

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Авторы номера

Шестакова М. В.
Сухарева О. Ю.
Хамошина М. Б.
Башмакова Н. В.
Сутурина Л. В.
Завьялова М. В.
Гурьева В. А.
Иловайская И. А.
Крутова В. А.
Аталян А. В.
Гурьев Д. Л.
Кузьмин М. Ю.
Куценко И. Г.
Дударева Ю. А.
Косовцова Н. В.
Оразов М. Р.
Токтар Л. Р.
Троханова О. В.
Демяшкин Г. А.
Баширов Э. В.
и другие

Марина Владимировна Шестакова

Интервью с академиком РАН, директором
Института диабета Национального медицинского
исследовательского центра эндокринологии
Минздрава России
читайте на с. 4-6

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 13 (142) — № 14 (143), 2017



При поддержке



Ассоциации гинекологов-эндокринологов России



Российской ассоциации
по генитальным инфекциям и неоплазиям

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология
№ 13 (142) — № 14 (143), 2017

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 — 0,368

Главный редактор
журнала «Доктор.Ру» Гинекология
Эндокринология

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

Редакционный совет
журнала «Доктор.Ру» Гинекология
Эндокринология

Андреева Е. Н.,
д. м. н.

Анциферов М. Б.,
д. м. н., профессор

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

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

Петунина Н. А.,
д. м. н., профессор

Прилепская В. Н.,
д. м. н., профессор

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

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

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

Сутурина Л. В.,
д. м. н., профессор

Фаткуллин И. Ф.,
д. м. н., профессор

Шестакова М. В.,
академик РАН, д. м. н., профессор

С полной версией списка членов
редакционного совета журнала «Доктор.Ру»
можно ознакомиться на сайте
www.medicina-journal.ru

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



Хамошина Марина Борисовна

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

Здравствуйтесь, дорогие читатели!

Когда листаешь страницы этого номера журнала «Доктор.Ру», возникает ощущение, что в твоих руках некий портал, позволяющий заглянуть в будущее. Это и фантастические, захватывающие дух возможности и перспективы современной фетальной хирургии, и целенаправленный взгляд в завтрашний день — оценка репродуктивного здоровья нескольких поколений женщин, подвергшихся радиационному воздействию в ушедшем столетии. Это доступные сегодня уникальные генетические и лабораторные тесты, реальное погружение в тайны структуры тканей, что позволяет врачу поставить точный диагноз и разработать персональную программу лечения и ведения пациентов, прежде всего женщин, на плечах которых лежат все проблемы общества и семьи, в том числе касающиеся здоровья. Что будет завтра с каждой пациенткой, пришедшей сегодня за помощью, будь то беременная, которой предстоят роды, больная с гиперпролактинемией или женщина, перешагнувшая рубеж менопаузы? Что нужно и можно сделать сегодня, чтобы ее будущее было счастливым, а качество жизни — высоким? Эти вопросы волнуют каждого клинициста. Ответы на некоторые из них вы найдете здесь, в этом журнале, а также на отечественных и зарубежных конгрессах и форумах акушеров-гинекологов и эндокринологов, которые пройдут в наступающем 2018 году (www.endocrincentr.ru, www.ncagr.ru, www.praesens.ru, www.whfordoctors.ru).

Ключевые слова номера, который вы держите в руках, — сахарный диабет. Актуальность проблемы диабета сегодня близка к чрезвычайной, последствия заболевания драматичны, а распространенность носит характер глобальной эпидемии. Именно об этом — интервью с академиком РАН, директором Института диабета НМИЦ эндокринологии Минздрава России, заведующей кафедрой диабетологии-диетологии на базе НМИЦ, заслуженным деятелем науки РФ Шестаковой Мариной Владимировной — человеком, посвятившим свою жизнь науке, прежде всего науке о сахарном диабете. Интервью с Мариной Владимировной, знающей все об этом серьезном заболевании, раскрывает многие секреты и обозначает перспективы борьбы с сахарным диабетом. Оно, несомненно, вызовет ваш интерес.

Выпуск научного журнала для врачей-специалистов, профессионализм которых в значительной степени определяет залог здоровья населения, будущего страны, — дело непростое. Я искренне благодарю наших уважаемых авторов и сотрудников редакции, внесших свой вклад в создание этого номера, в наше общее завтра. А вам, дорогие читатели, — интересного и познавательного чтения, верных решений и будущих профессиональных побед!

MESSAGE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

- 1 **Professor M. B. Khamoshina:** "Diabetes mellitus are the key words of the issue you are holding in your hands."

INTERVIEW

- 4–6 **M. V. Shestakova, Academician of the Russian Academy of Sciences:** "A rapid increase in the number of patients with type 2 diabetes mellitus is the main problem worldwide"

GYNECOLOGY

- 7–11 **Postmenopausal Ovarian Masses: Morphology and Presurgical Differential Diagnosis**
 I. D. Evtushenko, M. A. Egunova, E. S. Zhabina, M. V. Zaviyalova, I. A. Zakonova, I. G. Kutsenko
- 12–18 **Conservative Surgery for Uterine Leiomyoma**
 O. V. Tarabanova, V. A. Krutova, Ya. A. Kovalenko, T. G. Melkoniyants, E. V. Bashirov, A. A. Ordokova, A. N. Titova
- 19–26 **Ultrastructural Parameters of Pelvic Floor Tissues as a Pathogenic Rationale for the Use of Targeted Contact Diathermy in Patients with Pelvic Organ Prolapse**
 M. R. Orazov, G. A. Demyashkin, L. R. Toktar, E. S. Silantjeva, M. B. Khamoshina, E. S. Campos, M. S. Lologaeva
- 27–30 **Female Change of Life and Approaches to Treatment Choice: Menopausal Hormone Therapy or Combined Oral Contraceptives**
 I. A. Ilovaikaya

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 31–36 **Fetal Surgery: Achievements and Challenges**
 N. V. Bashmakova, N. V. Kosovtsova
- 37–43 **Analysis of the Effectiveness of Various Tocolytic Therapy Regimens**
 O. V. Trokhanova, D. L. Guriev, M. D. Bryantsev, D. D. Gurieva, Yu. O. Dylina, F. B. Gumukova

ENDOCRINOLOGY

- 44–51 **Type 2 Diabetes Mellitus: Ease of Diagnosis, and Choice of Treatment**
 M. V. Shestakova, O. Yu. Sukhareva
- 52–56 **Quality of Life and Depressive Symptoms in Women of Reproductive Age with Hyperprolactinemia**
 M. Yu. Kuzmin, A. V. Atalyan, L. V. Suturina

INTERDISCIPLINARY APPROACH

- 57–61 **Reproductive Profile Assessment of Female Second-Generation Descendants of People Exposed to Radiation after the Nuclear Test of August 29, 1949**
 Yu. A. Dudareva, V. A. Gurieva
- 62–65 **Nervous System Functioning in Pregnant Women with Postconcussion Syndrome**
 V. V. Simrok, I. V. Tsyganenko

65 LIST OF ABBREVIATIONS

66–68 NEWS

Academic and Practical
 Peer-Reviewed Medical Journal
 Doctor.Ru Gynecology Endocrinology
 No. 13 (142) — No. 14 (143), 2017

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): 0.368

Editor-in-Chief
 Doctor.Ru Gynecology Endocrinology
 M. B. Khamoshina

Advisory Editorial Board
 Doctor.Ru Gynecology Endocrinology

E. N. Andreeva
 M. B. Antsiferov
 I. I. Dedov
 G. A. Mel'nichenko
 N. A. Petunina
 V. N. Prilepskaya
 V. E. Radzinskiy
 G. M. Savelieva
 V. N. Serov
 L. V. Suturina
 I. F. Fatkullin
 M. V. Shestakova

Science Editors

L. S. Baleva
 A. E. Bugerenco
 P. N. Vlasov
 M. M. Vysotskiy
 L. N. Gorobets
 I. N. Kostin
 O. G. Pekarev
 A. A. Popov
 A. K. Ragozin
 M. A. Chechneva

Journal Director

E. G. Antoniadj, 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 pages 1 and 4: Courtesy of the author

Page 66: Archive of the nonprofit partnership RUSMEDICAL GROUP

Journal Central Office

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

■ This is paid promotional information

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

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 them and factual accuracy of their quotations and references

Printed by: 000 MORÉ Agency
 Frequency: 15 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)

Научные редакторы Балева Л. С., д. м. н., профессор
Бугеренко А. Е., к. м. н.
Власов П. Н., д. м. н., профессор
Высоцкий М. М., д. м. н., профессор
Горобец Л. Н., д. м. н., профессор
Костин И. Н., д. м. н., доцент
Пекарев О. Г., д. м. н., профессор
Попов А. А., д. м. н., профессор
Рагозин А. К., к. м. н., доцент
Чечнева М. А., д. м. н.

Директор журнала Антониади Е. Г.,
antonjadi@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. 1, 4
из личных архивов,
на с. 66 из архива
НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

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

■ — на правах рекламы

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

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: 15 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

До́ктор.Ру

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
№ 13 (142) — № 14 (143), 2017

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

1 **Профессор М. Б. Хамошина:** «Ключевые слова номера, который вы держите в руках, — сахарный диабет»

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–6 **Академик РАН М. В. Шестакова:** «Основная проблема во всем мире — стремительный прирост числа больных сахарным диабетом 2 типа»

ГИНЕКОЛОГИЯ

7–11 **Объемные образования яичников в постменопаузе: морфологическая структура и дифференциальная диагностика на предоперационном этапе**
[Евтушенко И. Д.], Егунова М. А., Жабина Е. С., Завьялова М. В., Законова И. А., Куценко И. Г.

12–18 **Опыт органосохраняющих операций у пациенток с миомой матки**
Тарабанова О. В., Крутова В. А., Коваленко Я. А., Мелконьянц Т. Г., Баширов Э. В., Ордокова А. А., Титова А. Н.

19–26 **Ультроструктурные характеристики тканей тазового дна как патогенетическое обоснование применения направленной контактной диатермии при пролапсе тазовых органов**
Оразов М. Р., Демяшкин Г. А., Токтар Л. Р., Силантьева Е. С., Хамошина М. Б., Кампос Е. С., Лологаева М. С.

27–30 **Переходный период в жизни женщины и тактика выбора терапии: менопаузальная гормональная терапия или комбинированные оральные контрацептивы**
Иловойская И. А.

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

31–36 **Фетальная хирургия: достижения и проблемы**
Башмакова Н. В., Косовцова Н. В.

37–43 **Анализ эффективности различных вариантов токолитической терапии**
Троханова О. В., Гурьев Д. Л., Брянцев М. Д., Гурьева Д. Д., Дылинова Ю. О., Гумукова Ф. Б.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

44–51 **Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение**
Шестакова М. В., Сухарева О. Ю.

52–56 **Качество жизни и депрессивные переживания женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией**
Кузьмин М. Ю., Аталян А. В., Сутурина Л. В.

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

57–61 **Оценка репродуктивного профиля женщин второго поколения потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию после ядерного взрыва 29 августа 1949 года**
Дударева Ю. А., Гурьева В. А.

62–65 **Особенности функционального состояния нервной системы у беременных с посткоммоционным синдромом**
Симрок В. В., Цыганенко И. В.

65 **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

66–68 **НОВОСТИ**

«Основная проблема во всем мире — стремительный прирост числа больных сахарным диабетом 2 типа»



Шестакова Марина Владимировна — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и директор Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой диабетологии-диетологии на базе НМИЦ эндокринологии.

Главный ученый секретарь и член Президиума правления Российской ассоциации эндокринологов, эксперт секции по терапевтическим наукам экспертного совета ВАК и заместитель председателя диссертационного совета при НМИЦ эндокринологии.

Автор более 500 научных работ, в том числе 12 монографий, 32 методических пособий, более 60 публикаций в международных журналах. Заслуженный деятель науки РФ.

— Уважаемая Марина Владимировна, во всем мире бьют тревогу по поводу прогрессирующего роста распространенности сахарного диабета (СД), особенно 2 типа. Какова ситуация в России?

— С 1996 года, уже в течение более 20 лет, в России в рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» реализуется проект «Государственный регистр больных сахарным диабетом». С 2013 года он действует в режиме онлайн. В базу данных в регионах заносят показатели, характеризующие состояние больных, информацию о возникших осложнениях, потребностях пациентов и так далее, а уже в нашем федеральном центре, который руководит регистром, все данные концентрируются и анализируются. Согласно регистру, к концу 2016 года в России были зарегистрированы 4,3 миллиона пациентов с СД, из которых 4 миллиона страдают СД 2 типа и только 300 тысяч — СД 1 типа.

Основная проблема во всем мире — стремительный прирост числа больных СД 2 типа. Поэтому, говоря об увеличении заболеваемости СД, мы подразумеваем в основном СД 2 типа. Каждые 15 лет численность таких пациентов удваивается. В России ситуация примерно такая же: 15 лет назад было 2 миллиона заболевших, сейчас 4,3 миллиона. Но это только учтенные данные, которые попали в базу регистра, реальная ситуация еще более угрожающая. Некоторые люди длительное время могут даже не знать, что они больны: СД подкрадывается незамет-

но, течение его бессимптомно. Человек может ничего не чувствовать, не знать о повышении уровня глюкозы в крови и не обращаться к врачам, но тем не менее уже болеть.

Для выяснения истинной распространенности СД в России мы провели в 2013–2015 годах масштабное всероссийское исследование NATION, которое охватило 8 федеральных округов, 63 населенных пункта России и 26 620 человек. Специальные рекрутеры предлагали людям на улице, в парках, в магазинах и прочих общественных местах принять участие в исследовании. Единственным критерием исключения было наличие у опрашиваемого СД 1 типа.

Всех участников приглашали в лабораторию для сдачи анализа крови на гликированный гемоглобин, который позволяет быстро, в течение 10 минут, вне зависимости от того, берут кровь натощак или нет, определить наличие СД, предиабета. Оказалось, что 73% участников эксперимента имели нормальные показатели, 19% — предиабет и риск развития СД, а 5,4% — явный диабет. При сравнении относительная частота больных среди обследованных в рамках NATION оказалась выше данных регистра (2,8%). Таким образом, можно предположить, что реальная численность больных СД в России составляет примерно 9 миллионов. При этом среди выявленных 5,4% только половина знала о том, что у них СД 2 типа.

— О каких инновационных технологиях диагностики и лечения СД

сегодня можно говорить, понимая актуальность этой медико-социальной проблемы?

— Сейчас медицина шагнула далеко вперед. Например, хочу отметить молекулярно-генетические анализы, позволяющие назначить оптимальную персонализированную терапию. Лечение подбирается индивидуально для каждого конкретного пациента. Конечно, до получения результатов генетического исследования мы не оставляем человека без медицинской помощи: начинаем с универсальных схем, которые традиционно используют для лечения СД. Результаты генетических тестов позволяют определить чувствительность к определенной группе препаратов. Благо, классов препаратов, снижающих уровень сахара, сейчас уже девять, есть из чего выбрать. Они действуют на разные механизмы развития СД: одни усиливают продукцию инсулина, другие делают ткани более чувствительными к инсулину, третьи контролируют выработку и активность гормонов желудочно-кишечного тракта (инкретинов), регулирующих секрецию инсулина и глюкагона. Появились и новые группы препаратов: одна из них помогает вывести лишний сахар с мочой, тем самым снижая уровень глюкозы в крови.

— Генетические анализы помогают дифференцировать 1 и 2 типы СД?

— Да, конечно, если клиническая картина стерта, это исследование может выявить гены, характерные для СД 1 или 2 типа. Но если есть выраженные признаки СД 1 типа, не стоит

тратить деньги на генетические анализы. Если такой диабет развился у ребенка, подростка или молодого человека, необходима инсулинотерапия. Но существуют стертые формы, промежуточные. Мы их иногда называем условно «диабет полтора», потому что их нельзя отнести ни к 1, ни к 2 типу. В этом случае нужно не только генетическое тестирование, но и исследование гормональной системы для оценки остаточной функции секреции инсулина. Необходимо также иммунологическое исследование, позволяющее определить, есть ли иммунная агрессия против собственной поджелудочной железы. Только так мы можем получить точную картину.

Считают, что обычно у детей развивается СД 1 типа — иммунная форма. На самом деле это далеко не так. До 15% пациентов детского возраста страдают диабетом, обусловленным определенной мутацией в гене глюкокиназы, в гене рецептора инсулина и тому подобных. И тогда ребенка можно лечить таблетками, причем более успешно, чем инсулином.

— Существует так называемый неонатальный СД. Какие признаки могут насторожить педиатра? Или поставить такой диагноз может только эндокринолог?

— Неонатальный СД — достаточно редкое генетическое заболевание, которое возникает до шестимесячного возраста и имеет две формы. Транзиторная проходит после полугода. Такое, к счастью, бывает. Перманентная требует лечения. При наличии клинических симптомов ребенка нужно обязательно проконсультировать у детского эндокринолога. Специалист может и должен поставить диагноз с учетом клинических и генетических нюансов.

— Как распознать гестационный СД? Насколько тесно сотрудничают акушер-гинеколог и эндокринолог при ведении беременных женщин с гестационным диабетом?

— Во время беременности может быть выявлен не только гестационный, но и типичный СД 1 типа, но в этом случае будет другая диагностическая точка по сахару. Во время беременности напряженно работают все органы и системы, в том числе и поджелудочная железа, ей приходится вырабатывать значительно больше инсулина, чем обычно. И если у беременной происходит небольшой гормональный сбой, то возникает риск развития гестационного

диабета. Такой диабет после родоразрешения чаще всего проходит.

Однако, если диабет проявился во время беременности и подтвердился после родов, он может вернуться позднее в виде СД 2 типа. Пациентка должна быть информирована, что находится в зоне риска развития этого заболевания.

В 2013 году изданы клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (далее Рекомендации), в подготовке которых принимали участие эндокринологи, акушеры-гинекологи, терапевты, другие специалисты, наблюдающие беременных женщин. Большую помощь в разработке этого документа оказали акушеры-гинекологи, понимающие важность теста на толерантность к глюкозе, так как беременная в первую очередь обращается в женскую консультацию, чтобы ее поставили на учет, а не к эндокринологу. Тест толерантности к глюкозе должен быть выполнен всем беременным женщинам, независимо от возраста, веса и наличия факторов риска.

— Гестационный СД лечит эндокринолог, или по его рекомендациям может лечить гинеколог?

— Совместные Рекомендации были созданы именно для разъяснения, как вести таких пациенток. Однако гинеколог должен четко понимать, в каких случаях беременную необходимо направить к эндокринологу. Гестационный СД лечат диетой, которую может назначить не только эндокринолог, но и акушер-гинеколог. Если диета не помогает, то следующий этап — инсулинотерапия, но только на период беременности. В зарубежных рекомендациях обсуждается возможность лечения гестационного диабета таблетированными препаратами. Планируется скорое обновление и Российского консенсуса.

