.

Study Design: This was an open-label, non-randomized clinical study.

Materials and Methods: Thirty-six patients with T2DM (11 men and 25 women), who had previously received a combination of metformin and sulfonylurea at the highest tolerated doses and had not reached their carbohydrate-metabolism target values, took part in the study.

Study Results: Before insulin was started, patients had the following carbohydrate metabolism parameters: glycated hemoglobin (HbA1c) 10.6% [9.0%; 13.1%] and fasting glucose 11.1 [8.9; 14.6] mmol/L. After six months of combination treatment with insulin and metformin, HbA1c was reduced by 2.4% and fasting glucose decreased by 4.1 mmol/L. No new cardiovascular events were reported during the follow-up period.

Conclusion: This study showed that a combination of genetically engineered human biphasic insulin and oral glucose-lowering drugs improves carbohydrate metabolism when used in real-world clinical practice.

Keywords: diabetes mellitus, insulin therapy, genetically engineered human biphasic insulin.

For reference: Rymar O. D., Ruzayeva E. D., Ivanchikhin A. N., Kozlova T. V., Dolinskaya Yu. A. Russian-made Premixed Insulin Combined with Metformin for Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Everyday Clinical Practice. Doctor.Ru. 2018. 6(150): 56–60.

Среди жителей Новосибирска 45–69 лет, по данным популяционного скрининга 2003–2005 гг., обнаружена высокая распространенность СД2 (без значимых гендерных различий) — 11,3% [1]. Сопоставимость полученных

данных с результатами первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования, проведенного на территории Российской Федерации, по определению распространенности СД2 (NATION, 2013–2015 гг.), несмотря

Долинская Юлия Александровна — заведующая эндокринным отделением клиники НИИТПМ — филиала ФГБУН ФИЦ ИЦиГ СО РАН. 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. E-mail: dolin-yulia@yandex.ru

Иванчихин Алексей Николаевич — врач-эндокринолог ГБУЗ НСО «ГКБ № 11». 630120, г. Новосибирск, ул. Танкистов, д. 23. E-mail: ivanchihin-aleksey@gmail.com

(Окончание на с. 57.)

на использование разных диагностических критериев для постановки диагноза СД2, позволяет оценивать полученные в Новосибирске данные как репрезентативные в целом для России [1, 2]. В исследовании NATION в качестве диагностического критерия СД выбран уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 6,5\%$, в Новосибирске — уровень глюкозы в венозной плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л однократно после 8-часового голодания.

С увеличением возраста отмечается статистически значимый рост распространенности СД2 среди жителей Новосибирска: 6,2% у лиц в возрасте 45–49 лет, максимальная частота в возрастной группе 65–69 лет — 15,0%. По данным исследования NATION, СД2 также наиболее часто диагностировали у людей в возрасте 65–69 лет — у 13,6%. Как справедливо отмечают авторы исследования NATION, полученные сведения важны, так как в этой возрастной группе наблюдается высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы, терапия которых становится более сложной при наличии сопутствующего СД2 [1, 2].

Среди обследованных в Новосибирске из тех, кто знал о наличии у них СД2, у 30% уровень глюкозы крови натощак был ниже 7,0 ммоль/л. Значения выше $\geq 11,1$ ммоль/л определены у 13,4%. Похожие данные приведены и в исследовании NATION, в котором среди участников с СД2 у 19,3% содержание HbA1c было больше 9,0%. Из общего числа лиц с СД2 82,9% указали во время обследования, что принимают пероральные сахароснижающие препараты, средний уровень глюкозы плазмы натощак в этой группе составил $10,5 \pm 3,7$ ммоль/л; 14,3% получали инсулинотерапию и соблюдали рекомендации по питанию, и у них средний уровень глюкозы плазмы натощак — $11,1 \pm 1,7$ ммоль/л. Лучшие показатели гликемии были у 2,8% человек, которые сообщили, что получают пероральные сахароснижающие препараты и инсулинотерапию, соблюдают рекомендации по питанию, средний уровень глюкозы в крови в этой группе составил $8,4 \pm 2,6$ ммоль/л [2, 3]. Таким образом, у большинства лиц с СД2, получавших лечение по поводу СД2, выявлена все же недостаточная компенсация углеводного обмена. Возникает необходимость оптимизации проводимой терапии.

В последние годы в лечении больных СД2 широко применяют предварительно смешанные инсулины с фиксированным соотношением инсулинов короткого и продленного действия [4, 5]. Назначение предварительно смешанных инсулинов может быть наиболее оптимальным и обоснованным для пациентов, которые нуждаются в простом и удобном режиме инсулинотерапии. Использование готовых смесей инсулина в различных странах сильно варьируется: от более 60% всех используемых инсулинов в Германии до 20–30% в Канаде и США. В большинстве стран мира отмечается устойчивая тенденция к увеличению частоты применения предварительно смешанных инсулинов.

Готовые смеси позволяют индивидуализировать лечение. Кроме того, результаты международных и российских клинических исследований показывают, что использование

смешанных инсулинов обеспечивает пациентам с СД2 удовлетворительный контроль углеводного обмена [6–9].

Цель исследования: оценить показатели углеводного обмена на фоне применения двухфазного человеческого генно-инженерного инсулина (Росинсулина М микс 30/70) у больных СД2, ранее не получавших инсулинотерапию, не достигших целевых показателей углеводного обмена в результате проводимой терапии пероральными сахароснижающими препаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2015–2016 гг. на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 11» г. Новосибирска (главный врач — к. м. н. Величко А. Я.). Оно включало 36 пациентов с СД2 (11 мужчин и 25 женщин), получавших комбинацию препаратов метформина и сульфонилмочевины в максимально переносимых дозах. Все изменения в терапии диабета, произведенные на протяжении периода исследования, фиксировали в индивидуальной регистрационной карте пациента во время госпитализации в эндокринологическое отделение и при последующих амбулаторных визитах к эндокринологу через 3 и 6 месяцев.

Данная работа предусматривала максимально простой дизайн в условиях реальной клинической практики: последовательное включение пациентов без процедуры рандомизации, отсутствие контрольной группы. Вопросы о включении пациента в исследование, назначении Росинсулина М микс 30/70 и его начальной дозе, дозах пероральных сахароснижающих препаратов решались лечащим врачом пациента.

Все больные подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании после получения от лечащего врача подробной информации о предстоящей программе, порядке ее проведения, побочных эффектах, которые могут возникнуть в результате лечения. Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом.

На 1-м визите (в период госпитализации в эндокринологическое отделение) осуществлялось включение в исследование больных, которым, согласно существующим клиническим рекомендациям, была необходима инициация инсулинотерапии. Оценивались демографические (пол, возраст) и антропометрические (рост, вес, ИМТ) данные, длительность СД, степень компенсации углеводного обмена (уровни HbA1c, глюкозы венозной плазмы натощак). Наличие осложнений: ретинопатии, нейропатии, нефропатии — и сопутствующих заболеваний фиксировалось врачом на основании доступной в медицинских картах и историях болезни информации.

Для каждого пациента лечащий врач обосновывал целевой уровень HbA1c. Росинсулин М микс 30/70 назначался

Козлова Татьяна Вячеславовна — врач-эндокринолог ГБУЗ НСО «ГКБ № 11». 630120, г. Новосибирск, ул. Танкистов, д. 23. E-mail: tatyana19-61@mail.ru

Рузаева Елена Дмитриевна — заведующая эндокринным отделением ГБУЗ НСО «ГКБ № 11». 630120, г. Новосибирск, ул. Танкистов, д. 23. E-mail: eruzaeva90@gmail.com

Рымар Оксана Дмитриевна — д. м. н., заведующая лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБУН ФИЦ ИЦиГ СО РАН. 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. E-mail: orumar23@gmail.com

(Окончание. Начало см. на с. 56.)