— Какие-то изменения были внесены в Рекомендации 2013 года с учетом новых исследований СД?

— Пока все без изменений. В перспективе — включение дополнительных лекарственных препаратов для терапии гестационного диабета. Но прежде чем это произойдет, нам следует оценить имеющиеся у нас данные, проверить, исходя из результатов европейских клинических исследований, не будет ли у беременных каких-либо осложнений после приема этих препаратов. И только тогда мы сможем принять решение о корректировке российских алгоритмов.

— Используют ли в России клеточные технологии для лечения СД?

— В России, как и во всем мире, клеточные технологии при лечении диабета — только на уровне испытаний. Если речь идет о пересадке донорских инсулинпродуцирующих клеток, то в этом случае требуется пожизненная иммуносупрессивная терапия. И ее вред перевешивает пользу выздоровления от диабета. Подавляется иммунная система, организм не сопротивляется никакой инфекции. И человек может умереть от пневмонии, а с диабетом жить долго и счастливо.

За рубежом ведутся научные работы по выращиванию собственных инсулинпродуцирующих клеток. Сейчас такие эксперименты проводят на мышах. У животного берут стволовую клетку, которую затем в пробирке превращают в инсулинпродуцирующую, а потом внедряют обратно животному. Иммуносупрессии при этом нет, потому что клетка — собственная. За этими технологиями будущее. В ближайшей перспективе в нашем институте откроется лаборатория клеточных технологий, где начнутся научные исследования в этом направлении.

— СД можно управлять, и здесь важную роль играют школы для больных. Такие школы появились в России более 25 лет назад. Расскажите о них.

— В таких школах практикуется как групповое, так и индивидуальное обучение. Пациент должен изменить образ жизни. Ему следует объяснить, как и чем питаться, как двигаться. Он может делать практически все то же самое, что и здоровый человек, но должен знать, как ему это делать. Есть школы для больных СД 1, 2 типа, для беременных, школы помповой инсулинотерапии. В НМИЦ эндокринологии открыт кабинет диабета для беременных, где специалисты проводят консультации будущих мам на протяжении всей беременности, контролируют и останавливают развитие сосудистых осложнений диабета во время беременности.

В школах помповой инсулинотерапии (школы для родителей детей с диабетом, для подростков, для взрослых) учат, как правильно управлять инсулиновой помпой. Это замечательный инструмент, который позволяет достаточно быстро выровнять колебания сахара и стабильно поддерживать его уровень в норме. Даже дети легко осваивают эту процедуру при правильном подходе.

И детей, и взрослых по программе обязательного медицинского страхования помпами обеспечивают бесплатно. Единственный нюанс, который еще недостаточно отрегулирован, — бесплатные расходные материалы для помп. При беременности очень удобно использовать инсулиновую помпу, так как в этот период нужен постоянный контроль содержания сахара. Помповая инсулинотерапия — выход из положения для тяжелейших категорий пациентов, которые вследствие диабета «потеряли» почку и им была произведена трансплантация. Чтобы почка не отторглась из-за действия иммуносупрессантов — стероидных гормонов, которые влияют на уровень глюкозы, необходим ее суточный контроль, особенно в первый год — самый сложный период после трансплантации. Этим больным также предоставляют помпу бесплатно.

— Какие современные исследования направлены на предупреждение факторов риска развития СД, например ожирения? Какие еще осложнения диабета исследуются?

— Ожирение — не меньшая проблема, чем СД. Нас интересует, каким образом оно переходит в диабет. Традиционно существует мнение, что если есть ожирение, то есть и СД. На самом деле 30% людей с ожирением его не имеют. Значит, действуют определенные механизмы, не позволяющие СД развиваться у таких пациентов. Что именно на генетическом, гормональном, клеточном уровне происходит, что не дает возникнуть диабету? Если мы раскроем этот механизм, то, возможно, поймем, как создать лекарство для людей с ожирением, не позволяющее ему переходить в СД.

Мы работаем совместно с бариатрическими хирургами, поэтому имеем доступ к жировой ткани и, соответственно, возможность изучать данные механизмы на клеточном уровне. Сотрудничает с Национальным медицинским исследовательским центром акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Центром эндокринологии и литотрипсии, Московским государственным университетом имени М. В. Ломоносова и Первым Московским государственным медицинским университетом имени И. М. Сеченова.

В наших силах сейчас предупреждать и многие осложнения СД. Например, если диабетическая стопа плохо заживает, мы восстанавливаем кровоток. Однако случается, что рана все равно не затягивается. Выход — введение

эпидермального фактора роста, он способствует более быстрому заживлению.

Можно сказать, что сейчас на ростовых факторах движется наука. Их использование улучшает качество жизни людей. Это биологически активный препарат, которым обкалывают рану, и она начинает активно гранулировать. Благодаря таким клеткам рана быстро и качественно затягивается. В некоторых случаях нужно, наоборот, подавить фактор роста. С помощью блокаторов эндотелиального фактора роста можно остановить рост сосудов на сетчатке, в том месте, где он не нужен, и человеку будет сохранено зрение. Подобные препараты с помощью витреоретинальных инъекций вводят в глазное яблоко.

— Существуют ли какие-то международные исследовательские программы, к которым привлекают наших ученых? Есть ли у нас такие новации, которых нет за рубежом?

— Мы принимаем участие в многоцентровых рандомизированных клинических испытаниях. Это «золотой стандарт» для тех случаев, когда появляется новое лекарство. Есть препараты, созданные в России, но испытываемые в разных центрах мира, в частности антидиабетические, например гоголиптин. Его испытывали в Японии и Корее и зарегистрировали в этих странах. Сегодня он зарегистрирован и в России.

После появления новое лекарственное средство проходит разные этапы испытания, начиная с экспериментов с участием животных, после чего приступают к клиническим испытаниям. Выбирают несколько наиболее развитых и надежных стран, в которых начинают тестировать новые лекарства еще до утверждения, регистрации. Россия входит в число государств, участвующих в первой, второй и третьей фазах испытаний лекарств.

Клэмп-лаборатория в нашем Центре использует уникальные технологии и позволяет четко определить нишу для каждого нового сахароснижающего препарата в алгоритмах лечения СД. Таких лабораторий — единицы в мире, еще две лаборатории работают в Америке и две в Германии. Клэмп-тест трудоемок, для его выполнения требуются дополнительное техническое оснащение и специально обученный персонал.

Специалисты Центра сотрудничают с иностранными коллегами, например ряд проектов по СД, в том числе и эпидемиологических, проводится совместно с Французской академией наук.

В планах — совместные исследования с германскими коллегами. Налажено сотрудничество с Израилем, где проведены работы по мониторингованию уровня глюкозы в крови с помощью сенсора, который размещается, допустим, на предплечье и без прокола пальца считывает уровень сахара в любое время дня и ночи. Этот сенсор водостойкий, и в течение 14 дней его можно не снимать. Точность измерения — почти 100%.

— Кому будет доступен такой глюкометр? Аппарат определяет уровень сахара дистанционно?

— В первую очередь этот прибор получают бесплатно дети, а затем и взрослые. Он нужен, чтобы избежать прокола пальца. С глюкометра дистанционно можно пересылать данные на электронное устройство врача, который видит результаты мониторинга и рекомендует больному, что делать в конкретной ситуации. Мы уже опробовали дистанционное мониторирование артериального давления и сахара крови и можем консультировать человека, получающего помповую инсулинотерапию. По всей России примерно в 30 городах действует «помповая» программа дистанционного наблюдения за детьми.

— Вы — врач в третьем поколении. Сын, дочь — тоже медицинские работники? В Вашем графике остается время для каких-то увлечений?

— Моя работа и есть мое хобби. Научные статьи я пишу обычно в свободное от практической работы время. Если остается минуточка, то стараюсь провести ее с семьей. Дочь — врач-эндокринолог, пошла по моим стопам, а сын учится в МГИМО на экономическом факультете, будет экономистом.

— Что бы Вы пожелали коллегам-эндокринологам — читателям нашего журнала?

— Здоровья, конечно! Если врач болеет, то и пациенту плохо. Еще я пожелала бы неустанно стремиться к получению новых знаний. Наука быстро развивается и совершенствуется, важно успевать за ней. Нужно много читать, посещать образовательные мероприятия, повышать свою профессиональную квалификацию. Хотелось бы, чтобы пациенты в России имели возможность лечиться у грамотных специалистов с помощью самых современных технологий.

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



Объемные образования яичников в постменопаузе: морфологическая структура и дифференциальная диагностика на предоперационном этапе

И. Д. Евтушенко, М. А. Егунова, Е. С. Жабина, М. В. Завьялова, И. А. Законова, И. Г. Куценко

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Цель исследования: изучить распространенность и морфологическую структуру объемных образований яичников (ООЯ) у женщин в постменопаузе; оценить прогностическую ценность измерения уровней СА-125, HE-4, а также Risk Malignancy Index (RMI) и Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных ООЯ (ДОЯ и ЗОЯ) на этапе предоперационного обследования.

Дизайн: комбинированное ретроспективное и проспективное исследование.

Материалы и методы. На первом этапе проведен ретроспективный анализ 2177 протоколов аутопсий женщин, умерших в 1976–2016 гг. Сто (4,6%) протоколов содержали описание макро- и/или микроскопического исследования патологически измененных яичников, из них 2,2% — протоколы секций пациенток постменопаузального возраста (старше 55 лет).

На втором этапе проведено проспективное исследование, в котором участвовали 36 пациенток в постменопаузальном периоде (возраст — 42–79 лет, длительность постменопаузы — от 1 года до 30 лет). У них измеряли уровни онкомаркеров СА-125 и HE-4 в сыворотке крови, рассчитывали значения RMI и ROMA. После хирургического лечения и получения результатов гистологического исследования операционного материала проводили статистическую обработку данных с помощью компьютерной программы SPSS Version 20. Определяли чувствительность и специфичность показателей СА-125, HE-4, RMI и ROMA.

Результаты. По результатам анализа протоколов аутопсий, распространенность ООЯ у женщин в постменопаузе составила 2,2%. По результатам гистологического исследования, у 83,7% из этих женщин были выявлены ДОЯ, у 16,3% — (ЗОЯ). Среди ДОЯ наиболее часто (24,5%) встречались эпителиальные опухоли: серозная цистаденома — у 20,5% пациенток, серозная аденофиброма — у 2,0%, эндометриодная киста — у 2,0%. Немного реже находили простые (неклассифицируемые) кисты яичников (у 18,4% женщин) и инклюзионные кисты (у 8,2%). Опухоли стромы полового тяжа в варианте фибромы выявили у 4,1% умерших. Герминогенные опухоли были представлены зрелой тератомой у 2,0% пациенток. У 8,2% женщин обнаружили фолликулярные кисты яичников, у 4,1% — параовариальные, у 2,0% — кисту желтого тела, у 8,2% — стромальный гипертекоз яичников, у 2,0% — поликистоз и еще у 2,0% — апоплексию яичников. Злокачественные опухоли яичников были представлены следующими гистологическими вариантами: серозная цистаденокарцинома — 4,1%, муцинозная цистаденокарцинома — 6,1%, эмбриональный рак яичников — 2,0%, недифференцированный рак яичников — 4,1%.

На втором этапе исследования у 88,9% участниц выявлены ДОЯ и у 11,1% — ЗОЯ. ДОЯ имели размеры от 4 мм до 200 мм, ЗОЯ — от 88 мм до 300 мм ($p = 0,006$). Более половины (55,6%) доброкачественных новообразований яичников были представлены эпителиальными опухолями: серозные цистаденомы — 38,9%, муцинозные — 8,3%, серозные аденофибромы — 5,6%, эндометриодная киста — 2,8%. У одной (2,8%) пациентки была найдена зрелая тератома. У 8,3% участниц диагностирован стромальный гипертекоз, у 5,6% — фиброматоз, у 2,8% — стромальная гиперплазия яичников, у 13,8% — простые и мелкие инклюзионные кисты яичников. Все ЗОЯ были представлены эпителиальными опухолями: идентифицированы 2 серозные карциномы, 1 муцинозная и 1 светлоклеточная карцинома. При ДОЯ уровни онкомаркера СА-125 — 1,78–31,0 Ед/мл, при ЗОЯ — 31,0–524,7 Ед/мл ($p = 0,001$), содержание HE-4 при ДОЯ — 30,9–100,4 пмоль/л, при ЗОЯ — 37,3–235,9 пмоль/л ($p = 0,082$). Значения RMI — 7,12–164,64 при ДОЯ и 124,0–2098,8 при ЗОЯ ($p = 0,002$), показатели ROMA — 2,5–22,8% при ДОЯ и 14,0–80,2% при ЗОЯ ($p = 0,001$). Чувствительность определения уровней СА-125, HE-4, измерения RMI и ROMA у женщин в постменопаузе в проведенном исследовании составила 75%, 25%, 75% и 75% соответственно, специфичность — 100% для всех четырех методов.

Заключение. Несмотря на то что диагностические методы в проведенном исследовании показали достаточно высокую чувствительность (СА-125, RMI, ROMA) и специфичность (СА-125, HE-4, RMI и ROMA), хирургический подход должен быть предпочтительным при ведении пациенток постменопаузального периода с ООЯ.

Ключевые слова: объемные образования яичников, постменопауза, дифференциальная диагностика.

Postmenopausal Ovarian Masses: Morphology and Presurgical Differential Diagnosis

I. D. Evtushenko, M. A. Egunova, E. S. Zhabina, M. V. Zaviyalova, I. A. Zakonova, I. G. Kutsenko

Siberian State Medical University, Tomsk

Study Objective: To study the prevalence and morphology of ovarian masses (OM) in postmenopausal women and assess the prognostic value of measuring CA-125 and HE-4, as well as of the Risk Malignancy Index (RMI), and Risk of Malignancy Algorithm (ROMA), during preoperative examination, for differential diagnosis between benign and malignant OM.

Study Design: This was a combined retrospective and prospective study.

Materials and Methods: In the first stage, retrospective analysis was done on data collected from 2,177 autopsy reports of women who died in 1976–2016. One hundred (4.6%) of the reports contained results of gross examination and/or microscopy of diseased ovaries: 2.2% of these results were autopsy protocols of postmenopausal women (over the age of 55).

Евтушенко Ирина Дмитриевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Егунова Мария Алексеевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: mariyaegunova@mail.ru

Жабина Екатерина Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: zh_ekaterina@mail.ru

(Окончание на с. 8.)



In the second stage, a prospective study was conducted, which included 36 postmenopausal patients (one to 30 years of amenorrhea), aged 42 to 79. Serum levels of CA-125 and HE-4 tumor markers were measured, and RMI and ROMA were calculated for these patients. After surgery and histological examination of samples collected during surgery, statistical analysis was done using SPSS Version 20. CA-125, HE-4, RMI, and ROMA were assessed for sensitivity and specificity.

Study Results: Analysis of the autopsy protocols showed that the prevalence of OM in these postmenopausal women was 2.2%. Histology confirmed benign OM in 83.7% of them, and malignant OM in 16.3%. Epithelial tumors were the most common type (24.5%) of benign OM, including serous cystadenoma (20.5%), serous adenofibroma (2.0%), and an endometriotic cyst (2.0%). Simple (unclassified) ovarian cysts and inclusion cysts were found slightly less frequently (in 18.4% and 8.2% of the women, respectively). Sex cord-stromal tumors (fibromas) were detected in 4.1% of the deceased women. Germ cell tumors (matured teratomas) were observed in 2.0% of them. Other types of masses found included ovarian follicular cysts (in 8.2% of the women), paraovarian cysts (4.1%), corpus luteum cysts (2.0%), stromal hyperthecosis (8.2%), polycystic ovaries (2.0%), and a ruptured corpus luteum (2.0%). Malignant ovarian tumors were of the following histological types: serous cystadenocarcinoma (4.1%), mucinous cystadenocarcinoma (6.1%), ovarian embryonal carcinoma (2.0%), and undifferentiated carcinoma of the ovary (4.1%).

Of the OM detected in the second stage, 88.9% were benign, and 11.1% were malignant. The benign OM measured from 4 to 200 mm, and the malignant OM were from 88 to 300 mm ($p = 0.006$). More than half (55.6%) of the benign ovarian masses were epithelial tumors: serous cystadenomas (38.9%), mucinous cystadenocarcinomas (8.3%), serous adenofibroma (5.6%), and an endometriotic cyst (2.8%). One patient (2.8%) had a mature teratoma. Other types of changes included stromal hyperthecosis (8.3%), fibromatosis (5.6%), ovarian stromal hyperplasia (2.8%), and simple and small inclusion cysts (13.8%). The malignant OM were epithelial tumors of the following types: serous carcinoma (two cases), mucinous carcinoma (one case), and clear cell carcinoma (one case).

CA-125 was 1.78-31.0 U/mL in patients with benign OM and 31.0-524.7 U/mL in patients with malignant OM ($p = 0.001$). HE-4 was 30.9-100.4 pmol/L in patients with benign OM and 37.3-235.9 pmol/L in patients with malignant OM ($p = 0.082$). RMI was 7.12-164.64 and 124.0-2,098.8 in patients with benign and malignant OM, respectively, ($p = 0.002$) and ROMA was 2.5-22.8% and 14.0-80.2% in patients with benign and malignant OM, respectively, ($p = 0.001$). In this study the sensitivity of CA-125 and HE-4 measurement, RMI, and ROMA in postmenopausal women was 75%, 25%, 75%, and 75%, respectively, and the specificity of these four parameters was 100%.

Conclusion: Although the study demonstrated the high sensitivity of CA-125 measurement, RMI, and ROMA as diagnostic markers and the high specificity of CA-125 and HE-4 measurement, RMI, and ROMA, surgical treatment should be the method of choice for postmenopausal women with OM.

Keywords: ovarian masses, postmenopause, differential diagnosis.

Объемные образования яичников (ООЯ) диагностируют у 2,5–18% пациенток в постменопаузе [1]. Ряд зарубежных специалистов высказывают мнение о возможности динамического наблюдения за женщинами постменопаузального периода при размерах объемного образования менее 5 см [2–4]. По их сведениям, небольшие однокамерные кисты у женщин в постменопаузе редко бывают злокачественными, поэтому достаточно динамического наблюдения с обязательным УЗИ без хирургического вмешательства [2–4]. Другие авторы считают, что при отборе пациенток в постменопаузальном периоде старше 50 лет с бессимптомными новообразованиями яичников менее 10 см в диаметре и тщательном соблюдении алгоритма предоперационной диагностики возможно исключение риска случайной находки злокачественной опухоли [5, 6].

Рак яичников (РЯ) был и остается актуальной проблемой современной онкогинекологии. Это по-прежнему обусловлено отсутствием эффективных методов ранней диагностики (чаще всего заболевание диагностируют на III–IV стадиях опухолевого процесса) [7], низкими показателями пятилетней выживаемости (от 30% до 50%) [8], высокой частотой рецидивов [7]. Кроме того, отсутствуют скрининговые методы выявления РЯ, которые продемонстрировали бы свою эффективность в крупных клинических исследованиях.

По данным статистики РФ, в 2014 г. РЯ был найден у 13 634 женщин, в 2015 г. — у 14 049, он занимал восьмое место (4,4%) в структуре общей онкологической заболеваемости и третье среди гинекологических опухолей (после

рака тела и шейки матки) [7, 9]. За последние 10 лет прирост заболеваемости РЯ в РФ составил 11,9% [8]. Средний возраст женщин с РЯ в РФ в 2015 г. — 63,9 года [7], то есть пик заболеваемости приходится на период постменопаузы.

Важным аргументом в пользу необходимости ранней диагностики РЯ является и то, что выживание женщин после хирургического и последующего химиотерапевтического лечения гораздо выше и прогноз лучше, если оно проводится в специализированных центрах специалистами гинекологами-онкологами [10].

Все перечисленное выше диктует необходимость тщательного анализа сложившегося опыта диагностики, лечения и дальнейшего ведения пациенток с ООЯ, принятия решений, актуальных для повседневной клинической практики [11].

Цель исследования: изучить распространенность и морфологическую структуру ООЯ у женщин в постменопаузе и оценить прогностическую ценность измерения уровней CA-125, HE-4, а также Risk Malignancy Index (RMI) и Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичников на этапе предоперационного обследования.

Дизайн: комбинированное ретроспективное и проспективное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе нами был проведен ретроспективный анализ 2177 протоколов аутопсий женщин, умерших в клиниках ФГБОУ ВО СибГМУ различного профиля в период с 1976 по 2016 г. Сто (4,6%) протоколов содержали описание

Завьялова Марина Викторовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: zavyalovamv@mail.ru

Законова Ирина Александровна — ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: irina-0701@mail.ru

Куценко Ирина Георгиевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. E-mail: irinakutcenko@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 7.)

макро- и/или микроскопического исследования патологически измененных яичников, из них 49 (2,2%) — протоколы секций пациенток, находившихся в постменопаузальном периоде (старше 55 лет). На основании данных протоколов была изучена морфологическая структура ООЯ у женщин в постменопаузе.

На втором этапе проведено проспективное исследование, в котором приняли участие 36 пациенток в постменопаузальном периоде, поступившие с целью хирургического лечения объемных образований в области маточных придатков в гинекологическую клинику ФГБОУ ВО СибГМУ в период с 2014 по 2017 г. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (регистрационный номер 4336 от 30.11.2015 г.), все участницы исследования подписали информированное согласие.

Все пациентки были обследованы согласно стандарту при ООЯ, в соответствии с Приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Помимо этого, у пациенток был определен уровень онкомаркера HE-4 в сыворотке крови методом хемилюминисцентного иммуноанализа (Architect, Abbott). На основании менопаузального статуса, результатов УЗИ органов малого таза и уровня онкомаркера СА-125 в сыворотке крови был рассчитан индекс малигнизации RMI. Значение индекса более 200 указывает на злокачественный характер ООЯ [12].

Расчет ROMA проводили с помощью калькулятора ROMA to Calculate Risk of Epithelial Ovarian Cancer (http://romatools.he4test.com/calculator_row_en.html) на основании менопаузального статуса и содержания онкомаркеров СА-125 и HE-4 в сыворотке крови. У женщин в постменопаузе значения ROMA, равные или более 27,7%, указывают на высокий риск, а значения ROMA менее 27,7% говорят о низком риске РЯ [13, 14].

После хирургического лечения в гинекологической клинике ФГБОУ ВО СибГМУ и получения результатов гистологического исследования операционного материала производили статистическую обработку данных с помощью компьютерной программы SPSS Version 20.

Для описания количественных данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали среднее значение + среднеквадратичное отклонение. Для количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, рассчитывали медианы и квартили. Проверку на нормальность распределения признаков осуществляли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Сравнение выборок проводили с применением непараметрических тестов: U-критерия Манна — Уитни и χ^2 . Для выявления зависимостей между количественными и качественными признаками использовали мультиномиальную логистическую регрессию. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Чувствительность метода (sensitivity (SE), доля позитивных результатов теста в группе больных РЯ) рассчитывали по формуле:

$$SE = \frac{TP}{D^-} \times 100\%,$$

где TP — истинно положительные результаты исследования, D⁻ — количество всех пациенток с РЯ.

Специфичность метода (specificity (SP), доля негативных результатов теста в группе пациенток с ДОЯ) определяли по формуле:

$$SP = \frac{TN}{D} \times 100\%,$$

где TN — количество истинно отрицательных результатов исследования, D — количество пациенток с ДОЯ.

Помимо этого, был проведен ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (area under ROC curve, AUC) — количественной интерпретации вышеописанного статистического анализа (чем выше показатель AUC, тем более информативен метод исследования).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анализа протоколов аутопсий, распространенность ООЯ у женщин в постменопаузе составила 2,2%, что соответствует данным литературы [1]. Средний возраст больных на момент смерти — 70 ± 9 лет. Смерть 44,9% женщин наступила вследствие сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда у 28,6%, инсульта головного мозга у 16,3%; 28,6% умерли из-за злокачественных новообразований различных локализаций (яичники, желудок, кишечник, легкие). Полученные нами результаты согласуются с официальными данными Росстата [15] о коэффициентах смертности по основным классам причин смерти (лидирующее положение занимают болезни системы кровообращения, на втором месте — новообразования). У 24,5% пациенток смерть наступила по причине воспалительных заболеваний органов и тканей и их осложнений (панкреатита, пиелонефрита, дивертикулита, дерматомиозита, флегмоны мягких тканей), у 2,0% — туберкулеза брюшины.

У 41 (83,7%) из 49 умерших постменопаузального возраста ООЯ не были указаны в заключительном клиническом диагнозе, то есть стали «находкой» при проведении патолого-анатомического исследования. Размеры ООЯ, впервые выявленных на аутопсии, варьировали от 3 мм до 160 мм.

По результатам гистологического исследования, у 83,7% умерших женщин постменопаузального возраста были выявлены доброкачественные ООЯ (ДОЯ), у 16,3% — злокачественные (ЗОЯ), то есть у каждой шестой пациентки в постменопаузе новообразование яичника являлось злокачественным.

Среди ДОЯ наиболее часто (24,5%) встречались эпителиальные опухоли: серозная цистаденома — у 20,5% пациенток, серозная аденофиброма — у 2,0%, эндометриодная киста — у 2,0%. Немного реже находили простые (неклассифицируемые) кисты яичников (у 18,4% женщин) и инклюзионные кисты (у 8,2%). Опухоли стромы полового тяжа в варианте фибромы выявили у 4,1% умерших. Герминогенные опухоли были представлены зрелой тератомой у 2,0% пациенток. У 8,2% женщин обнаружили фолликулярные кисты яичников, у 4,1% — параовариальные, у 2,0% — кисту желтого тела. Помимо этого, при аутопсии у 8,2% умерших был найден стромальный гипертекоз яичников, у 2,0% — поликистоз и еще у 2,0% — апоплексия яичников.

Злокачественные опухоли яичников представлены следующими гистологическими вариантами: серозная цистаденокарцинома — 4,1%, муцинозная цистаденокарцинома — 6,1%, эмбриональный РЯ — 2,0%, недифференцированный РЯ — 4,1%.

РЯ был указан в заключительном клиническом диагнозе у 4 из 8 больных (50,0%), в заключительном патолого-анатомическом (как основной) — у 7 из 8 (87,5%).

По нашим данным, размеры ДОЯ варьировали от 3 мм до 160 мм, 3ОЯ — от 30 мм до 200 мм. Размеры 3ОЯ достоверно превышали размеры ДОЯ ($p = 0,001$), однако не могли являться дифференциальным критерием. У 37,5% умерших с РЯ диаметр выявленных опухолей составил от 30 мм до 40 мм.

Возраст пациенток гинекологической клиники СибГМУ, принявших участие в проспективном исследовании, варьировал от 42 до 79 лет, медианное среднее составило 57,5 (54–61) года. Длительность постменопаузы — от 1 года до 30 лет, в среднем — 9 ± 7 лет. С момента выявления новообразований в яичниках до хирургического лечения у пациенток прошло от 1 месяца до 10 лет, медианное среднее — 8 (3–24) мес.

По данным УЗИ органов малого таза на предоперационном этапе, размеры ООЯ варьировали от 4 мм до 300 мм, медианное среднее составило 31,5 (14–89) мм.

Во время предоперационного обследования у одной пациентки обнаружили повышение всех четырех исследуемых параметров (CA-125, HE-4, RMI, ROMA), у 3 пациенток — повышение уровня CA-125, а также RMI и ROMA, что позволило предположить у этих женщин наличие 3ОЯ.

Согласно результатам гистологического исследования операционного материала, у 88,9% участниц выявлены ДОЯ и у 11,1% — 3ОЯ. То есть у каждой девятой пациентки в постменопаузе ООЯ оказывалось злокачественным.

Данные о превалировании ДОЯ над 3ОЯ у пациенток в постменопаузе, полученные в проспективном исследовании, согласуются с результатами анализа протокола аутопсий, проведенного на первом этапе, а также с данными литературы [2, 16].

ДОЯ имели размеры от 4 мм до 200 мм, 3ОЯ — от 88 мм до 300 мм. Размеры 3ОЯ, как и при анализе протоколов аутопсий, достоверно превышали размеры ДОЯ ($p = 0,006$), но не могли являться надежным дифференциальным критерием. У 28,1% пациенток с ДОЯ размеры последних превышали 5 см, у 15,6% объемные образования имели диаметр более 10 см, при этом оставались доброкачественными.

Более половины (55,6%) доброкачественных новообразований яичников были представлены эпителиальными опухолями: серозные цистаденомы выявлены у 38,9% пациенток, муцинозные — у 8,3%, серозные аденофибромы — у 5,6%, эндометриоидная киста — у 2,8%. У одной (2,8%) пациентки была найдена зрелая тератома. У 8,3% участниц диагностирован стромальный гипертекоз, у 5,6% — фиброматоз, у 2,8% — стромальная гиперплазия яичников. У 13,8% пациенток обнаружили простые и мелкие инклюзионные кисты яичников.

Все 3ОЯ были представлены эпителиальными опухолями: идентифицированы 2 серозные карциномы, 1 муцинозная и 1 светлоклеточная карцинома.

При ДОЯ уровни онкомаркера CA-125 в группе исследования варьировали от 1,78 Ед/мл до 31,0 Ед/мл, при 3ОЯ — от 31,0 Ед/мл до 524 Ед/мл ($p = 0,001$) (дискриминационный уровень CA-125 равен 35 Ед/мл). В случаях положительных результатов при РЯ концентрация CA-125 была повышена минимум в 4 раза.

Уровень опухолевого маркера HE-4 в сыворотке крови при ДОЯ у женщин в постменопаузе находился в пределах от 30,9 пмоль/л до 100,4 пмоль/л (при норме до 140 пмоль/л); при 3ОЯ — от 37,3 пмоль/л до 235,9 пмоль/л ($p = 0,082$).

Для RMI были характерны значения от 7,12 до 164,4 при ДОЯ и от 124,0 до 2098,8 при 3ОЯ ($p = 0,002$) (дискриминационный уровень равен 200).

Показатели ROMA при ДОЯ у женщин в постменопаузальном периоде находились в пределах от 2,5% до 22,8%;

при 3ОЯ — от 14,0% до 80,2% ($p = 0,001$). Референсные значения ROMA в постменопаузе — менее 27,7%.

Содержание онкомаркера CA-125, показатели RMI и ROMA превышали дискриминационные у 3 из 4 женщин с РЯ. Уровень HE-4 превышал границы нормы у одной пациентки с РЯ. У участниц с ДОЯ вышеназванные диагностические показатели не выходили за границы нормы. На основании вышеизложенного можно сделать выводы о чувствительности и специфичности CA-125, HE-4, RMI и ROMA в проведенном исследовании (табл.).

Значение CA-125 (как и трех других исследуемых параметров — HE-4, RMI, ROMA) оставалось в пределах нормы у пациентки со светлоклеточной карциномой яичника размером 216 × 159 мм, что согласуется с данными A. Vabati и соавт., указывающих на сравнительно редкое повышение уровня CA-125 в крови при данном гистологическом типе опухоли [17, 18].

Опухолевый маркер HE-4 показал ложноотрицательный результат у 3 пациенток: у участницы исследования с муцинозной карциномой яичника (60 лет, размеры опухоли — 300 мм, РЯ был вторичным — при гистологическом исследовании выявлены фокусы микроинвазии в пограничные опухоли), у женщины с серозной карциномой яичника (51 год, опухоль диаметром 125 мм), а также у пациентки со светлоклеточной карциномой (67 лет, размеры опухоли — 216 × 159 мм). Полученные результаты совпадают с данными литературы, в которых указано, что в эндометриоидных и светлоклеточных аденокарциномах обнаруживается более низкая и непостоянная экспрессия HE-4, а в образцах РЯ муцинозного гистологического типа экспрессия HE-4 может отсутствовать [19–21].

В отдельных исследованиях были получены схожие данные, свидетельствующие о некотором превосходстве чувствительности CA-125 над таковой HE-4. Так, Y. Park и соавт. [22], сравнивая диагностическую значимость онкомаркеров CA-125 и HE-4 в дифференциальной диагностике новообразований яичников, показали, что при специфичности 95% чувствительность HE-4 составила 44,8%, в то время как для CA-125 данный показатель — 55,2%.

Значения RMI и ROMA были ложноотрицательными у пациентки со светлоклеточной карциномой яичника в связи с низкой чувствительностью онкомаркеров CA-125 и HE-4, являющихся основой для расчета данных показателей, при данном типе опухоли [17–22].

Взаимосвязь между значениями диагностических тестов (CA-125, HE-4, RMI и ROMA) и гистологическими вариантами опухолей яичников не найдена ($p > 0,05$).

Таблица 1

Чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой (AUC) определения уровней CA-125, HE-4, измерения Risk Malignancy Index и Risk of Malignancy Algorithm у пациенток в постменопаузе

Показатели	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC
CA-125	75	100	0,996
HE-4	25	100	0,773
Risk Malignancy Index	75	100	0,988
Risk of Malignancy Algorithm	75	100	0,961

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что диагностические методы в проведенном исследовании показали достаточно высокую чувствительность — CA-125, Risk Malignancy Index (RMI) и Risk of Malignancy Algorithm (ROMA), а также специфичность (CA-125, HE-4, RMI и ROMA), хирургический подход должен быть предпочтительным при ведении пациенток постменопаузального периода с объемными образованиями яичников (ООЯ).

Наиболее ценным показателем для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников у женщин в постменопаузе на предоперационном этапе оказался уровень опухолевого маркера CA-125 (метод характеризовался наибольшим значением площади под ROC-кривой (AUC) — 0,996), наименее ценным — содержание HE-4 (AUC — 0,773).

Размер ООЯ, определенный при УЗИ или ином визуализационном исследовании, не должен являться критерием дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными ООЯ.

Размер ООЯ, определенный при УЗИ или ином визуализационном исследовании, не должен являться критерием дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными ООЯ.

ЛИТЕРАТУРА

- Kuivasaari-Pirinen P., Anttila M. Ovarian cysts. *Duodecim*. 2011; 127(17): 1857–63.
- McDonald J. M., Modesitt S. C. The incidental postmenopausal adnexal mass. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2006; 49(3): 506–16.
- Дисай Ф. Дж., Крисман У. Т., ред. Клиническая онкогинекология. М.: Практическая медицина; 2012. 348 с. [Disai F. Dzh., Krisman U. T., red. Klinicheskaya onkoginekologiya. M.: Prakticheskaya meditsina; 2012. 348 s. (in Russian)]
- Katz V. L. Benign gynecologic lesions: vulva, vagina, cervix, uterus, oviduct, ovary. In: Katz V. L., Lentz G. M., Lobo R. A., Gershenson D. M., ed. *Comprehensive Gynecology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2007: 419–71.
- Никогосян С. О., Кузнецов В. В., Загаштоков А. З. Экстренное и плановое хирургическое лечение новообразований придатков матки. *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 10–16. [Nikogosyan S. O., Kuznetsov V. V., Zagashnikov A. Z. Ekstrennoe i planovoe khirurgicheskoe lechenie novoobrazovaniy pridakov matki. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 6: 10–16. (in Russian)]
- Bailey C. L., Ueland F. R., Land G. L., DePriest P. D., Gallion H. H., Kryscio R. J. et al. The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age. *Gynecol. Oncol.* 1998; 69(1): 3–7.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. 250 с. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V., red. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P. A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTs" Minzdrava Rossii; 2017. 250 s. (in Russian)]
- Аксель Е. М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. *Онкогинекология*. 2015; 1: 6–15. [Aksel' E. M. Zabolevaemost' i smertnost' ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy organov zhenskoi reproduktivnoi sistemy v Rossii. *Onkoginekologiya*. 2015; 1: 6–15. (in Russian)]
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2016: 250 с. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V., red. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIIOI im. P. A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTs" Minzdrava Rossii; 2016: 250 s. (in Russian)]
- Paulsen T., Kjaerheim K., Kaern J., Tretli S., Trope C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2006; 16(suppl. 1): S11–17.
- Солопова А. Г., Бицадзе В. О., Солопова А. Е., Макацария А. Д., Розанов И. А. Рак яичника: современные подходы к классификации, диагностике, стадированию и дифференцированной тактике ведения больных. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2017; 66(2): 55–66. [Solopova A. G., Bitsadze V. O., Solopova A. E., Makatsariya A. D., Rozanov I. A. Rak yaichnika: sovremennye podkhody k klassifikatsii, diagnostike, stadirovaniyu i
- differentirovannoi taktike vedeniya bol'nykh. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2017; 66(2): 55–66. (in Russian)]
- Tingulstad S., Hagen B., Skjeldstad 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.
- Molina R., Escudero J. M., Auge J. M., Filella X., Foj L., Torne A. et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases Tumour. *Biol.* 2011; 32(6): 1087–95.
- Moore R. G., McMeekin D. S., Brown A. K., DiSilvestro P., Miller M. C., Allard W. J. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112(1): 40–6.
- Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика. Население. Демография. Число умерших по основным классам причин смерти. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# \(data obrashcheniya — 15.09.2017\)](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (data obrashcheniya — 15.09.2017).). [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki. Ofitsial'naya statistika. Naselenie. Demografiya. Chislo umershih po osnovnym klassam prichin smerti. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# \(data obrashcheniya — 15.09.2017\)](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (data obrashcheniya — 15.09.2017).). (in Russian)]
- Abduljabbar H. S., Bukhari Y. A., Al Hachim E. G., Alshour G. S., Amer A. A., Shaikhoon M. M. et al. Review of 244 cases of ovarian cysts. *Saudi Med. J.* 2015; 36(7): 834–8.
- Никогосян С. О., Кадагидзе З. Г., Шелепова В. М., Кузнецов В. В. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников. *Онкогинекология*. 2014; 3: 49–54. [Nikogosyan S. O., Kadagidze Z. G., Shelepova V. M., Kuznetsov V. V. Sovremennye metody immunodiagnostiki zlokachestvennykh novoobrazovaniy yaichnikov. *Onkoginekologiya*. 2014; 3: 49–54. (in Russian)]
- Barbati A., Lauro V., Orlacchio A., Cosmi E. V. Immunoblotting characterization of CA 125 in biological fluids: difference between pregnancy and cancer CA 125 origin. *Anticancer Res.* 1996; 16(6B): 3621–4.
- Сергеева Н. С., Алентов И. И., Маршутина Н. В. Белок эпидидимиса человека HE4 как новый опухолеассоциированный маркер. *Онкогинекология*. 2016; 4: 48–58. [Sergeeva N. S., Alentov I. I., Marshutina N. V. Belok epididimisa cheloveka NE4 kak novyi opukholeassotsiirovannyi marker. *Onkoginekologiya*. 2016; 4: 48–58. (in Russian)]
- Galvano M. T., Hampton G. M., Frierson H. F. Jr. *Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. Mod. Pathol.* 2006; 19(6): 847–53.
- Georgakopoulos P., Mehmood S., Akalin A., Shroyer K. R. Immunohistochemical localization of HE4 in benign, border-line, and malignant lesions of the ovary. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2012; 31(6): 517–23.
- Park Y., Lee J. H., Hong D. J., Lee E. Y., Kim H. S. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin. Biochem.* 2011; 44(10–11): 884–8. [D]

Библиографическая ссылка:

[Евтушенко И. Д.], Егунова М. А., Жабина Е. С., Завьялова М. В., Законова И. А., Куценко И. Г. Объемные образования яичников в постменопаузе: морфологическая структура и дифференциальная диагностика на предоперационном этапе // Доктор.Ру. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 7–11.