в соответствии с инструкцией к препарату и показаниями для старта инсулинотерапии. Введение инсулина в картриджах производилось шприц-ручками КомфортПен под кожу 2 раза в сутки перед приемом пищи.

На 2-м и 3-м визитах в условиях амбулаторного приема эндокринолог оценивал массу тела, ИМТ, состояние компенсации углеводного обмена (содержание HbA1c, глюкозы венозной плазмы натощак), корректировал дозу инсулина. Результаты обследований, дозы инсулина, нежелательные явления на 1-м визите и после 3 и 6 месяцев наблюдения регистрировались в индивидуальной регистрационной карте пациента. Общая продолжительность наблюдения составила 24 недели.

Переносимость инсулинотерапии оценивали по наличию местных и общих аллергических реакций на препарат, развитию гипогликемических реакций. Основным критерием безопасности проводимой терапии было количество серьезных нежелательных явлений, в том числе тяжелых дневных и ночных гипогликемических состояний в течение 6 месяцев применения инсулина. Гипогликемией считали уровень глюкозы в крови ниже 3,9 ммоль/л и/или наличие клинических симптомов, которые расценивались пациентом как типичные проявления гипогликемии.

Гипогликемия определялась как легкая, если эпизод самостоятельно купировался пациентом. Тяжелая гипогликемия — эпизод с потерей сознания или без, потребовавший для купирования помощи других лиц.

Эффективность лечения оценивали по динамике уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак через 3 и 6 месяцев после старта инсулинотерапии. Контрольные лабораторные исследования глюкозы плазмы натощак выполнялись в местных лабораториях в соответствии с общепринятыми процедурами стандартизации и контроля качества. Уровень HbA1c определяли в цельной капиллярной крови прибором DCA Vantage (Siemens).

По завершении наблюдения был подготовлен статистический отчет. Статистический анализ данных осуществлялся с использованием пакета программ SPSSv19. В зависимости от характера данных описательный статистический анализ включал в себя для количественных показателей, распределенных непараметрически, медиану (Me), первый и третий квартили [Q1; Q2]. При сравнении значений параметров до начала, через 3 и 6 месяцев инсулинотерапии применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациентов приведены в *таблице 1*.

Показатели HbA1c имели достаточно широкий разброс — от 6,9% до 14,0%, медиана составила 10,6% [9,0%; 13,1%]. Уровень глюкозы плазмы натощак — 11,1 [8,9; 14,6] ммоль/л, причем 74% пациентов имели HbA1c $\geq 9,0\%$. На 1-м визите лечащий врач у каждого участника зафиксировал целевой уровень HbA1c, исходя из действующих Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [5]. При назначении Росинсулина М микс 30/70 доза метформина составила 2000 мг/сут и оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения, препараты сульфонилмочевины были отменены (*табл. 2*).

Инсулинотерапия проводилась с учетом консенсусного алгоритма инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных СД2 [10]. Лечение смешанным инсулином в пропорции 30/70 начиналось с суточной дозы

0,4–0,6 Ед/кг массы тела (в зависимости от уровня гликемии перед ужином и натощак). При необходимости начальная доза могла быть уменьшена по решению врача. Далее доза инсулина (тоже при необходимости) постепенно увеличивалась каждые 2–4 дня на 4–6 Ед до достижения целевых уровней глюкозы плазмы натощак и перед ужином при условии отсутствия симптомов гипогликемии.

В настоящее время принято суточную дозу смешанных инсулинов делить поровну между утренней и вечерней инъекциями, однако некоторые больные достигают лучших показателей при назначении 2/3 суточной дозы перед завтраком и 1/3 перед ужином. В данном исследовании 27 человек (75,0%) по назначению лечащего врача получали 2/3 суточной дозы инсулина утром и 1/3 вечером, 9 человек (25,0%) делили дозу поровну.

Средняя суточная доза Росинсулина М микс 30/70, подобранная на 1-м визите, — 37 [31; 48] Ед/сут. В ходе контрольных визитов она корректировалась в зависимости от показателей углеводного обмена и через 6 месяцев составила 36 [30; 46] Ед/сут. Важно, что применение смешанных

Таблица 1

Основные антропометрические и метаболические показатели пациентов с сахарным диабетом 2 типа на этапе включения в исследование

Параметры	Me [Q1; Q2]
Возраст, годы	63 [56; 68]
Пол (женский/мужской), n	25/11
Длительность сахарного диабета 2 типа, годы	8 [5; 13]
Гликированный гемоглобин, %	10,6 [9,0; 13,1]
Индекс массы тела, кг/м ²	29 [24,3; 34,75]
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	135 [130; 150]
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 [80; 90]
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	12 (33,3)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	2 (5,6)
Нейропатия, n (%)	32 (88,9)
Ретинопатия, n (%)	18 (50,0)
Нефропатия, n (%)	24 (66,7)

Таблица 2

Таблетированная сахароснижающая терапия пациентов с сахарным диабетом 2 типа до/после назначения инсулинотерапии

Препараты	Количество пациентов, n (%)	Доза, мг/сутки
Глибенкламид (микронизированная форма)	17/0 (47,2/0)	10/0
Глимепирид	11/0 (30,5/0)	4/0
Гликлазид МВ	8/0 (22,2/0)	120/0
Метформин в форме таблеток с обычным высвобождением	27/31 (75,0/86,1)	1700/2000

видов инсулина практически не меняет образ жизни пациента, кроме того, не требует частого мониторинга гликемии — достаточно контролировать уровень глюкозы в крови 1 раз в день перед завтраком и периодически проводить дополнительный тест ночью. Возможность ограничиться двумя инъекциями инсулина помогает больным преодолеть страх перед многочисленными инъекциями.

Через 3 и 6 месяцев после назначения инсулинотерапии отмечалось значительное снижение уровней гликемии и HbA1c. Через 6 месяцев инсулинотерапии в сочетании с метформином медиана HbA1c уменьшилась на 2,4% ($p = 0,042$), гликемии натощак — на 4,1 ммоль/л ($p < 0,001$) (табл. 3).

Несмотря на значительное снижение содержания HbA1c через 6 месяцев лечения, целевого уровня (менее 7,5%) достигло небольшое количество пациентов — 9 (25,0%), что связано с исходно плохим гликемическим контролем в исследуемой группе, повышенной осторожностью врачей в связи с риском развития гипогликемических состояний. Один пациент сообщил о тяжелой гипогликемии через 3 месяца наблюдения. Частота легких гипогликемических состояний составила в среднем 2–4 в месяц на одного человека. Местных реакций на введение препарата и других нежелательных явлений не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали, что Росинсулин М микс 30/70 в комбинации с метформином обладает выраженным сахароснижающим эффектом у больных с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне предшествующей комбинированной терапии метформином с сульфонилмочевинной. Следует отметить, что данные результаты были получены в условиях реальной клинической практики. По своим характеристикам участники исследования представляли типичную когорту пациентов с СД2: с избыточной массой тела или ожирением, сопутствующей АГ, у 50,0% имелась диабетическая ретинопатия, у 88,9% — диабетическая нейропатия, у 33,3% — ИБС, у 5,6% — ОНМК в анамнезе. За период наблюдения не было новых сердечно-сосудистых событий. Прибавка массы тела за 6-месячный период наблюдения не отмечена. Один пациент сообщил о тяжелой гипогликемии

через 3 месяца, поэтому доза инсулина была скорректирована, в дальнейшем тяжелые гипогликемии не повторялись. Достижение значимого улучшения показателей углеводного обмена произошло на фоне незначительного количества зафиксированных гипогликемических состояний, что позволяет говорить о безопасности терапии генно-инженерным комбинированным инсулином при соблюдении рекомендаций, изложенных в Алгоритмах диагностики и лечения СД.