Citation format for this article:

[Evtushenko I. D.], Egunova M. A., Zhabina E. S., Zaviyalova M. V., Zakonova I. A., Kutsenko I. G. Postmenopausal Ovarian Masses: Morphology and Presurgical Differential Diagnosis. *Doctor.Ru*. 2017; 13(142)—14(143): 7–11.



Опыт органосохраняющих операций у пациенток с миомой матки

О. В. Тарабанова, В. А. Крутова, Я. А. Коваленко, Т. Г. Мелконьянц, Э. В. Баширов, А. А. Ордокова, А. Н. Титова

Базовая акушерско-гинекологическая клиника Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности различных хирургических техник миомэктомии и особенностей ведения послеоперационного периода для восстановления фертильности у пациенток с миомой матки.

Материалы и методы. В исследование были включены 97 женщин репродуктивного возраста с миомой матки, которым была произведена миомэктомия тем или иным доступом. Нарушение репродуктивной функции отмечено у 32 (33,0%) пациенток. До и после операции оценивали состояние овариального резерва (по уровню антимюллерова гормона) и психоэмоциональное состояние (по опроснику Short Form 36 Health Status Survey, шкале тревожности Спилберга — Ханина) участниц.

Результаты. Лапароскопическая миомэктомия проведена у 43,3% пациенток с единичными и множественными субсерозными узлами; влагалищная миомэктомия — у 35,1% при низкорасположенных узлах по передней и задней стенке, при шеечной и шеечно-перешеечной локализации узлов; лапаротомическая — у 13,4% с множественными миоматозными узлами, узлами больших размеров, интерстициальными узлами с центрипетальным ростом, интралигаментарными узлами; гистерорезектоскопия — у 8,2% с субмукозными узлами 0-го и 1-го типа размерами менее 5 см. Различия в уровне антимюллерова гормона до и после операции не выявлены. Отмечено статистически значимое улучшение психоэмоционального состояния и качества жизни всех участниц исследования.

Беременность в течение первых двух лет после операции планировали 90 (92,8%) женщин. У 52 (57,8%) из них беременность наступила спонтанно, 38 (42,2%) пациенток вошли в программу экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона. Клиническая беременность наступила у 17,7% из них.

Заключение. Все существующие доступы для выполнения миомэктомии высокоэффективны, о чем свидетельствует высокий процент восстановления фертильности после операции. Лечебную стратегию необходимо выбирать индивидуально для каждой пациентки в зависимости от ее возраста и характеристик миоматозных узлов.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, лапароскопия, лапаротомия, влагалищный доступ, гистерорезектоскопия.



Conservative Surgery for Uterine Leiomyoma

O. V. Tarabanova, V. A. Krutova, Ya. A. Kovalenko, T. G. Melkoniyants, E. V. Bashirov, A. A. Ordokova, A. N. Titova

Obstetric and Gynecological Teaching Hospital, Kuban State Medical University, Krasnodar

Study Objective: To assess the effectiveness and safety of various myomectomy techniques and specific approaches to postoperative management of patients after uterine leiomyoma surgery for the purpose of restoring fertility.

Materials and Methods: Ninety-seven women of reproductive age undergoing myomectomy were included in the study. Surgery was performed using different techniques. Reproductive disorders were present in 32 patients (33.0%). Anti-müllerian hormone was measured to assess the patients' ovary reserve, and the Short Form 36 Health Status Survey and Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (Khanin's modification) were used to evaluate their emotional health. These assessments were done before and after surgery.

Study Results: Laparoscopic myomectomy was performed on patients with single or multiple subserous fibroids (43.3%); vaginal myomectomy on women who had fibroids on the low anterior or posterior uterine walls, cervical fibroids or cervical/isthmic fibroids (35.1%); laparotomic myomectomy on women who had multiple fibroids, large fibroids, intramuscular uterine myomas with centripetal growth, or intraligamentous fibroids (13.4%); and operative hysteroscopy on women with type 0 or 1 submucous fibroids measuring <5 cm (8.2%). Antimüllerian hormone levels before and after surgery were the same for all groups. In all cases there was statistically significant improvement in patients' mental and emotional health as well as their quality of life.

Ninety women (92.8%) planned to become pregnant during the first two years after surgery. Fifty-two of these women (57.8%) became pregnant spontaneously, and 38 women (42.2%) joined a program for in vitro fertilization with embryo transfer. Clinical pregnancy was diagnosed in 17.7% of these women.

Conclusion: The high rate of fertility restoration after surgery confirms that all current myomectomy techniques are highly effective. Treatment strategy should be chosen individually, taking into consideration the patient's age and fibroid characteristics.

Keywords: uterine leiomyoma, myomectomy, laparoscopy, laparotomy, vaginal approach, operative hysteroscopy.

Миома матки — одно из наиболее распространенных доброкачественных опухолевых заболеваний половых органов, ее диагностируют у 20–25% женщин репродуктивного возраста. При этом миома матки представляет собой единственную причину бесплодия у 1–20% женщин [1–3].

В диагностике миомы большое значение имеет гистероскопия. Она позволяет оценить состояние эндометрия и при выявлении подозрительных участков произвести прицельную биопсию, провести дифференциальный диагноз с внутренним эндометриозом, определить степень деформации полости матки при центрипетальном росте интерстициальной

Баширов Эдуард Владимирович — к. м. н., доцент, врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: edikbashirov@rambler.ru

Коваленко Яна Александровна — врач акушер-гинеколог, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: yanakovalenko.90@mail.ru

Крутова Виктория Александровна — д. м. н., доцент, главный врач Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: vik-krutova@yandex.ru

Мелконьянц Татьяна Георгиевна — врач-акушер-гинеколог, заведующая гинекологическим отделением Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: tatyanaemelkonyanc@mail.ru (Окончание на с. 13.)

миомы, визуально оценить локализацию и величину субмукозной миомы, ширину ее основания и глубину залегания интрамурального компонента [1, 4].

В определении показаний к оперативному лечению у пациенток с миомой матки важную роль играют лучевые методы диагностики. Так, современная трехмерная эхография позволяет провести послойный анализ, многоплановую реконструкцию, а также ретроспективную оценку полученных данных [3, 5]. Кроме того, доплерография при УЗИ помогает получить информацию о кровообращении в узле и прогнозировать динамику его роста. При пролиферирующей миоме по данным цветного доплеровского картирования определяется выраженный внутриопухолевый кровоток с локализацией сосудов по периферии (в капсуле) узла и с умеренным числом цветовых сигналов в центре узла [5].

Основным методом лечения больных миомой матки остается хирургический. Согласно современной концепции, раннее хирургическое органосохраняющее лечение является патогенетически обоснованным, так как удаление опухоли препятствует развитию миогенной гиперплазии и локальной гиперэстрогении, а значит, прогрессированию заболевания [6, 7]. Вместе с тем излишний консерватизм при ведении молодых женщин с миомой приводит к опасности потери органа в ближайшие 3–10 лет после выявления миомы матки при минимальном шансе реализации детородной функции [2–4].

На сегодняшний день вопрос о роли миомы матки в генезе бесплодия остается открытым. Считается, что гормональная нагрузка в программах ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) способствует росту миомы, что, в свою очередь, является противопоказанием для использования данных методов лечения бесплодия. В связи с этим удаление миоматозных узлов, согласно мнению большинства современных авторов, — необходимый этап подготовки пациенток к включению в программы ЭКО и ПЭ [1, 7].

Активно обсуждаются в литературе использование различного шовного материала, пути снижения интраоперационной кровопотери и обеспечения условий для формирования полноценного рубца на матке [8, 9].

Лапароскопическая миомэктомия остается «золотым стандартом» органосохраняющего лечения миомы матки [10]. Малая травматичность, четкость визуализации тканей, более короткие сроки госпитализации, меньший риск развития послеоперационного спаечного процесса позволяют широко применять лапароскопический доступ у женщин репродуктивного возраста. Однако неизбежное использование коагуляции вызывает термическое повреждение миометрия, которое может стать причиной появления свищей, расхождения швов на матке, а также избыточного образования послеоперационных спаек [6, 10].

Лапаротомический доступ обладает преимуществом при наличии множественных миоматозных узлов, узлов, расположенных в зонах сосудистых пучков [10]. Однако актуальными остаются вопросы выбора места и направления разреза на матке. По мере приближения к дну матки разрезы должны приобретать дугообразную форму с выпуклостью в сторо-

ну дна матки (Давыдов С. Н., 1970). Кроме того, лапаротомный доступ позволяет произвести пальпацию стенок матки для диагностики мелких миоматозных узлов, не выявленных на догоспитальном этапе с помощью УЗИ.

Лапаротомический и лапароскопический доступы имеют ограниченное применение при шеечном и/или шеечно-перешеечном расположении узлов. Такие локализации узлов — показание для выбора влагалищного доступа, достоинствами которого являются меньшие сроки реабилитации по сравнению с лапаротомией, меньший по интенсивности послеоперационный болевой синдром, косметический эффект, отсутствие необходимости использования дорогостоящего лапароскопического оборудования, минимальная вероятность развития внутрибрюшных сращений и проч. [10, 11].

Трансгистероскопический доступ в настоящее время считается оптимальным для удаления субмукозных миоматозных узлов, что важно для женщин фертильного возраста. Изолированную трансцервикальную миомэктомию целесообразно производить при величине подслизистых узлов 0-го и 1-го типов не более 5 см [10, 12]. Удаление субмукозных миоматозных узлов более 5 см сопровождается большими техническими трудностями, приводящими к росту частоты осложнений.

Большинство авторов высказываются в пользу назначения в послеоперационном периоде после миомэктомии препаратов агонистов ГнРГ. Лечебный эффект агонистов ГнРГ реализуется посредством воздействия не только на эндокринную, но также и на аутокринную/паракринную систему. Доказано влияние агонистов ГнРГ на факторы роста, пролиферативный потенциал, апоптоз и ангиогенез, в результате чего снижается риск рецидива миомы матки [4, 6].

Основная цель проводимых операций — восстановление фертильности. Данные о наступлении беременности после миомэктомии сильно разнятся у разных авторов — 5–69% [1, 10, 11]. Учитывая вышесказанное, ряд экспертов, в том числе члены Американского общества акушеров-гинекологов, рекомендуют проводить эту операцию женщинам с бесплодием или привычным невынашиванием беременности после исключения других причин снижения фертильности независимо от размеров узла. В России, согласно Приказу Минздрава России № 107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказания и ограничения к их применению», выявленные субсерозные и интерстициальные миоматозные узлы, по расположению и размерам (более 4 см) способные оказать негативное влияние на течение беременности, необходимо удалять [7].

Выбор оптимального хирургического доступа при миомэктомии важен также для формирования впоследствии состоятельного рубца на матке. Согласно исследованиям, разрывы матки по рубцу после предшествующей миомэктомии происходят в 0,62–9,0% случаев и часто становятся причиной антенатальной и интранатальной гибели плода и жизнеугрожающего для беременной кровотечения [13].

Ордокова Аминат Айдамирановна — врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: amnu.the.sun@gmail.com

Тарабанова Ольга Викторовна — к. м. н., врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. E-mail: ponotar@gmail.com

Титова Анастасия Николаевна — врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения Базовой акушерско-гинекологической клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Зиповская, д. 4/1. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Зиповская 4/1. E-mail: antitnaftya@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 12.)

Исследования психологического статуса пациенток с миомой матки показали в большинстве случаев существенное снижение качества жизни, социальной и физической активности, высокий уровень тревожности. В связи с этим многие авторы рекомендуют применять анкетирование с помощью как неспецифических, так и специализированных опросников для оценки психоэмоционального статуса и качества жизни пациенток. Целесообразно также оценивать динамику данных показателей после оперативного вмешательства в период реабилитации. Высокий уровень тревожности требует включения в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий консультации смежных специалистов (невролога, психиатра) [1, 2, 6, 14].

Кроме того, для определения преимуществ и недостатков различных хирургических методик миомэктомии важна субъективная оценка интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде. Общепризнанной для такой оценки является ВАШ, которая проста в применении и универсальна [15].

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности различных хирургических техник миомэктомии, а также особенностей ведения послеоперационного периода для восстановления фертильности у пациенток с миомой матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 97 женщин репродуктивного возраста с миомой матки, обратившиеся в поликлинику Базовой акушерско-гинекологической клиники Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России (г. Краснодар) в 2012–2013 гг.

Анализировали жалобы пациенток, уточняли наличие репродуктивных планов. Для оценки качества жизни и динамики его показателей в ходе лечения применяли анкетирование при помощи неспецифического опросника Short Form 36 Health Status Survey (SF-36) в переводе сотрудников Института клинично-фармакологических исследований (Санкт-Петербург) [16]. Пункты данного опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Каждый показатель может иметь значение от 0 до 100 баллов, при этом 100 баллов означают полное здоровье по соответствующей шкале. В совокупности шкалы опросника формируют два показателя — душевное и физическое благополучие.

Уровень ситуативной и личностной тревожности исследовали при помощи шкалы тревоги Спилберга — Ханина [14]. Количество баллов менее 30 по данной шкале означает низкий уровень тревожности, 30–45 баллов — средний уровень, а значение более 45 баллов указывает на высокий уровень тревожности.

Анкетирование проводили перед операцией и через 1 и 6 месяцев после нее.

Всем пациенткам с бесплодием были проведены гистероскопия с эхогистеросальпингоскопией и исследование показателей гормонограммы (ЛГ, ФСГ, пролактин, прогестерон, эстрадиол, антимюллеров гормон). Были также проанализированы результаты спермограмм и MAR-теста супругов, что дало возможность исключить из исследования женщин с трубно-перитонеальным, эндокринным генезом бесплодия, а также мужским фактором.

УЗИ позволило произвести неинвазивную детальную оценку размеров миоматозных узлов, локализации, особен-

ностей васкуляризации с определением в них качественных и количественных показателей кровотока. 3D-моделирование полости матки дало возможность оценить размеры и форму ее деформации.

При подозрении на субмукозное расположение миоматозного узла, патологию эндометрия выполняли гистероскопию.

В ходе миомэктомии использовали лапароскопический, лапаротомный, влагалищный доступы или гистерорезектоскопию.

Лапароскопическую миомэктомию проводили при единичных и множественных субсерозных узлах (рис. 1), при единичных интерстициальных узлах с локализацией в дне матки. От лапароскопического доступа отказывались при низких или шеечно-перешеечных расположениях узлов по задней или передней стенке матки, при интерстициальных узлах с центрипетальным ростом, деформирующих полость матки, а также при наличии выраженной спаечной болезни брюшной полости и малого таза.

Лапароскопическая миомэктомия включала четыре технических этапа, согласно общепринятой методике (рис. 2).

Для максимально эффективного восстановления целостности стенки матки нами использовался новый шовный материал — самофиксирующаяся нить с насечками, которые ориентированы в одном направлении, что позволяет нити свободно скользить по ходу шва, не смещаясь в обратную сторону (рис. 3).

Влагалищный доступ применяли при низкорасположенных узлах как по передней, так и по задней стенке, при шеечно-перешеечной локализации узлов (рис. 4).

Рис. 1. Лапароскопическое удаление субсерозного узла 0-го типа (фото Т. Г. Мелконьянц, 2013)



Рис. 2. Выделение узла при лапароскопической миомэктомии (фото Э. В. Баширова, 2013)



После энуклеации узла рану на матке ушивали путем наложения мышечно-мышечных и серозно-мышечных швов.

Лапаротомию выполняли у пациенток с множественными миоматозными узлами, узлами больших размеров, при интерстициальных узлах с центрипетальным ростом, интралигаментарных узлах (рис. 5).

При выборе направления разрезов на матке обращали внимание на их локализацию, количество, глубину расположения, архитектонику миометрия и сосудов. Учитывая преимущественно поперечное направление мышечных волокон во всех слоях миометрия и аналогичное направление относительно крупных артериальных сосудов второго порядка, охватывающих наиболее мощный сосудистый слой миометрия, при энуклеации миоматозных узлов отдавали предпочтение поперечным разрезам на матке. Ложе узлов ушивали двумя рядами рассасывающихся швов.

Гистерорезектоскопию выполняли у пациенток с субмукозными узлами 0-го и 1-го типа размерами менее 5 см (рис. 6) после предоперационной подготовки препаратами агонистов ГнРГ. Применяли петлевые электроды.

Всем пациенткам после миомэктомии была назначена гормонотерапия препаратами агонистов ГнРГ в течение 6 месяцев. Овариальный резерв до и после миомэктомии оценивали путем исследования уровня антимюллера гормона.

Рис. 3. Разрез на матке, ушитый самофиксирующейся монофиламентной нитью (фото Э. В. Баширова, 2013)

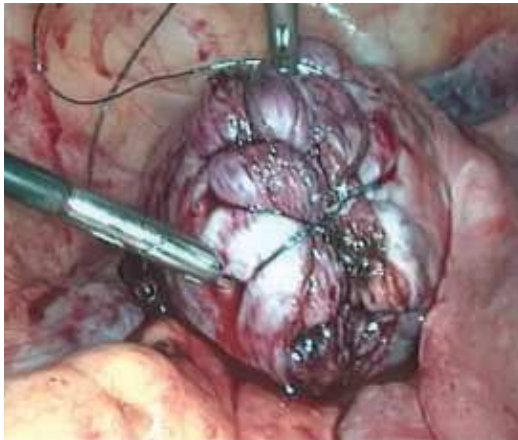


Рис. 4. Узел миомы, удаленный влагалищным доступом (фото О. В. Тарабановой, 2013)



В послеоперационном периоде субъективную оценку боли проводили по ВАШ, результаты учитывали при определении вида и длительности назначения обезболивающих препаратов [5, 16].

Отдаленные результаты после проведенных миомэктомий нами установлены при телефонном опросе. Цель опроса — выявить женщин, у которых беременность наступила спонтанно, уточнить, сколько из них вошли в программу ЭКО и ПЭ, сколько беременностей завершилось родами живым плодом, сколько — самопроизвольным прерыванием или непрогрессирующей беременностью.

Статистическую обработку массива данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. При оценке достоверности различий между группами значимыми их считали при $p < 0,05$, для оценки информативности различий между сравниваемыми показателями применяли непараметрический метод (U-критерий Манна — Уитни для малых выборок).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участницы исследования были распределены по возрасту следующим образом: 25 лет и моложе — 4 (4,1%), 26–35 лет — 33 (34,0%), 36–45 лет — 60 (61,9%). Средний возраст пациенток составил $36 \pm 1,5$ года.

Поводами для обращения 75 (77,3%) женщин стали нарушения менструального цикла или их сочетания: меноррагии встречались у 64 (85,3%), дисменорея — у 57 (76,0%),

Рис. 5. Гигантский узел миомы, обнаруженный при лапаротомии (фото О. В. Тарабановой, 2012)



Рис. 6. Субмукозный узел 0-го типа (фото А. Н. Титовой, 2013)



полименорея — у 38 (50,7%). У 52 (53,6%) участниц наблюдалась хроническая анемия.

Нарушение репродуктивной функции отмечено у 32 (33,0%) пациенток с миомой матки. При этом 12 (37,5%) из них страдали первичным бесплодием, у 17 (53,1%) в анамнезе были от 1 до 5 самопроизвольных выкидышей, у 3 (9,4%) — от 1 до 3 неразвивающихся беременностей.

Средние значения показателей качества жизни пациенток, определенные при первичном обращении и после оперативного вмешательства, приведены в *таблице 1*.

При анкетировании с применением шкалы Спилберга — Ханина у большинства участниц был выявлен повышенный уровень тревожности. Так, только у 40 (41,2%) пациенток он определялся как низкий (21 ± 3 балла), у 51 (52,6%) — как средний (38 ± 2 балла), а у 6 (6,2%) — как высокий (56 ± 2 балла). Средний балл всех обследованных женщин — 36 ± 3 . Пациентки с высоким уровнем тревожности были направлены на консультацию к психотерапевту для исключения невротических состояний.

По данным УЗИ были обнаружены увеличение толщины эндометрия — у 68,0% пациенток, уменьшение толщины эндометрия — у 14,4%, смещение М-эха как признак деформации полости матки — у 22,7%. При этом простая миома была выявлена у 52,6%, пролиферирующая — у 23,7% участниц. У 23,7% пациенток в матке одновременно имелись узлы простой и пролиферирующей миомы.

При гистероскопии найденная внутриматочная патология распределилась следующим: пролиферативный эндометрий — 54,7%, гиперпластические процессы эндометрия — 37,1%, синехии полости матки — 8,2% наблюдений. Аденомиоз был диагностирован у 33,0%, деформация полости матки миоматозными узлами — у 22,7% женщин.

Таблица 1

Качество жизни пациенток с миомой матки до и после операции, определенное по опроснику Short Form 36 Health Status Survey, баллы

Шкалы	Перед операцией	Через 1 месяц	Через 6 месяцев
Физическое функционирование	71 ± 3	$79 \pm 4^*$	$85 \pm 5^*$
Ролевое функционирование	68 ± 4	$78 \pm 3^*$	$87 \pm 4^*, **$
Интенсивность боли	77 ± 4	$88 \pm 2^*$	$92 \pm 4^*$
Общее состояние здоровья	65 ± 5	$75 \pm 5^*$	$88 \pm 3^*$
Жизненная активность	73 ± 4	$82 \pm 2^*$	$91 \pm 4^*$
Социальное функционирование	81 ± 3	86 ± 3	89 ± 3
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	89 ± 4	84 ± 2	85 ± 4
Психическое здоровье	74 ± 3	79 ± 4	82 ± 3

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

** Отличие от показателя через месяц после операции статистически значимо ($p < 0,05$).

В дальнейшем у участниц исследования были определены показания к хирургическому органосохраняющему лечению: подслизистая миома матки — у 8,2%, шеечная и шеечно-перешеечная локализация узла — у 9,3%, большие размеры матки (12 и более недель беременности) — у 57,7%, маточные кровотечения, сопровождающиеся хронической анемией — у 12,4%, синдром тазовых и/или абдоминальных болей — у 50,5%, сдавление органов малого таза (мочеточника, мочевого пузыря, прямой кишки) — у 4,1%, привычное невынашивание беременности — у 28,9%.

Лапароскопическая миомэктомия проведена у 43,3% пациенток. Длительность операции — от 45 до 90 мин, в среднем — 65 ± 4 мин. Диаметр миоматозных узлов варьировал от 50 до 110 мм (средний размер — 63 ± 8 мм). Общая кровопотеря — от 100 до 400 мл, в среднем — 183 ± 23 мл. Интенсивность послеоперационного болевого синдрома по ВАШ — от 4 до 6 баллов, для обезболивания потребовалось назначение НПВП. Среднее число койко-дней в стационаре — 5,1.

Влагалищную миомэктомию произвели 35,1% пациенток. Оперативным доступом для влагалищной миомэктомии у 76,5% из них стала передняя кольпотомия, у 14,7% — задняя кольпотомия, у остальных 8,8% — сочетание передней и задней кольпотомии. Диаметры миоматозных узлов варьировали от 30 до 120 мм (средний размер — 69 ± 8 мм). Время операции составило от 45 до 70 мин (в среднем — $56,9 \pm 0,9$ мин) и зависело от количества, размеров и расположения миоматозных узлов. Объем кровопотери — от 50 до 150 мл, в среднем — 89 ± 4 мл. Интенсивность послеоперационного болевого синдрома, оцененного по ВАШ, — от 3 до 6 баллов, поэтому потребовалось применение НПВП. Среднее количество койко-дней в стационаре — 4,8.

Лапаротомическая миомэктомия была проведена у 13,4% больных. Диаметр миоматозных узлов колебался от 50 до 120 мм (средний размер — 85 ± 11 мм), количество — от 4 до 12. Длительность операции составила от 60 до 190 мин (среднее время — 119 ± 23 мин). Общая кровопотеря — от 200 до 500 мл, в среднем — 262 ± 4 мл. В 23,1% случаев интраоперационно при пальпации стенок матки были обнаружены мелкие миоматозные узлы, которые не были выявлены при УЗИ на предоперационном этапе.

В послеоперационном периоде интенсивность болевого синдрома 12 (92,3%) пациенток оценили от 9 до 10 баллов по ВАШ, что потребовало назначения наркотических анальгетиков в течение двух суток послеоперационного периода. У 3 (25,0%) из них поздний послеоперационный период осложнился спаечным процессом брюшной полости и болевым синдромом, несмотря на то что всем пациенткам интраоперационно и в послеоперационном периоде проводился комплекс противовоспалительных мероприятий (интраоперационное использование противовоспалительных барьеров, в послеоперационном периоде — курс противовоспалительной терапии в условиях стационара дневного пребывания). Среднее число койко-дней в стационаре — 7,2.

Гистерорезектоскопию произвели 8,2% женщин с миоматозными узлами 0-го и 1-го типов. Диаметр подслизистых узлов миомы, удаленных при гистерорезектоскопии, варьировал от 5 до 40 мм (средний размер — 18 ± 8 мм). Длительность трансцервикальной миомэктомии составила от 15 до 45 мин (в среднем — 29 ± 7 мин). В послеоперационном периоде интенсивность болевого синдрома по ВАШ оценена от 1 до 3 баллов, обезболивающие препараты не назначали. Среднее количество койко-дней

в стационаре — 2,4. Через 3 месяца на контрольной гистероскопии у 1 (12,5%) пациентки после проведенной гистерорезектоскопии выявлены синехии полости матки, что потребовало рассечения синехий и внутриматочного введения противоспаечных барьеров. По результатам биопсии эндометрия у 37,5% участниц диагностирован эндометриоз, лишенный пролиферативной активности.

Оценка овариального резерва у женщин после миомэктомии и последующей терапии препаратами агонистов ГнРГ не выявила достоверных различий в уровне антимюллера гормона — $3,14 \pm 0,25$ нг/мл по сравнению с $3,44 \pm 0,27$ нг/мл до операции ($p > 0,05$).

Беременность в течение первых двух лет после отмены агонистов ГнРГ планировали 90 (92,8%) из 97 женщин. У 52 (57,8%) беременность наступила спонтанно. У 45 (50,0%) пациенток в доношенном сроке состоялись роды живым плодом, у 3 (3,3%) была зарегистрирована непрогрессирующая беременность, у 4 (4,5%) женщин беременность закончилась самопроизвольным прерыванием на сроках до 12 недель.

В программу ЭКО и ПЭ вошли 38 (42,2%) пациенток (произведено от 1 до 4 попыток). Клиническая беременность наступила у 16 (17,7%), родами живым плодом завершились 10 (11,1%) беременностей. В 3 (3,3%) наблюдениях была зарегистрирована непрогрессирующая маточная беременность и еще в 3 (3,3%) беременность самопроизвольно прервалась на малом сроке.

Анализ качества жизни наших пациенток по опроснику SF-36 показал, что после операции средние показатели улучшились. Наиболее выраженные изменения были отмечены по показателям интенсивности боли, жизненной активности, ролевого функционирования, общего состояния здоровья (см. табл. 1).

Средний балл по шкале тревожности через 1 месяц после операции составил 31 ± 2 , а через 6 месяцев достоверно снизился до 20 ± 2 ($p < 0,05$). Из 52 пациенток, у которых перед операцией уровень тревожности был определен как средний, у 19 через 6 месяцев после операции он уменьшился до низкого. Подробная динамика уровня тревожности отражена в таблице 2.

Таких осложнений, как разрыв матки по рубцу во время беременности, у наших больных не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство обследованных пациенток с миомой матки принадлежали к возрастной группе 35–45 лет. Однако встречаемость миомы в молодом возрасте (менее 25 лет), возможно, гораздо выше. Представленные невысокие цифры заболеваемости миомой матки у молодых женщин можно объяснить низкой обращаемостью к врачу в этом возрасте.

Результаты опубликованного в 2015 г. масштабного популяционного исследования среди жительниц США показали

прямую корреляционную взаимосвязь между наличием клинически выраженных доброкачественных опухолей матки и качеством жизни по результатам анкетирования [17]. Согласно результатам нашего исследования, у большинства пациенток с миомой матки имеет место снижение качества жизни. Мы считаем, что это связано в первую очередь с психологическим напряжением, обусловленным нереализованным материнством. Прочие жалобы связаны с дисменореей, нерегулярностью менструального цикла, невозможностью выполнять повседневные действия из-за физического недомогания или эмоционального напряжения, а также страхом перед болью, обильным менструальным кровотечением.

Множество фундаментальных трудов посвящены органосохраняющим хирургическим вмешательствам на матке (Радзинский В. Е., 2014; Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., 2011; Вихляева Е. М., 2004). Так, известно, что лапаротомическую миомэктомию возможно провести независимо от клинической ситуации, доступ позволяет анатомично сопоставить раневые поверхности, что служит залогом хорошей состоятельности рубца и уменьшает риск разрыва матки при последующей беременности. В нашем исследовании при лапаротомическом доступе в 23,1% случаев были обнаружены узлы, ранее не визуализируемые при УЗИ. Однако неизбежная травматичность разреза на передней брюшной стенке обуславливает выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде, что требует в назначения наркотических анальгетиков. Кроме того, нередки осложнения позднего послеоперационного периода — спаечная болезнь органов брюшной полости, малого таза и, как следствие, риск трубно-перитонеального бесплодия. Данные факты ограничивают применение лапаротомического доступа и расширяют показания для применения малоинвазивных методов.

Преимущества метода лапароскопической миомэктомии — малоинвазивность, косметический эффект, что особенно важно для молодых пациенток, клинически незначимый болевой синдром, не требующий использования наркотических анальгетиков. По мнению ряда авторов, лапароскопическая миомэктомию не позволяет создать условия для полноценного сопоставления краев разреза, что важно для формирования состоятельного рубца [8, 10]. Данный факт неоднократно оспаривался в литературе, особенно после внедрения в практику новых шовных материалов и совершенствования эндоскопического оборудования [1, 13]. Анализируя мнения современных авторов, а также собственный опыт, мы пришли к выводу, что лапароскопический доступ при всех своих достоинствах не оправдан при множественных узлах, при интерстициальных узлах больших размеров с центрипетальным ростом. Кроме того, лапароскопический доступ требует дорогостоящего оборудования. На наш взгляд, существенным ограничивающим фактором для лапароскопической миомэктомии является наличие у хирурга навыков эндоскопического наложения швов.

Влагалищная миомэктомию имеет ряд очевидных достоинств, подтвержденных исследованиями R. Rollì и соавт. (2012), В. Е. Радзинского и соавт. (2010), — малоинвазивность, возможность использования метода у пациенток со спаечным процессом и проведения миомэктомии (при шеечных и низко расположенных шеечно-перешеечных узлах) экстраперитонеально. Нет этапа морцелляции, что снижает риск распространения опухоли, если она окажется злокачественной. Наш опыт показывает, что после энуклеации узла есть условия для послойного ушивания

Таблица 2

Уровни тревожности пациенток до и после операции, определенные по шкале Спилберга — Ханина, %

Уровни тревожности	Перед операцией	Через 1 месяц	Через 6 месяцев
Низкий	41,2	48,5	66,0
Средний	53,6	47,4	34,0
Высокий	6,2	4,1	0

с наложением мышечно-мышечных и серозно-мышечных швов. Кроме того, кровопотеря при влагалищном доступе ниже, чем при лапаротомическом и лапароскопическом, длительность операции меньше.

Преимуществами гистерорезектоскопии стали менее выраженный болевой синдром в раннем послеоперационном периоде и более короткие сроки госпитализации, что согласуется с результатами других исследований [9, 12].

Напрашивается вывод, что выбор хирургической тактики при миомэктомии должен определяться размером и количеством узлов, ожидаемым объемом кровопотери, а также уровнем владения хирургом тем или иным хирургическим доступом. Прогноз восстановления фертильности при миоме матки тем благоприятнее, чем раньше выполнено хирургическое вмешательство.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечебная стратегия, которую выбирает клиницист индивидуально для каждой пациентки, зависит от ее возраста, локализации, количества и морфологического типа миоматозных узлов.

ЛИТЕРАТУРА


1. Подолокова Н. М., Коренная В. В., Колода Ю. А. Миома матки. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 160 с. [Podolokova N. M., Korennaja V. V., Koloda Ju. A. Mioma matki. M.: GJeOTAR-Media; 2015. 160 s. (in Russian)]
2. Радзинский В. Е., Фукса, А. М. Гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1000 с. [Radzinskij V. E., Fuksa, A. M. Ginekologija. M.: GJeOTAR-Media; 2014. 1000 s. (in Russian)]
3. Стрижаков А. Н., Давыдов А. И., Пашков В. М., Лебедев В. А. Доброкачественные заболевания матки. Пособие для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 69–72. [Strizhakov A. N., Davydov A. I., Pashkov V. M., Lebedev V. A. Dobrokachestvennyye zabollevaniya matki. Posobie dlja vrachej. M.: GJeOTAR-Media; 2011: 69–72. (in Russian)]
4. Ищенко А. И., Ботвин М. А., Ланчинский В. И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. М.: Видар-М; 2010. 244 с. [Ishhenko A. I., Botvin M. A., Lanchinskij V. I. Mioma matki: jetiologija, patogenez, diagnostika, lechenie. M.: Vidar-M; 2010. 244 s. (in Russian)]
5. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Т. 2. Гинекология. Пособие для врачей. М.: Медпресс-информ; 2011: 256–60. [Merc Je. Ul'trazvukovaja diagnostika v akusherstve i ginekologii. T. 2. Ginekologija. Posobie dlja vrachej. M.: Medpress-inform; 2011: 256–60. (in Russian)]
6. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ; 2004. 400 с. [Vihljajeva E. M. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniju lejomiomy matki. M.: MEDpress-inform; 2004. 400 s. (in Russian)]
7. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению. Приказ Минздрава России от 30.08.2012 г. № 107н. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8023-prikaz-o-poryadke-ispolzovaniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-protivopokazaniyah-i-ogranicheniyah-k-ih-primeneniyu> (дата обращения — 15.10.2017). [O porjadke ispol'zovaniya vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij, protivopokazaniyah i ogranichenijah k ih primeneniju. Prikaz Minzdrava Rossii ot 30.08.2012 g. № 107n. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8023-prikaz-o-poryadke-ispolzovaniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-protivopokazaniyah-i-ogranicheniyah-k-ih-primeneniyu> (data obrashcheniya — 15.10.2017). (in Russian)]
8. Михалевич С. И., Капуста А. В. Беременность, роды и послеродовой период у женщин с миомой матки. Мед. новости. 2011;

При выборе хирургического доступа необходимо оценить техническую выполнимость, безопасность и клиническую эффективность каждого из методов.

В послеоперационном периоде независимо от доступа целесообразно назначение агонистов ГнРГ с целью предупреждения рецидива миомы. На сегодняшний день нет единых рекомендаций по применению конкретного метода лечения для профилактики рецидива миомы матки.

Ни один из существующих вариантов терапии не является этиопатогенетическим. Пациентки с миомой матки должны находиться под диспансерным наблюдением согласно существующим нормативным документам.

Критериями эффективности лечения остаются купирование клинических симптомов заболевания, отсутствие рецидивов, восстановление детородной функции у пациенток репродуктивного возраста. Кроме того, качество жизни женщин после миомэктомии достоверно повышается. Однако терапия пациенток с миомой матки отличается сложностью достижения стойкого лечебного эффекта, что требует поиска новых способов лечения, в том числе оптимального сочетания малоинвазивной хирургии и медикаментозной терапии.