Ранее проведенное авторами исследование показало, что использование инсулинов отечественных производителей позволяет достигать эффективного и безопасного гликемического контроля, получая при этом финансовые преимущества. Так, назначение генно-инженерного человеческого инсулина продленного действия (Росинсулина С) в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне предшествующей комбинированной терапии метформином с сульфонилмочевинной дает выраженный сахароснижающий эффект [11]. Под наблюдением находились 28 пациентов с СД2 (4 мужчины и 24 женщины). Исходно уровень HbA1c составил 8–14%, медиана — 11% [10%; 13%], средний возраст больных — 63 [57; 72] года, ИМТ — 33 [30; 35] кг/м², окружность талии — 105 [99; 111] см, стаж СД2 — 7 [2; 11] лет. Введение инсулина-изофан производилось шприц-ручками Autopen.

При скрининге и через 3 и 6 месяцев определяли уровни HbA1c и гликемии натощак. Через 6 месяцев отмечено их статистически значимое снижение ($p = 0,001$). Назначенная доза генно-инженерного человеческого инсулина продленного действия составила 23 [20; 29] Ед/сут, через 24 недели терапии — 27 [24; 33] Ед/сут. Тяжелых гипогликемических реакций, прибавки массы тела и других нежелательных эффектов на фоне интенсификации терапии генно-инженерным человеческим инсулином продленного действия не было [11].

В 2009 г. при участии кафедры эндокринологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова проведено многоцентровое открытое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения Росинсулина Р и Росинсулина С у больных СД1 и СД2 [12]. Длительность наблюдения составила 90 дней. В исследовании участвовали 96 человек в возрасте от 18 до 78 лет, которые исходно находились на инсулинотерапии препаратами инсулина человека. С целью оценки эффективности лечения определяли уровни HbA1c и гликемии натощак. Безопасность оценивали по динамике концентрации контринсулярных антител, данных лабораторных анализов и наличию побочных реакций.

В ходе исследования отмечена тенденция к снижению содержания HbA1c (с $7,56 \pm 1,34\%$ до $7,03 \pm 0,82\%$) и гликемии натощак (с $8,91 \pm 3,32$ до $6,93 \pm 2,41$ ммоль/л). Авторы делают вывод, что полученные данные свидетельствуют о сохранении контроля гликемии как на протяжении всего исследования, так и ко времени заключительного визита. Не зафиксированы эпизоды тяжелой гипогликемии, кетоацидоза и липодистрофии [12].

В основе выбора инсулинотерапии должен лежать индивидуальный подход. В каждом случае при выборе лечения необходимо учитывать возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни, наличие осложнений и сопутствующих заболеваний, риск развития тяжелых гипогликемий, предпочтения больного по режиму введения инсулина.

Таблица 3

Динамика антропометрических и метаболических показателей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне комбинированной терапии Росинсулином М микс 30/70 в сочетании с метформином

Параметры	Исходно	Через 6 месяцев терапии	P
Индекс массы тела, кг/м ²	29 [24,3; 34,8]	30 [25,2; 36,7]	0,113
Гликированный гемоглобин, %	10,6 [9,0; 13,1]	8,2 [7,5; 8,6]	0,042
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	11,1 [8,9; 14,6]	7,0 [6,2; 7,8]	0,001
Потребность в инсулине, Ед/сут	37 [31; 47]	36 [30; 46]	0,151

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая изложенные данные, можно заключить что применение Росинсулина М микс 30/70 позволяет эффективно и без увеличения ИМТ на фоне незначительного количества легких гипогликемических состояний, без риска тяжелой гипогликемии, местных реакций и нежелательных явлений улучшить показатели углеводного обмена у больных СД2, не достигающих целевых значений гликемии на фоне про-

димой терапии пероральными сахароснижающими препаратами. Режим инъекций комбинированного инсулина 2 раза в сутки в дополнение к метформину для пациентов с СД просто реализовать в качестве первого этапа введения инсулина.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы ГЗ № 0324-2018-0001, рег. № АААА-А17-117112850280-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мустафина С. В., Рымар О. Д., Малютина С. К., Денисова Д. В., Щербаклова Л. В., Воевода М. И. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска. Сахарный диабет. 2017; 20(5): 329–34. [Mustafina S. V., Ryamar O. D., Maljutina S. K., Denisova D. V., Sherbakova L. V., Voevoda M. I. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta u vzroslogo naselenija Novosibirsk. Saharnyj diabet. 2017; 20(5): 329–34. (in Russian)]
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016; 2: 104–12. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Galstyan G. R. Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION). Sakharnyj diabet. 2016; 2: 104–12. (in Russian)]
3. Мустафина С. В., Рымар О. Д., Щербаклова Л. В., Симонова Г. И., Сазонова О. В., Бобак М. и др. Гендерные особенности десятилетних трендов распространенности сахарного диабета 2 типа в популяции 45–69 лет в г. Новосибирске. В кн.: Материалы II Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет-2017: от мониторинга к управлению». Новосибирск; 2017: 89–91. [Mustafina S. V., Ryamar O. D., Shcherbakova L. V., Simonova G. I., Sazonova O. V., Bobak M. i dr. Gendernye osobennosti desyatiletikh trendov rasprostranennosti sakharnogo diabeta 2 tipa v populyatsii 45–69 let v g. Novosibirsk. V kn.: Materialy II Rossijskoi mul'tidisciplinarnoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Sakharnyj diabet-2017: ot monitoringa k upravleniyu". Novosibirsk; 2017: 89–91. (in Russian)]
4. Аметов А. С. Инсулинотерапия. Роль и место в управлении СД 2-го типа. Рус. мед. журн. 2014; 13: 970–3. [Ametov A. S. Insulino terapiya. Rol' i mesto v upravlenii SD 2-go tipa. Rus. med. zhurn. 2014; 13: 970–3. (in Russian)]
5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й вып. Сахарный диабет. 2015; 18(15): 1–112. [Dedov I. I., Shestakova M. V. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 7-i vyp. Sakharnyj diabet. 2015; 18(15): 1–112. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM2015151-112
6. Долинская Ю. А., Рымар О. Д. Опыт применения комбинированного отечественного инсулина в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами. В кн.: Достижения персонализированной медицины сегодня — результат практического здравоохранения завтра. Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. М.; 2016: 157. [Dolinskaya Yu. A., Ryamar O. D. Opyt primeneniya kombinirovannogo otechestvennogo insulina v sochetanii s peroral'nymi sakharnosnizhayushchimi preparatami. V kn.: Dostizheniya personalizirovannoi meditsiny segodnya — rezul'tat prakticheskogo zdravookhraneniya zavtra. Sbornik tezisov VII Vserossijskogo kongressa endokrinologov. M.; 2016: 157. (in Russian)]
7. Downie M., Kilov G., Wong J. Initiation and intensification strategies in type 2 diabetes management: a comparison of basal plus and premix regimens. Diabetes Ther. 2016; 7(4): 641–57.
8. Inzucchi S. E., Bergenstal R. M., Buse J. B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015; 38(1): 140–9.
9. Tambascia M. A., Nery M., Gross J. L., Ermetice M. N., de Oliveira C. P. Evidence-based clinical use of insulin premixtures. Diabetol. Metab. Syndr. 2013; 5(1): 50.
10. Дедов И. И., Шестакова М. В., Аметов А. С., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Майоров А. Ю. и др. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса Совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.). Сахарный диабет. 2015; 18(1): 5–23. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Ametov A. S., Antsiferov M. B., Galstyan G. R., Maiorov A. Yu. i dr. Initsiatsiya i intensifikatsiya sakharnosnizhayushchei terapii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: obnovlenie konsensusa Soveta ekspertov Rossijskoi assotsiatsii endokrinologov (2015 g.). Sakharnyj diabet. 2015; 18(1): 5–23. (in Russian)]
11. Рымар О. Д., Иванчихин А. Н., Козлова Т. В., Рузаева Е. Д., Долинская Ю. А. Опыт применения Росинсулина С в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами у больных сахарным диабетом 2-го типа в повседневной клинической практике. Бюлл. сиб. мед. 2014; 13(2): 61–5. [Ryamar O. D., Ivanchikhin A. N., Kozlova T. V., Ruzaeva E. D., Dolinskaya Yu. A. Opyt primeneniya Rosinsulina S v sochetanii s peroral'nymi sakharnosnizhayushchimi preparatami u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa v povsednevnoi klinicheskoi praktike. Byull. sib. med. 2014; 13(2): 61–5. (in Russian)]
12. Тельнова М. Э., Петунина Н. А. Роль инсулинотерапии в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Поликлиника. 2015; 5(1): 55–7. [Tel'nova M. E., Petunina N. A. Rol' insulino terapii v lechenii patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa. Poliklinika. 2015; 5(1): 55–7. (in Russian)]