- 2: 18–25. [Mihalevich S. I., Kapusta A. V. Beremennost', rody i poslerodovoj period u zhenshhin s miomoy matki. Med. novosti. 2011; 2: 18–25. (in Russian)]
9. Bánhidly F., Acs N., Puhó E. H., Czeizel A. E. Birth outcomes and pregnancy complications of women with uterine leiomyoma — a population-based case-control study. Health. 2010; 2: 566–74.
10. Петракова С. А., Буянова С. Н., Мгелиашвили М. В. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2009; 1: 30–5. [Petrakova S. A., Bujanova S. N., Mgeliasvili M. V. Vozmozhnosti miomjektomii v korrekcii reproduktivnogo zdorov'ja zhenshhin s miomoj matki. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2009; 1: 30–5. (in Russian)]
11. Rolli R., Favilli A., Acanfora M. M., Scuderi G., Di Renzo G. C., Gerli S. Vaginal myomectomy is a safe and feasible procedure: A retrospective study of 46 cases. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2012; 38(9): 1201–5.
12. Dickson, E., Skinner, B. D. Hysteroscopic myomectomy: patient selection, preoperative workup and surgical tips and tricks. J. Min. Invas. Gynecol. 2013; 20(6, suppl.): S99.
13. Tentas J. Uterine rupture following laparoscopic myomectomy: an overview. Obstet. Gynecol. Int. J. 2017. 6 (4): 00212.
14. Спилберг Ч. Д., Ханин Ю. Л., Дерманова И. Б., ред. и сост. Исследование тревожности. Диагностика эмоционально-нравственного развития. СПб.; 2002: 124–6. [Spilberg Ch. D., Hanin Ju. L.; Dermanova I. B., red. i sost. Issledovanie trevozhnosti. Diagnostika emocional'no-nravstvennogo razvitiya. SPb.; 2002: 124–6. (in Russian)]
15. Степанова Я. В., Мазурок В. А., Щелкова О. Ю. Психологические аспекты восприятия боли в раннем послеоперационном периоде. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9(2): 9–14. [Stepanova Ja. V., Mazurok V. A., Shhelkova O. Ju. Psihofiziologicheskie aspekty vospriyatija boli v rannem posleoperacionnom periode. Regionarnaja anestezija i lechenie ostroj boli. 2015; 9(2): 9–14. (in Russian)]
16. Ware J. E., Kisinski M., Keller S. D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston: The Health institute, New England Medical Center; 1994.
17. Soliman A. M., Margolis M. K., Castelli-Haley J., Coyne K. S. Impact of symptomatic burden among women diagnosed with uterine fibroids on health-related quality of life questionnaire (Ufs-QoL). J. ISPOR. 2015; 18(3): A112. 

Библиографическая ссылка:

Тарабанова О. В., Крутова В. А., Коваленко Я. А., Мелконьянц Т. Г., Баширов Э. В., Ордокова А. А., Титова А. Н. Опыт органосохраняющих операций у пациенток с миомой матки // Доктор.Ру. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 12–18.

Citation format for this article:

Tarabanova O. V., Krutova V. A., Kovalenko Ya. A., Melkoniyants T. G., Bashirov E. V., Ordokova A. A., Titova A. N. Conservative Surgery for Uterine Leiomyoma. Doctor.Ru. 2017; 13(142)—14(143): 12–18.



Ультраструктурные характеристики тканей тазового дна как патогенетическое обоснование применения направленной контактной диатермии при пролапсе тазовых органов

М. Р. Оразов¹, Г. А. Демяшкин^{2,3}, Л. Р. Токтар¹, Е. С. Силантьева⁴, М. Б. Хамошина¹, Е. С. Кампос¹, М. С. Лологаева¹

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

³ Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», г. Москва

⁴ Клинический госпиталь «Лапино», г. Москва

Цель исследования: изучить гистологические изменения поддерживающего аппарата органов малого таза при несостоятельности тазового дна для уточнения ультраструктурных компонентов патогенеза пролапса тазовых органов (ПТО) и обоснования применения направленной контактной диатермии на ранних его стадиях.

Дизайн: когортное проспективное несравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 20 пациенток репродуктивного возраста (35 ± 5 лет), обратившихся для консервативного лечения с диагнозом «Недостаточность мышц тазового дна, старые разрывы мышц тазового дна» (N81.8). Изучали ткани передней и задней стенок влагалища, полученные методом пункционной биопсии в фазу ранней пролиферации (5–7-й дни менструального цикла), с помощью методов световой микроскопии, иммуногистохимии, а также ПЦР-диагностики. Важными условиями при признании биопсии влагалища удовлетворительной были получение всей толщины его стенки (всех трех оболочек), обязательное присутствие мышечного и фасциального компарментов (их наличие подтверждали гистологически). Биопсийный материал у каждой пациентки с ее согласия брался дважды — до и после курса направленной контактной диатермии.

Результаты. В биоптатах, взятых до курса диатермического лечения, отмечены преобладание коллагеновых волокон и коллагеновых протофибрилл и незначительное количество разобщенных эластических волокон, число которых существенно возросло после терапии (4,8 ± 0,1% vs 11,7 ± 0,3%, p < 0,05). В образцах биоптатов, взятых у пациенток после лечения, обнаружили, напротив, преобладание эластических и тонковолокнистых структур (9,2 ± 0,2%; p < 0,05 при сравнении результатами до терапии).

Согласно данным компьютерной морфометрии, площадь активного свечения коллагена I типа, до лечения равная 22,1 ± 1,7%, увеличилась в 2,4 раза — до 54,2 ± 2,4% (p < 0,05), а для коллагена III типа получен обратный корреляционный результат: площадь положительной реакции уменьшилась с 44,5 ± 0,3% перед лечением до 27,5 ± 0,7% после курса терапии (p < 0,05).

Экспрессия всех изученных металлопротеиназ достоверно уменьшилась после проведенной терапии — в 1,50–1,65 раза, при этом значимо возросла (в 1,8 раза) экспрессия TIMP-1, но осталась без изменения после проведенной терапии экспрессия TIMP-4.

После терапии экспрессия гена, кодирующего тромбоцитарный фактор роста β, снизилась в 1,8 раза, а экспрессия гена *TNXB*, кодирующего гликопротеин внеклеточного матрикса тенасцин X, — в 1,5 раза (для обоих показателей p < 0,05).

Заключение. С большинством описанных нарушений удалось справиться благодаря воздействию направленной диатермии на ткани влагалища. Полученные результаты исследования биоптатов, взятых после курса терапии, отражают воздействие аппарата на молекулярную составляющую путем компенсации хронического оксидативного стресса. Нивелированием именно этого звена может быть объяснено устранение дисбаланса в производстве коллагена и эластина и упорядочивание архитектоники ультраструктур влагалищной стенки практически до варианта нормы. При этом открытым остается вопрос продолжительности этого эффекта и выбора оптимальных сроков хирургической коррекции несостоятельного тазового дна у подобных пациенток.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, тазовое дно, диатермия.

Ultrastructural Parameters of Pelvic Floor Tissues as a Pathogenic Rationale for the Use of Targeted Contact Diathermy in Patients with Pelvic Organ Prolapse

M. R. Orazov¹, G. A. Demyashkin^{2,3}, L. R. Toktar¹, E. S. Silantjeva⁴, M. B. Khamoshina¹, E. S. Campos¹, M. S. Lologaeva¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ Clinical Research Center of Russian Railways JSC, Moscow

⁴ Lapino Clinical Hospital, Moscow

Study Objective: To investigate histological changes in the pelvic support system in patients with pelvic floor failure, with the aim of specifying ultrastructural abnormalities underlying the pathogenesis of pelvic organ prolapse (POP), and provide a rationale for using targeted contact diathermy in the early stages of this condition.

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

Демяшкин Григорий Александрович — к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии имени академика А. И. Струкова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»; врач-патологоанатом НУЗ НКЦ ОАО РЖД. 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: dr.dga@mail.ru
Кампос Елена Сергеевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: kampos@list.ru
(Окончание на с. 20.)



Materials and Methods: The study population consisted of 20 patients of reproductive age (35 ± 5 years) with “female genital prolapse; old laceration of muscles of pelvic floor” (N81.8), who had presented for conservative treatment. Needle core biopsy was performed to obtain tissue specimens of the anterior and posterior vaginal walls in the early proliferation phase (days 5 to 7 of the menstrual cycle). These samples were investigated using light microscopy, immunohistochemistry, and polymerase chain reaction (PCR). The vaginal biopsy was considered satisfactory if the entire depth of the vagina had been obtained and the specimens contained all three vaginal wall layers, as well as muscular and fascial compartments (the presence of the latter elements was confirmed by histology). All patients gave their consent to biopsy, and this procedure was done twice during the study (prior to and after targeted contact diathermy).

Study Results: Biopsy specimens obtained prior to diathermy contained predominantly collagen fibrils, collagen protofilaments, and a small quantity of separated elastic fibers, the number of which significantly increased after treatment ($4.8 \pm 0.1\%$ vs. $11.7 \pm 0.3\%$; $p < 0.05$). Biopsy specimens obtained after treatment, however, contained predominantly elastic and fine fibers ($9.2 \pm 0.2\%$; $p < 0.05$ in comparison to pretreatment values).

Computer-assisted morphometry showed that the percent area of collagen type I (pixels stained positive for collagen type I) was $22.1 \pm 1.7\%$ prior to treatment and increased by a factor of 2.4 (to $54.2 \pm 2.4\%$; $p < 0.05$) after treatment. Collagen type III showed an inverse correlation: the percent area of positive staining was $44.5 \pm 0.3\%$ prior to treatment and decreased to $27.5 \pm 0.7\%$ after treatment ($p < 0.05$).

Treatment led to a significant decrease (by a factor of 1.50–1.65) in the expression of all types of metalloproteinase under study and a significant increase (by a factor of 1.8) in the expression of TIMP-1, but did not change the expression of TIMP-4.

After treatment, the expression of the gene encoding platelet-derived growth factor β decreased by a factor of 1.8, and the expression of *TNXB*, the gene encoding tenascin, a glycoprotein of the extracellular matrix, decreased by a factor of 1.5 ($p < 0.05$ for both comparisons).

Conclusion: Most of the observed abnormalities were successfully treated by diathermy targeted at vaginal tissues. Analysis of biopsy specimens obtained after treatment demonstrated the effects of this treatment on the molecular composition, effects achieved by the elimination of chronic oxidative stress. The disappearance of chronic oxidative stress may be what explains the elimination of an imbalance in the production of collagen and elastin fibers, and the improvement in the ultrastructural architecture of the vaginal wall, which essentially becomes a normal variant after this treatment. The duration of this effect and the choice of the optimal time for surgery in such pelvic floor failure patients have not yet been clarified.

Keywords: female genital prolapse, pelvic floor, diathermy.

Пролапс тазовых органов (ПТО) — распространенный синдром в современной женской популяции, при котором происходит сочетанное или изолированное опущение тазового дна и органов малого таза. Согласно статистическим данным, около половины женщин старше 50 лет испытывают те или иные формы ПТО, большинство из них нуждаются в оперативном вмешательстве [1]. ПТО в молодом возрасте, к сожалению, тоже нередкое явление — не менее 30% пациенток с пролапсом находятся в репродуктивном периоде жизни [2].

Лечение несостоятельности тазового дна как продрома ПТО и самого ПТО на сегодняшний день не имеет сколь-нибудь ясной концепции. Понятно, что единственным методом излечения от этого заболевания может быть только хирургический. Вместе с тем большое количество существующих оперативных методик дают, с одной стороны, до 40% рецидивов [3], а с другой — интра- и постоперационные осложнения и даже появление жалоб *de novo* [4, 5], что склоняет хирурга и пациентку откладывать вмешательство до тех пор, пока пролапс не станет значительно ухудшать качество жизни. Эти обстоятельства ставят перед перинеологами задачу поиска факторов патогенеза пролапса для выявления маркеров, зная которые, можно рекомендовать оптимальное время хирургического вмешательства. Но, что не менее важно, эти же маркеры патогенеза могут помочь обосновать применение таких нехирургических методов помощи подобным пациенткам, которые способны задержать манифестацию пролапса и развертывание клинической картины, ухудшающей качество жизни. В любом случае без детального понимания этиоло-

гии и патогенеза ПТО о значимом улучшении эпидемиологической ситуации говорить не приходится.

Этиология ПТО неоднозначна и включает в себя ряд predisposing и decompensating факторов, сочетанное воздействие которых увеличивает риск десценции и, видимо, влияет на сроки манифестации ПТО. Среди таких факторов в первую очередь следует отметить возраст, беременность, роды, травмы тазового дна, а также генетическую предрасположенность, обуславливающую слабость поддерживающих структур [6]. Эти особенности связочного аппарата матки и мышечно-фасциального комплекса тазового дна, включая тазовую фасцию, могут быть врожденными, а могут приобретаться в течение жизни. Стойкие гистологические изменения в различных отделах поддерживающего аппарата, в том числе и в стенках влагалища, были обнаружены многими перинеологами [7–10].

Доказано, что механическая прочность ткани определяется статусом соединительнотканной основы, а значит, активностью фибробластов и соответствующим состоянием внеклеточного матрикса (ВКМ) [7]. ВКМ наряду с основным веществом поддерживает структуру соединительной ткани, обеспечивая ее упругость и эластичность посредством создания «каркаса» из разнообразных компонентов. Среди этих компонентов — гликопротеины, протеогликаны и структурные белки (коллагены). Функциональное состояние самого матрикса, его стабильность и ремоделирование зависят от синтеза фибробластами не только структурных белков, но и эндопептидаз, которые способны разрушать компоненты ВКМ в ответ на механические и биохимические стимулы.

Лологаева Милана Султановна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: willin.41@mail.ru

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

Силантьева Елена Сергеевна — д. м. н., заместитель главного врача по реабилитации клинического госпиталя «Лапино». 143001, Московская область, Одинцовский район, Лапино, 1-е Успенское ш., д. 111. E-mail: essdoktor@yandex.ru

Токтар Лилия Равильевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: toktarly@yandex.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: khamoshina@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 19.)

Этим стимулом может выступить, например, длительное перерастяжение компонентов волокнистой ткани при недостаточной поддержке тазовых органов, запускающее ряд субкомпенсаторных механизмов качественных ультраструктурных изменений в ответ на стресс.

Получается, что состояние поддерживающих структур тазового дна во многом зависит от баланса синтеза и деградации каркасных веществ. Однако механизм изменений в ВКМ, приводящий к утрате соединительной ткани своих свойств, до конца не установлен [11].

Согласно последним исследованиям, важную роль в вышеописанных процессах играют соотношение коллагенов I и III типа, а также экспрессия матриксных металлопротеиназ MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, разрушающих белки ВКМ, и их ингибиторов — TIMP-1 и TIMP-4 [12, 13]. Замечено, что наряду с активацией фибробластов в условиях механического повреждения ткани происходит не только уменьшение содержания [10], но и фенотипическое изменение гладкомышечных клеток. Исследователи предполагают, что гладкомышечные клетки меняются под контролем тромбоцитарного фактора роста β (platelet-derived growth factor β , PDGF- β) [14]. При этом происходит переход контрактильных гладкомышечных клеток в «синтезирующий» тип миоцитов, способных к пролиферации и производству компонентов ВКМ (в том числе и коллагенов). Кроме влияния митогенной активности PDGF- β , степень пролиферации миоцитов может быть увеличена из-за снижения количества клеток, подвергающихся апоптозу на фоне изменения экспрессии эффекторных каспаз 3 и 9, но это предположение требует дальнейшего подтверждения [15]. Дополнительную роль в реорганизации поддерживающих тканей тазового дна при ПТО может играть гликопротеин ВКМ тенасцин X, кодируемый геном *TNXB*, поскольку активация этого белка происходит после воздействия на ткани повреждающего фактора [16].

Таким образом, актуальность настоящего исследования обусловлена необходимостью изучения новых маркеров, участвующих в патогенезе десценции тазовых органов, но самое главное, их совокупного функционирования, что позволит сделать еще один шаг в поиске оптимального подхода к лечению ПТО.

Цель исследования: изучить гистологические изменения поддерживающего аппарата органов малого таза при несостоятельности тазового дна для уточнения ультраструктурных компонентов патогенеза ПТО и обоснования применения направленной контактной диатермии на ранних его стадиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН в период с октября 2016 г. по октябрь 2017 г. (ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана ДЗМ, НУЗ ЦКБ № 6 ОАО «РЖД») и в Клинике интегральной медицины.

В исследование на основании добровольного информированного согласия были включены 20 пациенток репродуктивного возраста (35 ± 5 лет), обратившихся для консервативного лечения с диагнозом «Недостаточность мышц тазового дна, старые разрывы мышц тазового дна» (N81.8 по МКБ-10). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом и соответствует требованиям Хельсинкской декларации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013).

Изучали ткани передней и задней стенок влагалища, полученные методом пункционной биопсии в фазу ранней пролиферации (5–7-й дни менструального цикла), с помощью методов световой микроскопии, иммуногистохимии (ИГХ), а также ПЦР-диагностики. Важными условиями при признании биопсии влагалища удовлетворительной были получение всей толщины его стенки (всех трех оболочек), обязательное присутствие мышечного и фасциального компартментов (их наличие подтверждали гистологически). Биопсийный материал у каждой пациентки с ее согласия брался дважды — до и после курса направленной контактной диатермии на аппарате BTL-6000 TR-Therapy ELITE (Великобритания).

Аппарат BTL-6000 TR-Therapy ELITE имеет применяемые поочередно резистивный электрод диаметром 30 мм, емкостные электроды диаметром 20 и 30 мм, а также нейтральный электрод размером 160 × 240 мм. При проведении процедуры оптимальное положение пациентки — лежа на спине на гинекологическом кресле (литотомическая позиция): ноги согнуты в коленных и тазобедренных суставах и разведены. Согласно инструкции, нейтральный электрод смазывали токопроводящим гелем и располагали в пояснично-крестцовой области. Контактной средой служил специальный токопроводящий гель. Локализация воздействия — зона промежности (включая область проекции *Musculus levator ani* с обеих сторон), область преддверия влагалища и слизистая влагалища. Глубина воздействия физического фактора — 2,0–3,5 см.

Важно, что применяемая методика лабиальна, т. е. подразумевает плавные непрерывные маятникообразные перемещения электродов в зонах воздействия. Последовательность воздействия: резистивный электрод — 3 мин; емкостный электрод диаметром 30 мм — 12 мин; емкостный электрод диаметром 20 мм — 3 мин; резистивный электрод — 5 мин. Мощность определяли во время процедуры — до ощущения умеренного тепла под активным электродом. Общая продолжительность процедуры — 23 мин. Курс состоит из 10 процедур, проводимых через два дня на третий.

Биопсийный материал до и после курса лечебных процедур на указанном аппарате подвергали морфологическому и ИГХ исследованиям с проведением компьютерной морфометрии, а также исследованию методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

Морфологическое исследование производили методом световой микроскопии после подготовки биоптатов согласно стандартной методике (фиксация, проводка, окрашивание, заключение).