Атипичский эндометриоз мочевого пузыря: описание клинического наблюдения

Н. Н. Байрамова¹, А. Э. Протасова¹⁻⁴, Г. А. Раскин^{1,5}, М. И. Ярмолинская^{2,6}, Х. Н. Байрамов¹, А. А. Дроздов¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

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

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁴ ООО «АВА-ПЕТЕР», г. Санкт-Петербург

⁵ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁶ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродукции имени Д. О. Отта», г. Санкт-Петербург

Цель статьи: представить клиническое наблюдение атипичского эндометриоза мочевого пузыря (ЭМП).

Основные положения. В статье описано собственное наблюдение атипичской формы ЭМП у женщины репродуктивного возраста. Предложена панель иммуногистохимических маркеров, которая позволит улучшить диагностический поиск атипичского эндометриоза, рассматриваемого как морфологическая форма предрака. Освещены также особенности патогенеза, диагностики, клинического течения, методов лечения и риска злокачественной трансформации этого редкого заболевания, рассматриваемые в современной литературе.

Заключение. Сложность дифференциальной диагностики и гистологической верификации атипичской формы ЭМП диктует необходимость проведения иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии маркеров BAF250a (*ARID1a*), β-катенина, PTEN, индекса Ki-67, p53. Радикальное удаление эндометриоидных очагов в комбинации с длительной адьювантной терапией диеногестом является наиболее эффективным методом лечения.

Ключевые слова: атипичский эндометриоз, эндометриоз мочевого пузыря, диеногест, резекция мочевого пузыря, органосохраняющее лечение, BAF250a (*ARID1a*), PTEN, β-катенин.

Для цитирования: Байрамова Н. Н., Протасова А. Э., Раскин Г. А., Ярмолинская М. И., Байрамов Х. Н., Дроздов А. А. Атипичский эндометриоз мочевого пузыря: описание клинического наблюдения // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 61–66.

Atypical Endometriosis of the Urinary Bladder: a Clinical Case

N. N. Bairamova¹, A. E. Protasova¹⁻⁴, G. A. Raskin^{1,5}, M. I. Yarmolinskaya^{2,6}, Kh. N. Bairamov¹, A. A. Drozdov¹

¹ St. Petersburg State University

² I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, St. Petersburg

³ V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

⁴ ООО AVA-PETER, St. Petersburg

⁵ A. M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg

⁶ D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, St. Petersburg

Objective of the Paper: To describe a clinical case of atypical endometriosis (AEM) of the urinary bladder.

Key Points: The paper describes a first-hand observation of a clinical case of AEM of the urinary bladder in a woman of reproductive age. The authors propose a panel of immunohistochemical markers that will improve the diagnosis of AEM, viewed as a morphological precancerous condition. They also discuss the latest data from the literature on the specific aspects of the pathogenesis, diagnosis, clinical course, treatment methods, and risk factors for malignant transformation of this rare condition.

Conclusion: Challenges in the differential diagnosis and histological verification of AEM of the urinary bladder make it necessary to evaluate the immunohistochemical expression of the BAF250a (*ARID1a*), β-catenin, PTEN, Ki-67, and p53 markers. Curative resection of areas of endometriosis combined with long-term adjuvant treatment with dienogest is the most effective therapeutic approach.

Keywords: atypical endometriosis, endometriosis of the urinary bladder, dienogest, urinary bladder resection, conserving therapy, BAF250a (*ARID1a*), PTEN, β-catenin.

For reference: Bairamova N. N., Protasova A. E., Raskin G. A., Yarmolinskaya M. I., Bairamov Kh. N., Drozdov A. A. Atypical Endometriosis of the Urinary Bladder: a Clinical Case. Doctor.Ru. 2018. 6(150): 61–66.

Байрамов Хикмет Назим оглы — аспирант кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9. E-mail: khikmet.bairam@gmail.com

Байрамова Нурана Назим кызы — аспирант кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9. E-mail: nurana.bayramova@yandex.ru

Дроздов Александр Андреевич — аспирант кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9. E-mail: a_a_drozdov@mail.ru

Протасова Анна Эдуардовна — д. м. н., профессор кафедры, выполняющий лечебную работу, ФГБОУ ВО СПбГУ; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России; заведующая отделением онкологии ООО «АВА-ПЕТЕР». 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9. E-mail: protasova1966@yandex.ru

(Окончание на с. 62.)



Эндометриоз мочевыделительной системы (ЭМС) встречается примерно у 1% женщин с эндометриозом, его частота среди пациенток с глубокими инфильтративными формами достигает 53%. В структуре заболеваемости ЭМС в 84% случаев поражается мочевой пузырь, реже (до 10%) — мочеточники, описаны единичные наблюдения эндометриоза почки и уретры [1, 2].

Злокачественная трансформация экстрагенитального эндометриоза является редким событием и на сегодняшний день до конца не изучена. С точки зрения онкогенеза только атипичский эндометриоз (АЭ) рассматривается как морфологическая форма предрака, поэтому важно правильно диагностировать это заболевание с целью определения оптимальной тактики лечения.

Мы представляем клиническое наблюдение пациентки репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом и атипичской формой эндометриоза мочевого пузыря (ЭМП).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ш., 34 лет, поступила в отделение урологии 11.04.2017 г. с жалобами на боль в поясничной области справа, хроническую тазовую боль и циклическую дизурию.

Из акушерско-гинекологического анамнеза известно, что менархе было в 11 лет, менструации по 5 дней, через 30–35 дней, сопровождающиеся дисменореей (интенсивность болей — 7–8 баллов по ВАШ). Беременность — одна, в 29 лет, закончившаяся срочными родами путем кесарева сечения в связи с первичной слабостью родовой деятельности. Лактация в течение 1 года. Прием КОК отрицает. Пациентка планирует беременность в будущем. Из сопутствующих гинекологических заболеваний выявлена лейомиома матки V типа (согласно классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics 2011 г.). Наследственный онкологический анамнез не отягощен, у ближайших родственников встречались случаи эндометриоза.

При объективном осмотре определялся положительный симптом поколачивания по поясничной области справа. При гинекологическом исследовании матка увеличена до 5/6 недель, плотная, подвижная, безболезненная, область придатков без особенностей.

По данным МРТ органов малого таза, найдено новообразование размерами 29 × 43 × 29 мм, прилежавшее к предпузырному отделу правого мочеточника (рис. 1). Правый яичник содержал кистозное образование с геморрагическим содержимым диаметром до 25 мм.