ИГХ исследование выполняли после депарафинизации и регидратации парафиновых срезов по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond-Max (Leica, Великобритания). В качестве первичных антител использовали мышиные антитела (Abcam, Великобритания) к коллагену I типа (Anti-Collagen I antibody, Clone abab138492, 1:500), коллагену III типа (Anti-Collagen III antibody, Clone ab23445, 1:750), α -SMA (Anti-alpha smooth muscle Actin antibody, Clone ab7817, 1:200). Вторичные антитела — универсальные Cell Marque (США).

Для каждого маркера выполняли контрольные исследования для исключения псевдоположительных и псевдонегативных результатов. Титр антител подбирали с использованием раствора для разведения антител (antibody diluents). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Mayer, промывали под проточной водой, дегидратировали (спирт 96%), заключали под покровные стекла. Интенсивность ИГХ окрашивания срезов оценивали при помощи 3-балльной шкалы: 1 — слабое окра-

шивание, 2 — умеренное, 3 — выраженное. Учитывая биохимические особенности и характер расположения окрашиваемых структур (коллагены), определяли соотношение их распределения в собственной пластинке слизистой оболочки и суммарное содержание во всех оболочках стенки влагалища.

Визуализацию биопсийного материала выполняли на светоптическом микроскопе Carl Zeiss Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия), совмещенном с видеокамерой AxioCam ERc5s (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) и программным обеспечением ZEN Lite.

Компьютерную морфометрию для оценки результатов ИГХ реакции и для определения площади позитивно окрашенных объектов в поле зрения осуществляли при помощи компьютерной системы анализа изображения с открытым кодом Image J 1.51. Для этого проводили микрофотосъемку 10 случайно отобранных полей зрения при 200-кратном увеличении на микропрепаратах после выполненной ИГХ реакции с соответствующими первичными антителами. Далее полученное изображение автоматически подвергали нормализации и переводили из режима цветной 24-битной картинки (RGB) в режим 256 градаций серого (gray scale), выполняли бинаризацию объектов с заданным уровнем чувствительности. При обработке микрофотографий системой анализа изображений отсекали бинарные объекты с уровнем яркости более 150 и определяли суммарную площадь позитивно окрашенных объектов в процентном соотношении от общей площади микрофотографий.

ПЦР-РВ была выполнена для определения экспрессии *MMP-1*, *MMP-2*, *MMP-3*, *MMP-9*, *PDGF-β* и *TNXB* в фрагментах стенок влагалища до и после лечения. Фрагменты биопатов стенок влагалища были помещены в стабилизирующий раствор RNeasy Lysis Buffer (Qiagen, Нидерланды) и хранились при температуре -70°C . Впоследствии образцы подвергли гомогенизации согласно стандартному протоколу.

Экстракцию тотальной РНК производили с использованием набора готовых реактивов RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen, Нидерланды). Синтез комплементарной ДНК (кДНК) с матрицы полученной РНК осуществляли с помощью набора SuperScript™ VILO™ Master Mix (Invitrogen, США). Выделенные кДНК подверглись ПЦР-РВ с применением готовой смеси реагентов Absolute Blue QPCR Mix (Thermo Scientific, США) с интеркалирующим флуоресцентным красителем SYBR Green I. ПЦР-РВ проводили при помощи StepOne System (Applied Biosystems, США) и штатного программного обеспечения.

Экспрессию генов анализировали с использованием метода определения порогового цикла (Ct) и вычисления относительной экспрессии генов согласно протоколу [17]. Нормирование и внутренний контроль выполнены относительно референсного гена «домашнего хозяйства» *GAPDH*, уровень экспрессии которого по умолчанию считается постоянным. Статистический контроль проводили относительно нормативных значений. Подбор праймеров был осуществлен на основании общедоступных материалов о последовательностях ДНК и матричной РНК (мРНК) генов в базе данных National Center for Biotechnology Information с использованием программы Primer-BLAST.

Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью программного пакета SPSS 7.5 for Windows (IBM Analytics, США). Рассчитывали средние арифметические и среднеквадратические отклонения. Соответствие данных нормальному распределению подтвердили с применением критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные данные, полученные в ходе ПЦР-РВ, были проанализированы

с применением рангового дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения двух выборок использовали t-критерий с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Микроскопическое описание влагалищных биопатов пациенток представлено на *рисунке 1*.

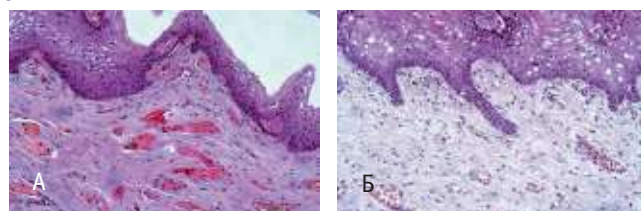
До курса диатермии (*рис. 1А*) у всех участниц стенка влагалища имела типичное строение и была представлена слизистой, мышечной и адвентициальной оболочками. Слизистая оболочка выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием, состоящим из базального, промежуточного и поверхностного слоев. В поверхностном слое присутствовали единичные кератогиалиновые гранулы, кератинизация не выявлена ни у кого. Ядра определялись во всех эпителиоцитах (вариант нормы: ранняя фаза пролиферации). В базальном слое эпителия обнаружены клетки со слабо и умеренно эозинофильной окраской цитоплазмы — это пролиферирующие клетки на этапе дифференцировки. Базальная мембрана эпителия во всех образцах — непрерывная, сохранена на всем протяжении.

Собственная пластинка слизистой оболочки влагалища образована волокнистой соединительной тканью с фиброзом и склерозом, в редких фокусах обнаружены сосочки неправильной формы, вдающиеся в эпителиальный пласт, что определяло неравномерность границы эпителия и собственной пластинки. При этом ВКМ визуализировался рыхлым, местами отечным, с клетками фибробластического ряда и гистиоцитами, а также единичными тучными клетками. Здесь же были обнаружены множественные полнокровные кровеносные (преимущественно вены) и лимфатические сосуды с явлениями стаза. Крупные сосуды были расположены в более глубоких регионах собственной пластинки.

Мышечная оболочка представлена пучками гладких миоцитов, формирующих продольные и, реже, цилиндрический слой. Выявлена существенная дезорганизация архитектуры гладкой мышечной ткани с высокой степенью коллагенизации рыхлой волокнистой соединительной ткани среди неравномерно расположенных, разобщенных гладких мышечных клеток как продольного, так и циркулярного слоев. Адвентициальная оболочка богата волокнистым компонентом с высоким индексом васкуляризации (см. *рис. 1А*).

После диатермии (*рис. 1Б*) во всех исследованных образцах в собственной пластинке слизистой оболочки влагалища визуализировали множественные эластические волокна, имеющие змеевидный ход и образующие многочисленные сеточки. Индекс васкуляризации умеренный, обнаружены кровеносные сосуды с признаками пролиферации эндотелия. По сравнению с препаратами, взятыми

Рис. 1. Стенка влагалища (метод световой микроскопии). Окраска гематоксилином и эозином, 200-кратное увеличение. А — до лечения; Б — после лечения. *Здесь и далее в статье фото авторов*



до терапии, основное вещество стало более компактным, а гладкие мышечные клетки расположились упорядоченными пучками, вокруг которых регулярно встречались эластические волокна.

По результатам специфической гистохимической реакции на волокнистый и аморфный компоненты основного вещества (по Ван-Гизону, Массону) в биоптатах влагалищной стенки до и после диатермического лечения также были обнаружены явные различия (рис. 2).

В биоптатах, взятых до курса диатермии (рис. 2А), отмечено преобладание коллагеновых волокон и коллагеновых протофибрилл и незначительное количество разобщенных эластических волокон, число которых значительно возросло после терапии ($4,8 \pm 0,1\%$ vs $11,7 \pm 0,3\%$, $p < 0,05$). В некоторых образцах до лечения обращало на себя внимание полное отсутствие эластического каркаса в стромальных структурах стенки влагалища, исключения составляли лишь внутренние оболочки кровеносных сосудов. В биоптатах, взятых у пациенток после лечения (рис. 2Б), мы обнаружили, напротив, преобладание эластических и тонковолокнистых структур ($9,2 \pm 0,2\%$, $p < 0,05$ при сравнении с результатами до терапии).

По результатам ИГХ исследования образцов тканей, взятых как до, так и после терапии, мы выявили иммунопозитивную реакцию на антитела к коллагену I и III типов, однако очевидна была и достоверная разница в степени их иммунореактивности и распределения в стенке влагалища (рис. 3).

Согласно данным морфометрии в биоптатах, взятых до терапии (рис. 3А), иммунопозитивные компоненты на антитела к коллагену I типа в клетках фибробластического ряда и в основном веществе собственной пластинки отличались умеренной реакцией, оцененной в 2 балла. После лечения позитивная реакция была заметно интенсивнее (рис. 3Б), что позволило присвоить ей высший показатель иммунореактивности — 3 балла. Эти результаты подтверждены и компьютерной морфометрией: площадь активного

свечения коллагена I типа, до лечения равная $22,1 \pm 1,7\%$, увеличилась в 2,4 раза — до $54,2 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$).

Обратный корреляционный результат получен при оценке иммунопозитивной экспрессии на антитела к коллагену III типа (рис. 4).

До диатермического воздействия на ткани промежности и влагалища интенсивность иммунореактивности к «молодому» коллагену III типа оценивалась в 3 балла (рис. 4А), после терапии происходило значительное уменьшение интенсивности его свечения — до умеренной реакции в 2 балла (рис. 4Б). Данные компьютерной морфометрии объективизировали эту визуальную оценку, показав уменьшение площади положительной реакции с $44,5 \pm 0,3\%$ перед лечением до $27,5 \pm 0,7\%$ после курса терапии ($p < 0,05$).

Соотношение распространенности в образцах тканей коллагена I типа и III типа до лечения составило 0,5, а после применения направленной контактной диатермии — 2,0. Эти результаты указывают на активацию пластических процессов волокнистого компонента стенки влагалища на фоне проведенного лечения.

Кроме коллагеновых структур, анализу подверглась иммунореактивность гладкомышечных клеток в образцах изученных тканей (рис. 5).

Имунопозитивные гладкомышечные клетки с выраженной реакцией на антитела к α -SMA, оцененной в 3 балла, визуализировали в образцах как до ($53,7 \pm 2,7\%$), так и после терапии ($63,7 \pm 3,1\%$). Важно, что на первый взгляд незначительные, но статистически значимые изменения ($p < 0,05$) подтверждались сразу бросающейся в глаза разной организацией мышечных волокон в изученных препаратах. Если до терапии наблюдалась выраженная дезорганизация гладкомышечных клеток, смещенных в ходе разрастания соединительной ткани, что, вероятно, обусловлено нарушением целостной архитектоники мышечной оболочки стенки влагалища при десценции тазового дна, то после

Рис. 2. Стенка влагалища (метод световой микроскопии). Окраска по Массону, 200-кратное увеличение. А — до лечения; Б — после лечения

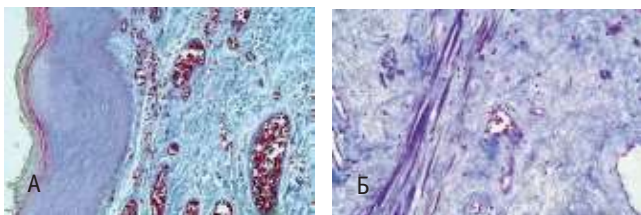


Рис. 3. Стенка влагалища (иммуногистохимическое исследование с антителами к коллагену I типа). Докрашивание гематоксилином, 200-кратное увеличение. А — до лечения; Б — после лечения

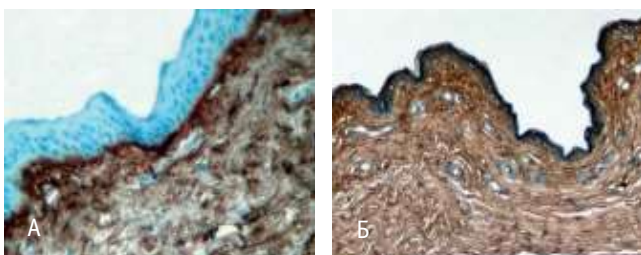


Рис. 4. Стенка влагалища (иммуногистохимическое исследование с антителами к коллагену III типа). Докрашивание гематоксилином, 200-кратное увеличение. А — до лечения; Б — после лечения

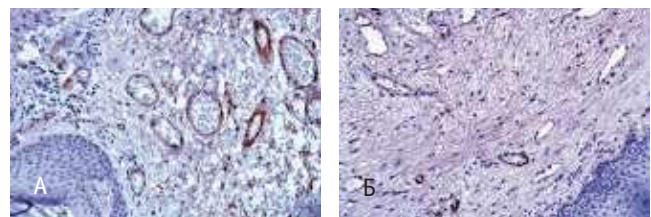
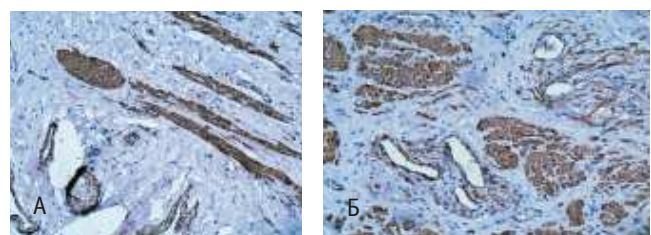


Рис. 5. Стенка влагалища (иммуногистохимическое исследование с антителами к α -SMA). Докрашивание гематоксилином, 200-кратное увеличение. А — до лечения; Б — после лечения



терапии нами выявлена типичная локализация клеток гладкомышечного слоя стенки влагалища с умеренным их распределением, компактной организацией и отчетливыми продольными и циркулярными слоями.

Анализ экспрессии генов методом ПЦР-РВ дал интересные результаты. При оценке уровня экспрессии генов матричных металлопротеиназ и их ингибиторов с помощью измерения количества мРНК соответствующих генов в биоптатах стенок влагалища до и после терапии найдены достоверные различия между исследованными морфологическими образцами (табл.).

Значимые отличия относительной экспрессии генов касались и PDGF-β, и тенасцина X, кодируемого геном *TNXB*.

Экспрессия *MMP-1*, *MMP-2*, *MMP-3*, *MMP-9*, *TIMP-1*, *PDGF-β* и *TNXB* в фрагментах стенок влагалища до терапии статистически значимо превышала пороговый уровень внутреннего контроля (*GAPDH*) и степень экспрессии этих же генов после курса направленной контактной диатермии.

Экспрессия всех изученных металлопротеиназ достоверно уменьшилась после проведенной терапии — в 1,50–1,65 раза. Наиболее значимыми оказались изменения экспрессии *MMP-2* и *MMP-3*. На этом фоне логичным оказалось увеличение экспрессии генов, кодирующих ингибиторы металлопротеиназ. Достоверно возросла (в 1,8 раза) экспрессия *TIMP-1*, но осталась без изменения после проведенной терапии экспрессия *TIMP-4*.

Согласно результатам пилотного исследования экспрессии каспаз 3 и 9, которые могли бы свидетельствовать об интенсивности апоптоза в ремоделируемых вследствие несостоятельности в тканях тазового дна, к нашему удивлению, она достоверно не изменилась и не превысила уровень фона.

После терапии экспрессия гена, кодирующего фактор ангиогенеза PDGF-β, уменьшилась в 1,8 раза, а экспрессия гена *TNXB*, кодирующего гликопротеин ВКМ тенасцин X, — в 1,5 раза ($p < 0,05$ для обоих показателей), что оказалось интересной исследовательской находкой, требующей обсуждения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе работы данные позволяют дополнить существующее представление о патогенезе ПТО и выделить ключевые ультраструктурные механизмы, связывающие молекулярные изменения и формирование наруше-

ний архитектоники тазового дна и топографии органов малого таза при ПТО на макроуровне.

Нами продемонстрировано, что у пациенток с несостоятельностью тазового дна наблюдаются стойкие морфологические изменения в структурах передней и задней стенок влагалища с характерной дезорганизацией архитектоники мышечной оболочки, что, видимо, обусловлено метаболическими повреждениями ВКМ.

Ключевыми особенностями гисто-биохимической картины стенки влагалища при несостоятельности тазового дна стали:

- неравномерные границы эпителия с рыхлым, отечным ВКМ, содержащим большое количество фибробластов и тучных клеток;
- множество полнокровных сосудов и соответствующее этому увеличение экспрессии гена *PDGF-β*, отвечающего за производство тромбоцитарного фактора роста сосудов;
- нарушение архитектоники гладкомышечных клеток, их дезорганизация, разобщение, общее снижение абсолютного числа;
- незначительное количество эластических волокон вплоть до их отсутствия;
- коллагенизация рыхлой волокнистой соединительной ткани, большое число протофибрилл с недостатком коллагеновых волокон I типа и избыточным количеством коллагена III типа;
- большая активность металлопротеиназ (деградация коллагеновых молекул и других белков ВКМ) на фоне низкой экспрессии такого их ингибитора, как *TIMP-1*;
- умеренное увеличение по сравнению с нормой синтеза гликопротеина тенасцина X в ВКМ.

Выявленные факты не противоречат друг другу и укладываются в единую патогенетическую картину, отражающую деградацию тканей, растягиваемых при несостоятельности тазового дна. Известно, что под действием того или иного повреждающего фактора на ткани организма, в том числе и на структуры поддерживающего аппарата органов малого таза, первичным ответом на избыточное механическое воздействие будет индуцированный оксидативный стресс, о чем сообщалось в ряде недавних исследований [15]. Можно предположить, что именно в процессе оксидативного стресса под воздействием образующихся активных форм кислорода в фибробластах происходит нарушение метаболизма коллагенов и эластина — это типичный патофизиологический механизм. Однако трактовать эти аспекты патогенеза можно с двух позиций.

С одной стороны, снижение анаболизма коллагена I типа под прямым воздействием оксидативного стресса приводит к компенсаторному избыточному синтезу коллагена III типа. С другой стороны, уменьшение содержания коллагеновых волокон I типа можно рассматривать не как снижение интенсивности его формирования, а напротив, усиление катаболизма этих коллагеновых волокон. Второе предположение можно подтвердить обнаруженным ростом активности матричных металлопротеиназ, т. е. тех ферментов, которые приводят к деградации коллагеновых фибрилл: внутритканевой коллагеназы *MMP-1*, желатиназ А и В (*MMP-2* и *MMP-9*), стромелизина 1 (*MMP-3*). Дополняет картину и явный недостаток экспрессии ингибитора матричных металлопротеиназ *TIMP-1* (экспрессия *TIMP-4* не была изменена, что говорит об отсутствии его значимого вклада в этот этап патогенеза ПТО, и здесь он рассматриваться не будет).