При КТ почек отмечалось расширение всех групп чаш лоханки правой почки (до 100 × 76 × 92 мм), которое сдавливало нижнюю полую вену до 6 мм. Правый мочеточник расширен до 20 мм. Паренхима почки истончена, выделение контраста несимметричное. Чашечно-лоханочная система левой почки не расширена.

На основании результатов обследований выставлен диагноз: новообразование мочевого пузыря, стриктура юкта-везикального отдела правого мочеточника, уретерогидронефроз справа IV стадии

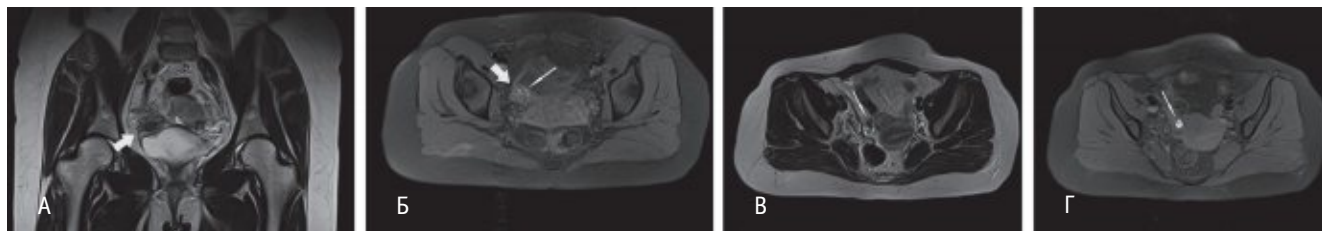
Выполнено хирургическое вмешательство в плановом порядке: лапаротомия, резекция стенки мочевого пузыря с новообразованием, резекция нижней половины правого мочеточника, илеоуретеропластика справа, иссечение видимых эндометриоидных очагов мочевого пузыря и паравезикальной клетчатки.

Учитывая небольшие размеры эндометриомы правого яичника (25 мм), нереализованные репродуктивные планы, решено было воздержаться от овариоцистэктомии.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

По данным гистологического исследования, в мышечной стенке мочевого пузыря имелись участки эндометриоидной стромы и эндометриоидных желез, часть из которых — с клеточной атипией, полиморфными ядрами (рис. 2). Правый мочеточник покрыт переходным эпителием с гипертрофией и очаговым фиброзом мышечного слоя.

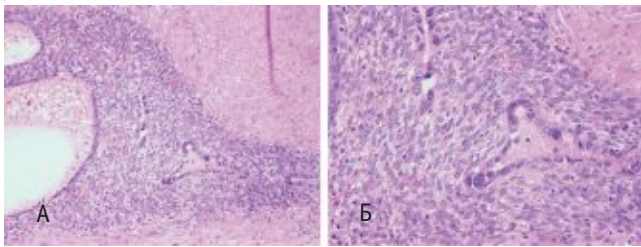
Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма малого таза с контрастированием пациентки Ш. от 30.03.2017 г. (до хирургического вмешательства). А — T2-взвешенное изображение (ВИ) в корональной проекции. Б — T1-ВИ с жироподавлением в аксиальной проекции. На фрагментах А и Б локальное утолщение правой задне-латеральной стенке мочевого пузыря (толстая стрелка), которое гипоинтенсивно на T2-ВИ, содержит гиперинтенсивные включения на T1-ВИ с жироподавлением (тонкая стрелка) — типичные признаки для эндометриоидных гетеротопий. В — T2-ВИ в аксиальной проекции. Г — T1-ВИ с жироподавлением в аксиальной проекции. В проекции правого яичника между фолликулами определяется дополнительная кистозная структура (тонкая стрелка), которая гипоинтенсивна на T2-ВИ, гиперинтенсивна на T1-ВИ и признаки которой характерны для эндометриомы. Здесь и далее в статье фото авторов



Раскин Григорий Александрович — д. м. н., профессор кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО СПбГУ; руководитель отдела патологической анатомии ФГБУ «РНЦ радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» Минздрава России. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9. E-mail: rasking@list.ru

Ярмолинская Мария Игоревна — д. м. н., профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель Центра диагностики и лечения эндометриоза ФГБНУ «НИИ АГур им. Д. О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com (Окончание. Начало см. на с. 61.)

Рис. 2. Микропрепарат атипического эндометриоза мочевого пузыря. А — окраска гематоксилином и эозином, 200-кратное увеличение; Б — окраска гематоксилином и эозином, 400-кратное увеличение



При проведении иммуногистохимического исследования наблюдалась позитивная реакция в эндометриоидных железах и в строме на эстрогеновые рецепторы в 95% клеток, на прогестероновые рецепторы — в 95% клеток, на BAF250a (*ARID1a*), MSH6, PMS2. В единичных крупных клетках — ядерная реакция β-катенина, негативная реакция на PTEN; слабое окрашивание стабилизированного дикого типа белка p53. Яркое окрашивание, характерное для мутантного типа, не выявлено; индекс Ki-67 в крупных клетках — до 70% (рис. 3).

Заключительный диагноз: Наружный генитальный эндометриоз IV степени. Атипический ЭМП. Стриктура юкставезикального отдела правого мочеточника. Уретерогидронефроз

Рис. 3. Микропрепарат атипического эндометриоза мочевого пузыря, экспрессия: А — ER (эстрогеновых рецепторов), 200-кратное увеличение; Б — PR (прогестероновых рецепторов), 400-кратное увеличение; В — BAF250a (*ARID1a*), 200-кратное увеличение; Г — BAF250a (*ARID1a*), 400-кратное увеличение; Д — MSH6, 200-кратное увеличение; Е — MSH6, 400-кратное увеличение; Ж — PMS2, 200-кратное увеличение; З — PMS2, 400-кратное увеличение; И — β-катенина, 200-кратное увеличение; К — β-катенина, 400-кратное увеличение; Л — PTEN, 400-кратное увеличение; М — p53, 400-кратное увеличение; Н — Ki-67, 200-кратное увеличение.

Примечание. Белок p53 — транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, является продуктом гена-супрессора опухоли TP53. *ARID1a* (*AT-rich interactive domain-containing protein 1a*) — ген-супрессор опухолевого роста, который участвует в ремоделировании хроматина. BAF250a (*Brahma-associated factor 250a*) — белок, продукт гена *ARID1a*. CTNNB1 (*Cadherin-associated protein beta 1*) — ген-регулятор *Wnt*/β-катенинового внутриклеточного сигнального пути. β-катенин — белок, находящийся в комплексе с кадгеринами — молекулами клеточной адгезии, продукт гена CTNNB1. PTEN (*Phosphatase and tensin homolog*) — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, продукт гена PTEN, негативного регулятора PI3K/АКТ/mTOR-сигнального пути. MSH6 (*MutS homolog 6*), PMS2 (*Postmeiotic segregation increased 2*) — белки, продукты соответствующих генов репарации неспаренных нуклеотидов (*Mismatch repair*)

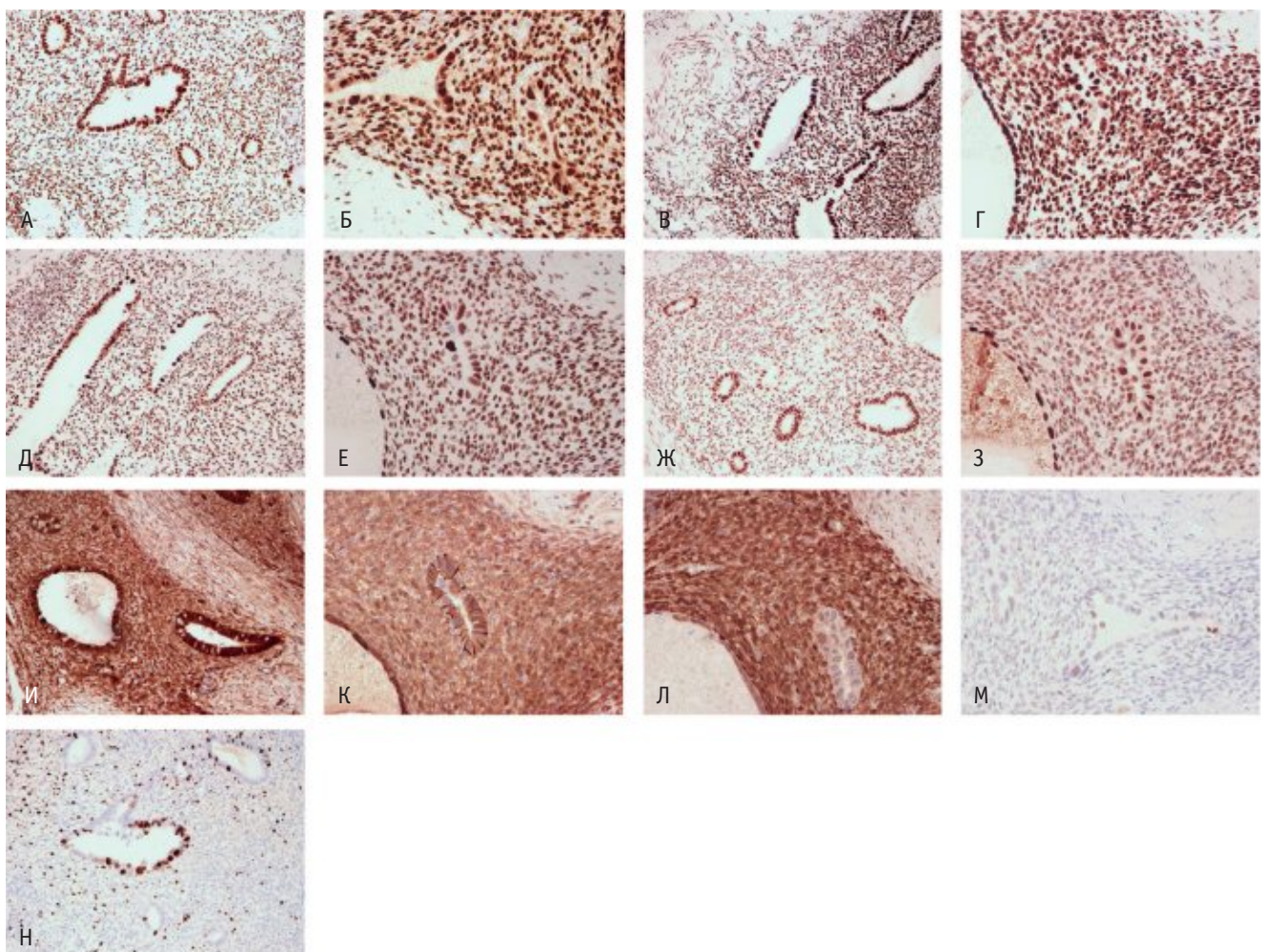
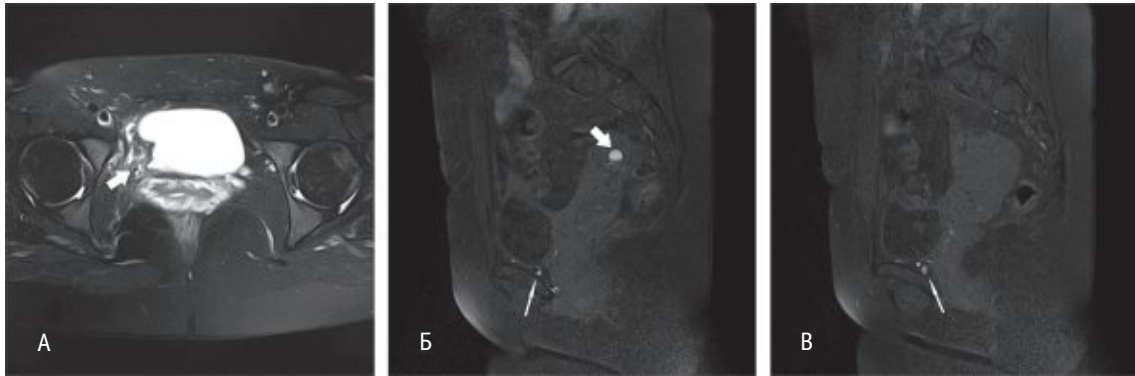


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма малого таза с контрастированием пациентки Ш. от 03.06.2017 г. (после хирургического лечения, до начала гормональной терапии). А — T2-взвешенное изображение (ВИ) с жироподавлением в аксиальной проекции. Состояние после хирургического лечения: резекции стенки мочевого пузыря, резекции правого мочеточника, илеоуретеропластики. В области правой боковой стенки — участок деформации постоперационного характера (толстая стрелка). Б, В — T1-ВИ с жироподавлением в сагиттальной проекции на разных уровнях. В проекции правого яичника — кистозное образование (толстая стрелка), содержимое которого гиперинтенсивно на T1-ВИ за счет геморрагического содержимого, характерного для эндометридной кисты. Схожие по сигнальным характеристикам мелкие (до 4 мм) структуры, типичные для эндометриодных гетеротопий, определяются в области нижней стенки мочевого пузыря и в паравезикальной клетчатке (тонкая стрелка)



справа IV стадии. Эндометриодная киста правого яичника. Интрамурально-субсерозная лейомиома матки.

В качестве средства адъювантной терапии назначен диеногест в дозе 2 мг/сут. При контрольной МРТ органов малого таза через 6 месяцев отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров эндометриодных изменений в стенке мочевого пузыря и в перивезикальной клетчатке, кистозного образования правого яичника с 25 мм до 8 мм (рис. 4, 5). В настоящее время на фоне применения диеногеста в течение 12 месяцев у пациентки отсутствуют жалобы и признаки рецидива заболевания.

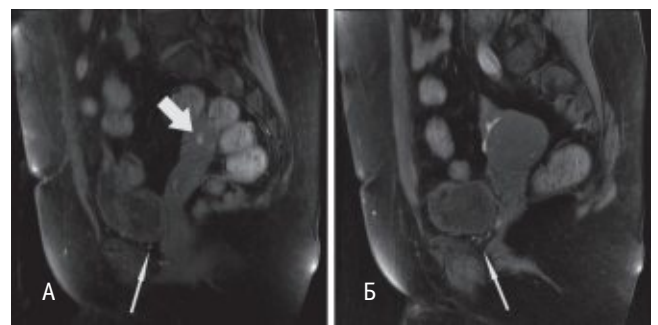
ОБСУЖДЕНИЕ

ЭМП представляет собой гетеротопическое разрастание в пузырной стенке ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Из-за топографо-анатомических особенностей мочевого пузыря наиболее подвержен эндометриодному поражению. Примерно у 85% больных ЭМП сочетается с другими проявлениями распространенного эндометриоза.

В настоящее время обсуждаются три патогенетических механизма эндометриоза, в частности ЭМП. Согласно имплантационной теории, причиной эндометриоза является диссеминация клеток эндометрия на брюшину и органы малого таза при ретроградной менструации или ятрогенное распространение имплантов во время хирургических вмешательств с повреждением эндометрия (абортов, диагностических выскабливаний, ручного обследования полости матки, кесарева сечения, гистерэктомии) [3].

Сторонники эмбриональной и метапластических теорий утверждают, что эндометриодное поражение мочевого пузыря возникает при метаплазии Мюллеровых протоков и/или инвазии аденомиозных узлов в заднюю стенку мочевого пузыря, поскольку морфологическая структура этих очагов, представленных плотной соединительной тканью, состоящих из фиброзных и гладкомышечных клеток с участками эндометриальных желез и стромы, имеет большее сходство с аденомиозом, чем с эндометриозом брюшины.

Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма малого таза с контрастированием пациентки Ш. от 22.11.2017 г. (после хирургического вмешательства и 6 месяцев приема диеногеста). А, Б — T1-взвешенное изображение с жироподавлением в сагиттальной проекции на разных уровнях (на тех же уровнях, что и на рис. 4Б, В). Толстая стрелка — кистозное образование правого яичника; тонкие стрелки — эндометриодные включения нижней стенки мочевого пузыря и перивезикальной клетчатки



Однако существуют данные, противоречащие этим гипотезам: 1) гистологические материалы, подтверждающие наличие эмбриональных зачатков в области маточно-пузырного пространства, никогда не были предоставлены; 2) доказано, что гладкомышечные клетки присутствуют во всех типах эндометриодных гетеротопий [4]; 3) в большинстве опубликованных исследований не обнаружено сочетание узлового аденомиоза с ЭМП [5].

Клиническая картина ЭМП в значительной мере зависит от локализации, длительности течения и распространенности патологического процесса. Патогномичным симптомом ЭМП является циклическая дизурия. Поскольку случаи поражения эндометриодными имплантатами слизистой мочевого пузыря редки, гематурия при ЭМП нехарактерна [2].

Дифференциальную диагностику ЭМП необходимо проводить с доброкачественными новообразованиями мочевого пузыря, карциномой, интерстициальным циститом (синдромом болезненного мочевого пузыря) и хроническим уретральным синдромом [2].

Правильно выбранная методика УЗИ (комбинация трансвагинального и трансабдоминального исследований) имеет основополагающее значение для диагностики ЭМП, позволяя оценить локализацию и размер очага, расстояние между границами поражения и устьями мочеточника. При УЗИ мочевого пузыря на фоне анэхогенной мочи ЭМП визуализируется как выступающий в полость изо- или гипоехогенный дефект задней стенки с округлыми аваскулярными структурами и четкими контурами. Гетеротопии обычно имеют небольшой гиперэхогенный ободок из подслизистой и серозной оболочки мочевого пузыря [6].

MPT — информативный метод диагностики ЭМП с чувствительностью до 77% и специфичностью до 98%. MPT-визуализация ЭМП обычно имеет гипointенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях, изоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях и участки гиперинтенсивного сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях [7].

Цистоскопия в клинической практике при ЭМП не является рутинным и информативным методом, поскольку эндометриодные импланты редко достигают слизистой оболочки мочевого пузыря. При поражении внутреннего слоя пузыря цистоскопию рекомендуется выполнять непосредственно перед или во время менструации, когда эндометриодные гетеротопии несколько увеличены в размерах. Цистоскопия позволяет оценить расстояние между устьями мочеточников и границами эндометриодных очагов для планирования объема хирургического вмешательства [8].

Прогестагены следует рассматривать как средства первой линии для терапии различных форм глубокого инфильтративного эндометриоза в связи с их эффективностью, безопасностью и хорошей переносимостью [9]. Диеногест относится к прогестагенам четвертого поколения, сочетая в себе свойства производных 19-нортестостерона и прогестерона. Как производное 19-нортестостерона он характеризуется высокой селективностью к прогестероновым рецепторам и, в отличие от других гестагенов, обладает специфическим антипролиферативным, антиангиогенным, проапоптотическим и противовоспалительным эффектами, воздействуя на все звенья патогенеза эндометриоза. В литературе описано успешное лечение ЭМП диеногестом (2 мг/сут) до 16 месяцев. Отмечены быстрое купирование основного симптома — циклической дизурии, значительное уменьшение размеров очагов эндометриоза, нормализация уродинамических показателей, отсутствие рецидива в течение 1 года после прекращения приема диеногеста [10]. Учитывая хроническое течение эндометриоза, высокий риск рецидива после хирургического вмешательства, следует назначать адьювантное лечение на длительный срок, на фоне которого необходимо проводить мониторинг [11]. Ряд авторов также предполагают, что долговременная терапия диеногестом в дозе 2 мг может способствовать снижению риска малигнизации [12].

Хирургическое лечение ЭМП должно всегда выполняться после полного обследования, определения локализации очагов и их связи с мочеточниками. В настоящее время в литературе описаны несколько видов операций: открытая/лапароскопическая/робот-ассистированная резекция мочевого пузыря или ее комбинация с трансурет-

ральной резекцией (ТУР). Поскольку при ТУР невозможна оценка глубины поражения стенки мочевого пузыря и тотальное иссечение узлов, отдельно данный метод не рекомендуется [13, 14].

Несмотря на более чем столетнюю историю изучения эндометриоза, многие аспекты, особенно касающиеся его малигнизации, остаются предметом исследований и дискуссий. Хотя эндометриоз считается доброкачественным заболеванием, по некоторым характеристикам он имеет черты злокачественности, как потеря контроля клеточной пролиферации, инфильтративный рост, локальное и отдаленное расположение очагов, характерное для процесса метастазирования [15].

Современные данные многочисленных морфологических и молекулярно-генетических исследований формируют новое представление о злокачественной трансформации эндометриоза. В настоящее время наиболее изучена группа эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника. Выявленные мутации *ARID1A*, *PIK3CA*, *PTEN*, *CTNNB1* как в эндометриомах, так и в эндометриодных и светлоклеточных карциномах позволяют утверждать, что эндометриоз может быть предшественником этих форм злокачественных новообразований яичника.

На сегодняшний день в доступной литературе сообщалось только о 8 наблюдениях злокачественной трансформации ЭМП, возраст больных варьировал от 35 до 62 лет. По данным патоморфологического исследования, три опухоли были представлены эндометриодными, четыре — светлоклеточными карциномами и одна — эндометриодной стромальной саркомой [5].

С точки зрения онкогенеза только АЭ, выявляемый примерно у 8% больных эндометриозом, рассматривается как морфологическая форма предрака. АЭ не имеет специфических клинических проявлений и четких гистологических критериев, в связи с чем морфологическая верификация диагноза затруднительна. АЭ может характеризоваться клетками с крупным гиперхромным ядром или бледным ядром с выраженным плеоморфизмом, снижением соотношения цитоплазма/ядро и клеточной стратификацией [15].

Для дифференциации типичного эндометриоза и АЭ и определения потенциала его злокачественности нами предлагается оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров BAF250a (*ARID1a*), β-катенина, PTEN, индекса Ki-67, p53 в ткани опухоли, которые коррелируют с риском злокачественного перерождения эндометриоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в статье клинический случай атипичного эндометриоза мочевого пузыря (ЭМП), сложность его дифференциальной диагностики и гистологической верификации диктуют необходимость проведения иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии панели маркеров BAF250a (*ARID1a*), β-катенина, PTEN, индекса Ki-67, p53, это позволит улучшить диагностический поиск. Важно правильно диагностировать атипичный ЭМП, который рассматривается как морфологическая форма предрака, с целью определения оптимальной тактики лечения. Радикальное удаление эндометриодных очагов в комбинации с длительной адьювантной терапией диеногестом является наиболее эффективным методом лечения.

Учитывая хроническое течение эндометриоза, высокий риск возникновения рецидива после хирургического вмешательства или отмены медикаментозной терапии, следует

планировать лечение прогестагенами на продолжительный срок, поскольку данная группа препаратов отвечает крите-

риям эффективности, долговременной безопасности и переносимости.

ЛИТЕРАТУРА

- Koninckx P. R., Ussia A., Adamyan L., Wattiez A., Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil. Steril.* 2012; 98(3): 564–71. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061
- Knabben L., Imboden S., Fellmann B., Nirgianakis K., Kuhn A., Mueller M. D. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertil Steril* 2015; 103(1): 147–52. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.028
- Vigano` P., Somigliana E., Gentilini D., Benaglia L., Vercellini P. Back to the original question in endometriosis: implantation or metaplasia? *J. Endometriosis.* 2009; 1(1): 1–8. DOI: 10.1177/228402650900100102
- Donnez J., Spada F., Squifflet J., Nisolle M. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2000; 74(6): 1175–81. DOI: 10.1016/S0015-0282(00)01584-3
- Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S., Candiani M., Somigliana E., Viganò P., Vercellini P. Bladder endometriosis: a systematic review of pathogenesis, diagnosis, treatment, impact on fertility, and risk of malignant transformation. *Eur. Urol.* 2017; 71(5): 790–807. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.015.
- Guerriero S., Condous G., Van den Bosch T., Valentin L., Leone F. P. G., Van Schoubroeck D. et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2016; 48(3): 318–32. DOI: 10.1002/uog.15955
- Medeiros L. R., Rosa M. I., Silva B. R., Reis M. E., Simon C. S., Dondossola E. R. et al. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291(3): 611–21. DOI: 10.1007/s00404-014-3470-7
- Vercellini P., Carmignani L., Rubino T., Barbara G., Abbiati A., Fedele L. Surgery for deep endometriosis: a pathogenesis-oriented approach. *Gynecol. Obstet. Investig.* 2009; 68(2): 88–103. DOI: 10.1159/000219946
- Vercellini P., Buggio L., Berlanda N., Barbara G., Somigliana E., Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2016; 106(7): 1552–71.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016
- Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S., Salvatore S. Urinary incontinence and bladder endometriosis: conservative management. *Int. Urogynecol. J.* 2015; 26(1): 159–62. DOI: 10.1007/s00192-014-2487-6
- Ferrero S., Alessandri F., Racca A., Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil. Steril.* 2015; 104(4): 771–92. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.031
- Del Pup L., Beretta M. As dienogest effectively suppresses endometriosis, could it also reduce endometriosis associated ovarian cancers? A further motivation for long-term medical treatment. *World Cancer Res. J.* 2015; 2(2): e526.
- Soriano D., Bouaziz J., Elizur S., Zolti M., Orvieto R., Seidman D. et al. Reproductive outcome is favorable after laparoscopic resection of bladder endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016; 23(5): 781–6. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.03.015
- Давидов М. И., Пономарева Т. Б. Эндометриоз под маской рака мочевого пузыря (обзор литературы и описание трех собственных наблюдений). *Онкоурология.* 2016; 12 (1): 90–6. [Davidov M. I., Ponomareva T. B. Endometrioz pod maskoi raka mochevogo puzyrya (obzor literatury i opisaniye trekh sobstvennykh nablyudenii). *Onkourologiya.* 2016; 12 (1): 90–6. (in Russian)] DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-90-96
- Wei J. J., William J., Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2011; 30(6): 553–68. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31821f4b85

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

АГ	— артериальная гипертензия	ЛГ	— лютеинизирующий гормон
АД	— артериальное давление	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	МСКТ	— мультиспиральная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томограмма
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	ОР	— относительный риск
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ОШ	— отношение шансов
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ПАП-тест	— тест Папаниколау
ВПЧ	— вирус папилломы человека	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ДИ	— доверительный интервал	СД	— сахарный диабет
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	СД1	— сахарный диабет 1 типа
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	СД2	— сахарный диабет 2 типа
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ИЛ	— интерлейкин	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИМТ	— индекс массы тела	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИФА	— иммуноферментный анализ	Ig	— иммуноглобулин
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы		
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма		



Конференции РОАГ «Женское здоровье», состоявшиеся в первом полугодии 2018 года

У нас отличные новости: в первом полугодии 2018 г. состоялись четыре конференции РОАГ «Женское здоровье» — три межрегиональные (Нижний Новгород, Волгоград, Ростов-на-Дону) и одна окружная (Сургут)

Более 800 человек приняли очное участие в образовательных мероприятиях проекта «Женское здоровье», а 184 участника стали зрителями онлайн-трансляции конференции Ростова-на-Дону. Лекторы — 46 специалистов акушерско-гинекологической службы и смежных направлений из Волгограда, Екатеринбурга, Казани, Москвы, Нижнего Новгорода, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга и Ханты-Мансийска.

Научные программы формировались на основе междисциплинарного подхода по тематическим секциям в двух залах. Обсуждались различные актуальные и важные научные и практические проблемы.

Во время работы всех конференций функционировали выставки фармацевтических компаний. Мероприятия первого полугодия поддержали 18 компаний, среди которых свои яркие выставочные пространства представили генеральный партнер — компания «Эбботт» и главный партнер — компания «Байер». В статусе официального партнера выступили компании «Ацино», «Верваг Фарма» и «Санофи». Неподалеку от экспозиций располагались фотозоны, ставшие уже традиционным атрибутом выставочного пространства «Женское здоровье».

Каждая конференция была аккредитована в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России на 6 баллов.

В Нижнем Новгороде председателями организационного комитета конференции 15 февраля 2018 г. стали И. Ф. Фаткуллин, главный внештатный специалист МЗ РФ по акушерству и гинекологии в ПФО; М. В. Семерикова, главный акушер-гинеколог Минздрава НО; О. Г. Пекарев, член Президиума Правления РОАГ; Н. Ю. Каткова, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации НижГМА. И. Ф. Фаткуллин, а также представители Минздрава НО отметили высокий научный уровень программы конференции, которая была составлена с учетом актуальных проблем региона.

Состоялась трансляция видеодоклада академика РАН В. Н. Серова «Основные фармакологические эффекты гестагенов».

Председателями организационного комитета «Женское здоровье» в Волгограде 15 марта 2018 г. были Т. А. Воровская, главный внештатный акушер-гинеколог КЗ ВО; Н. А. Жаркин, председатель Региональной общественной организации акушеров-гинекологов ВО; О. Г. Пекарев.

На конференции в Сургуте 16 мая 2018 г. организационный комитет возглавили Л. Д. Белоцерковцева, член Президиума Правления РОАГ; С. В. Яковенко, начальник

отдела организации акушерско-гинекологической помощи Управления медицинской помощи детям и службы родовспоможения ДЗ ХМАО-Югры; Пекарев О. Г.; Л. В. Коваленко, директор Медицинского института СурГУ.

В рамках конференции состоялись два телемоста в режиме реального времени Москва — Сургут. Была организована междисциплинарная секция по коагулопатии для терапевтов, анестезиологов-реаниматологов и гематологов.

Мероприятие аккредитовано по направлениям «акушерст-



Открытие конференции. Слева направо: Косенок С. М., Пелевин А. Р., Пекарев О. Г., Белоцерковцева Л. Д., Яковенко С. В., Коваленко Л. В. (Сургут, 16 мая 2018 г.)

во и гинекология», «анестезиология-реаниматология», «гематология», «эндокринология».

Работу конференции освещали телерадиокомпании «Сургутинтерновости» и «Сургутинформтв». Материалы о конференции были размещены на информационных порталах «Безформата.Ru», «Югра Ньюс» и tkr.ru.

Председателями организационного комитета «Женское здоровье» в Ростове-на-Дону 7 июня 2018 г. стали О. Г. Пекарев; И. О. Буштырева, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии с курсом репродуктивной медицины РостГМУ; А. Ф. Михельсон, председатель Региональной общественной организации акушеров-гинекологов РО. Трансляция всей конференции проходила в режиме реального времени.

Во втором полугодии 2018 г. планируется провести три межрегиональные конференции РОАГ «Женское здоровье» в Воронеже, Красноярске и Пензе и одну международную в Минске. ■

*Организационный комитет конференций РОАГ «Женское здоровье»
+7 (965) 427-05-50
www.whfordoctors.ru*