Таблица

Относительная экспрессия генов при несостоятельности тазового дна до и после терапии, у. е. ± SEM

Гены	До терапии	После терапии
<i>MMP-1</i>	1,75 ± 0,17	1,15 ± 0,11*
<i>MMP-2</i>	2,10 ± 0,19	1,27 ± 0,13*
<i>MMP-3</i>	2,89 ± 0,21	1,77 ± 0,15*
<i>MMP-9</i>	1,94 ± 0,14	1,24 ± 0,17*
<i>TIMP-1</i>	0,61 ± 0,05	1,13 ± 0,12*
<i>TIMP-4</i>	0,45 ± 0,04	0,41 ± 0,05
<i>PDGF-β</i>	0,51 ± 0,13	0,29 ± 0,02*
<i>TNXB</i>	1,62 ± 0,14	1,11 ± 0,09*

* Отличие от исходного значения статистически значимо ($p < 0,05$).

Отсутствием подавляющего фактора объясняется значительное увеличение активности коллагеназ и прочих металлопротеиназ, а значит, и абсолютное уменьшение содержания коллагена в стенке влагалища.

Но не только синтез/катаболизм коллагена в межклеточном пространстве важен для изучаемого патогенеза. Существенные изменения происходят и с метаболизмом эластина. В ходе научной работы нами выявлено значительное снижение синтеза эластина фибробластами в структурах поддерживающего аппарата органов малого таза у пациенток с ПТО по сравнению с нормой, что подтверждено и другими гистологическими исследованиями [18]. Вместе с тем молекулярные механизмы нарушения клеточной сборки эластических волокон остаются неясными (снижение анаболизма или усиление катаболизма?) и требуют дальнейшего изучения, а визуальное снижение количества эластических волокон диктует необходимость поиска параметрических подтверждений этого факта.

Отдельного внимания заслуживает изменение гликопротеинового состава основного вещества соединительной ткани при несостоятельности тазового дна, в частности изменение содержания тенасцина X. Последние данные указывают на его функциональную роль в процессах реорганизации архитектоники ткани в посттравматический период [16, 19]. Предположительно, усиление синтеза тенасцина X фибробластами и повышение его количества в ВКМ в 1,8 раза ($p < 0,05$ в сравнении с нормой) в нашем исследовании может быть обусловлено микротравмированием тканей при вынужденном растяжении в условиях недостаточной мышечно-фасциальной поддержки со стороны тазового дна.

Обнаруженное увеличение содержания тенасцина X вполне можно связать с усилением трофики, нарушением коллагенизации и эластинизации, что приводит к еще большей подвижности тканей, разобщению коллагеновых фибрилл и гладкомышечных клеток, а значит, потенцированию развития ПТО. Роль оксидативного стресса в стимуляции экспрессии *TNXB* остается неподтвержденной, также неясен порядок событий, происходящих в тканях, — первично ли увеличение количества тенасцина X, которое влечет за собой описанные изменения, или, напротив, нарушение коллагенизации приводит к компенсаторному усилению экспрессии *TNXB*.

Помня о том, что часть перинеологических исследований фокусируется на проапоптотическом действии оксидативного стресса на фибробласты, мы, проведя пилотное изучение экспрессии эффекторных и инициаторных каспаз 3 и 9, не нашли каких-либо изменений. Вероятно, нарушение баланса компонентов ВКМ при несостоятельности тазового дна скорее связано с вышеизложенными компенсаторными изменениями внутриклеточного метаболизма фибробластов и их активности, нежели с уменьшением абсолютного числа клеток.

В поддержку этого предположения говорят и наши первичные наблюдения изменений в мышечной оболочке стенки влагалища. Мы не обнаружили значимого снижения числа гладкомышечных клеток в биоптатах стенок влагалища, взятых у пациенток с несостоятельностью тазового дна, но увидели безусловное разобщение и дезорганизацию в продольных и циркулярных слоях мышечной оболочки, что подтверждается и другими исследованиями [12]. Остается открытым вопрос, как в условиях отсутствия активности эффекторных каспаз, т. е. в отсутствие апоптоза или каких-либо видимых некротических изменений, происходят нарушение расположения и уменьшение числа α -SMA-позитивных клеток. Это кажущееся несоответствие может быть

объяснено не количественными, но качественными изменениями гладкомышечных клеток.

Согласно существующей теории, основным механизмом при тканевой ремодуляции является переход сократительных миофибрилл в миофибробласты синтезирующего типа под воздействием PDGF- β . Рост содержания этого фактора ангиогенеза был зафиксирован нами методом ПЦР-РВ во всех образцах стенок влагалища, первично взятых у пациенток с несостоятельностью тазового дна. Данный механизм изменения качества гладкомышечных клеток может объяснить и обнаруженное нами превалирование коллагена III типа, поскольку миофибробласты способны к внутриклеточному синтезу этого коллагена.

Очень важным результатом нашего исследования оказались позитивные ультраструктурные и генно-биохимические изменения в тканях влагалища, выявленные после курса направленной контактной диатермии, превзошедшие самые смелые наши ожидания.

Гистологическая и биохимическая картина после такого физиолечения имела следующие особенности:

- явно возросло число типичных эластических волокон и тонковолокнистых структур;
- снизился общий уровень васкуляризации, чему соответствовало достоверное уменьшение (в 1,8 раза) экспрессии *PDGF- β* , но эндотелий имеющихся сосудов был в состоянии пролиферативной активности;
- основное вещество стало компактным, гладкомышечный слой приобрел типичную архитектуру с типичным расположением продольных и циркулярных слоев гладкомышечных клеток, число которых незначительно увеличилось;
- выраженность гистологических признаков активности коллагенизации снизилась, при этом свечение коллагеновых волокон I типа заняло более половины площади поля зрения в препаратах, а распространенность коллагена III типа, напротив, уменьшилась до четверти общей площади, что дополняется снижением экспрессии металлопротеиназ в 1,50–1,65 раза и ростом активности гена-кодировщика их ингибитора TIMP-1;
- экспрессия *TNXB*, а значит, и производство гликопротеина тенасцина X значительно уменьшились, что может объясняться только снижением воздействия повреждающего фактора и отсутствием микротравматизации поддерживающих тканей в результате физиолечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя достоверные ультраструктурные изменения стенки влагалища при несостоятельности тазового дна, можно расширить представление о патогенезе пролапса тазовых органов (ПТО). Мы считаем, что в основе событий, разворачивающихся в поддерживающих тканях, лежит изменение внутриклеточного метаболизма фибробластов на молекулярном уровне. При этом триггерным звеном этих изменений служит оксидативный стресс, возникающий как следствие усиления васкуляризации в постоянно растягивающихся, а значит, микротравмирующихся тканях при недостаточной поддержке со стороны мышц и фасций тазового дна. Маркером таких повреждений может служить тенасцин X.

Для более детального изучения механизмов местного ангиогенеза при повреждении тканей влагалища в условии сниженной поддержки со стороны тазового дна стоит определить содержание васкулярно-эндотелиального фактора, являющегося естественным митогеном для эндотелиоцитов

сосудистого русла и воздействующего на соответствующий ему рецептор [20]. Тем не менее это предположение требует дальнейшего подтверждения.


Результатом вышеописанного оксидативного стресса и следующим звеном патогенеза становится не апоптоз, а изменение функции фибробластов и гладкомышечных клеток. Проявлениями, а значит, тканевыми маркерами данных функциональных изменений можно считать рост экспрессии металлопротеиназ и снижение таковой их ингибитора TIMP-1 и, как следствие, уменьшение количества зрелого коллагена I типа и значительное увеличение такового юного коллагена III типа, а также общее малое число и разобщенность эластических волокон.

Обнаруженный дисбаланс в клеточных структурах и межклеточном матриксе обуславливает уменьшение прочности поддерживающих структур тазового дна и вторично воз-

никающее разобщение и дезорганизацию тканей и макроструктур, в конечном счете приводя к формированию грыжевых ворот и ПТО.

Примечательно, что с большинством описанных нарушений удалось справиться благодаря воздействию направленной диатермии на ткани влагилица. Полученные результаты исследования биоптатов, взятых после курса терапии, отражают воздействие аппарата на молекулярную составляющую путем компенсации хронического оксидативного стресса. Нивелированием именно этого звена может быть объяснено устранение дисбаланса в производстве коллагена и эластина и упорядочивание архитектоники ультраструктур влагилицной стенки практически до варианта нормы. При этом открытым остается вопрос продолжительности этого эффекта и выбора оптимальных сроков хирургической коррекции несостоятельного тазового дна у подобных пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bump R. C., Norton P. A. *Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1998; 25(4): 723–46.
2. Weidner A. C., Barber M. D., Markland A., Rahn D. D., Hsu Y., Mueller E. R. et al. *Perioperative behavioral therapy and pelvic muscle strengthening does not enhance quality of life after pelvic surgery: secondary report of a randomized controlled trial. Phys. Ther.* 2017; 97(11): 1075–83.
3. Katsara A., Wight E., Heinzelmann-Schwarz V., Kavvadias T. *Long-term quality of life, satisfaction, pelvic floor symptoms and regret after colpocleisis. Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294(5): 999–1003.
4. Crisp C. C., Book N. M., Cunkelman J. A., Tieu A. L., Pauls R. N.; Society of Gynecologic Surgeons' Fellows' Pelvic Research Network. *Body image, regret, and satisfaction 24 weeks after colpocleisis: a multicenter study. Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 2016; 22(3): 132–5.
5. Van Iersel J. J., de Witte C. J., Verheijen P. M., Broeders I. A., Lenters E., Consten E. C. et al. *Robotassisted sacrocolporectopexy for multicompartiment prolapse of the pelvic floor: a prospective cohort study evaluating functional and sexual outcome. Dis. Colon. Rectum.* 2016; 59(10): 968–74.
6. Hansell N. K., Dietz H. P., Treloar S. A., Clarke B., Martin N. G. *Genetic covariation of pelvic organ and elbow mobility in twins and their sisters. Twin Res.* 2004; 7(3): 254–60.
7. Ruiz-Zapata A. M., Kerkhof M. H., Zandieh-Doulabi B., Brölmann H. A., Smit T. H., Helder M. N. *Functional characteristics of vaginal fibroblastic cells from premenopausal women with pelvic organ prolapse. Mol. Hum. Reprod.* 2014; 20(11): 1135–43.
8. Alarab M., Kufaishi H., Lye S., Drutz H., Shynlova O. *Expression of extracellular matrix-remodeling proteins is altered in vaginal tissue of premenopausal women with severe pelvic organ prolapse. Reprod. Sci.* 2013; 21(6): 704–15.
9. Yücel N., Usta A., Guzin K., Kanter M., Bilgic E., Ozel N. O. et al. *Immunohistochemical analysis of connective tissue in patients with pelvic organ prolapse. J. Mol. Histol.* 2013; 44(1): 97–102.
10. Kaplan P. B., Usta U., Inal H. A., Tastekin T., Tokuc B. *Neuromuscular morphometry of the uterine ligaments and vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. Neurourol. Urodyn.* 2010; 30(1): 126–32.
11. Kerkhof M. H., Ruiz-Zapata A. M., Bril H., Bleeker M. C., Belien J. A., Stoop R. et al. *Changes in tissue composition of the vaginal wall of premenopausal women with prolapse. Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210(2): 168.e1–9.
12. Vetuschi A., D'Alfonso A., Sferra R., Zanelli D., Pompili S., Patacchio-la F. et al. *Changes in muscularis propria of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. Eur. J. Histochem.* 2016; 60(1): 2604.
13. Wang X., Li Y., Chen J., Guo X., Guan H., Li C. *Differential expression profiling of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in females with or without pelvic organ prolapse. Mol. Med. Rep.* 2014; 10(4): 2004–8.
14. Seo K. W., Lee S. J., Kim Y. H., Bae J. U., Park S. Y., Bae S. S. et al. *Mechanical stretch increases MMP-2 production in vascular smooth muscle cells via activation of PDGFR-β/Akt signaling pathway. PLoS One.* 2015; 8: e70437.
15. Kim E. J., Chung N., Park S. H., Lee K. H., Kim S. W., Kim J. Y. et al. *Involvement of oxidative stress and mitochondrial apoptosis in the pathogenesis of pelvic organ prolapse. J. Urol.* 2013; 189(2): 588–94.
16. Aznal S. S., Meng F. G., Nalliah S., Tay A., Chinniah K., Jamli M. F. *Biochemical evaluation of the supporting structure of pelvic organs in selected numbers of premenopausal and postmenopausal Malaysian women. Indian J. Pathol. Microbiol.* 2012; 55(4): 450–5.
17. Schmittgen T. D., Livak K. J. *Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. Nat. Protoc.* 2008; 3(6): 1101–8.
18. de Landsheere L., Blacher S., Munaut C., Nusgens B., Rubod C., Noel A. et al. *Changes in elastin density in different locations of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. Int. Urogynecol. J.* 2014; 25(12): 1673–81.
19. Kufaishi H., Alarab M., Drutz H., Lye S., Shynlova O. *Comparative characterization of vaginal cells derived from premenopausal women with and without severe pelvic organ prolapse. Reprod. Sci.* 2016; 23(7): 931–43.
20. Kajdaniuk D., Marek B., Borgiel-Marek H., Kos-Kudła B. *Vascular endothelial growth factor (VEGF) — part 1: in physiology and pathophysiology. Endokrynol. Pol.* 2011; 62(5): 444–55. 

Библиографическая ссылка:

Оразов М. Р., Демьяшкин Г. А., Токтар Л. Р., Силантьева Е. С., Хамошина М. Б., Кампос Е. С., Лологаева М. С. Ультраструктурные характеристики тканей тазового дна как патогенетическое обоснование применения направленной контактной диатермии при пролапсе тазовых органов // Доктор.Ру. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 19–26.

Citation format for this article:

Orazov M. R., Demyashkin G. A., Toktar L. R., Silantjeva E. S., Khamoshina M. B., Campos E. S., Lologaeva M. S. Ultrastructural Parameters of Pelvic Floor Tissues as a Pathogenic Rationale for the Use of Targeted Contact Diathermy in Patients with Pelvic Organ Prolapse. Doctor.Ru. 2017; 13(142)—14(143): 19–26.



Переходный период в жизни женщины и тактика выбора терапии: менопаузальная гормональная терапия или комбинированные оральные контрацептивы

И. А. Иловайская

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского

Цель обзора: анализ рекомендаций по назначению менопаузальной гормональной терапии и комбинированных оральных контрацептивов (КОК) пациенткам в период перехода к менопаузе для оптимизации выбора тактики их ведения.

Основные положения. Уже в переходный период к менопаузе, особенно в его позднюю фазу, у трети женщин могут появиться показания для менопаузальной гормональной терапии. Средством выбора лечения в данный период будут препараты для циклического применения, содержащие 2 мг или 1 мг 17β-эстрадиола или эстрадиола валерата.

Сам по себе возрастной фактор не может служить основанием для отказа от назначения КОК, поскольку комбинированная гормональная контрацепция сохраняет преимущества перед другими противозачаточными методами и в старшей возрастной группе. Однако часто ставится вопрос и о средствах контрацепции. На фоне приема КОК, помимо значительного снижения вероятности нежелательной беременности, отмечаются уменьшение частоты рака яичников и эндометрия, воспалительных заболеваний органов малого таза, хронических тазовых болей, кровотечений/анемии и другие эффекты, которые являются дополнительными благоприятными факторами сохранения здоровья. Но необходимо учитывать сопутствующие соматические и гинекологические заболевания, которые к этому возрасту имеются у 40–60% женщин и которые могут быть противопоказанием для назначения КОК.

Заключение. В позднем репродуктивном периоде или ранней фазе перехода к менопаузе у сексуально активных женщин без проявлений климактерического синдрома прием КОК может быть лучшим методом контрацепции. Женщины с гипоменструальным синдромом, вступившие в позднюю фазу перехода к менопаузе, испытывающие симптомы климактерического синдрома и/или сексуальной дисфункции, скорее нуждаются в назначении менопаузальной гормональной терапии в циклическом режиме с индивидуальным подбором альтернативных средств контрацепции.

Ключевые слова: перименопауза, менопаузальная гормональная терапия, комбинированные оральные контрацептивы.

Female Change of Life and Approaches to Treatment Choice: Menopausal Hormone Therapy or Combined Oral Contraceptives

I. A. Ilovaiskaya

M. F. Vladimirov Moscow Regional Clinical Research Institute

Objective of the Review: To analyze guidelines for prescribing menopausal hormone therapy and combined oral contraceptives (COC) for women during the transition to menopause, in order to optimize management protocols for this group of women.

Key Points: Menopausal hormone therapy may be indicated for one-third of women as early as during the transition to menopause, especially in its late phase. Medications of choice for such women are preparations containing 2 mg or 1 mg of 17β-estradiol or estradiol valerate and taken in cycles.

Many women still require contraception. COC not only significantly decrease the risk of unwanted pregnancy, but also reduce rates of ovarian and endometrial cancer, pelvic inflammatory disorders, chronic pelvic pain, and hemorrhage/anemia. They also have additional positive effects that help in maintaining women's health. Between 40% and 60% of women of premenopausal age, however, have concomitant somatic and/or gynecological disorders, which may contraindicate COC and should be taken into consideration.

Conclusion: For sexually active women without signs of menopausal syndrome, COC may be the best contraceptive method in the late reproductive period and the early transition to menopause. Women with hypomenorrhea, menopausal syndrome, and/or sexual dysfunction who have entered the late transition to menopause should rather be given menopausal hormone therapy in cycles, in addition to using other means of contraception, chosen on an individual basis.

Keywords: perimenopause, menopausal hormone therapy, combined oral contraceptives.

Демографические изменения в структуре современного общества привели к однозначной тенденции увеличения количества женщин старше 40 лет. По прогнозам ВОЗ, к 2050 г. треть населения планеты будут составлять пожилые люди, и большинство из них — женщины. Именно поэтому проблемы, связанные с состоянием здоровья женщины во вторую половину ее жизни, являются одним из приоритетных направлений современной медицины.

В этот период происходит угасание репродуктивной функции женского организма, и вместе со снижением уровня половых стероидов повышается частота признаков

и симптомов, которые традиционно считаются клинко-биохимическими маркерами ускоренного старения: избыточной массы тела и ожирения, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, АГ, остеопении и остеопороза, а также сниженного качества жизни [1–6]. В этот период приходится решать многочисленные и порой противоречивые задачи: с одной стороны, устранение первых симптомов климактерического синдрома, восстановления репродуктивной функции, с другой — выбор контрацепции, лечение гинекологических и соматических заболеваний и пр. [7].

Целью настоящего обзора является анализ рекомендаций по назначению менопаузальной гормональной терапии и КОК

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. 1. E-mail: irena.ilov@yandex.ru



пациенткам в период перехода к менопаузе для оптимизации выбора тактики их ведения.

Согласно многим эпидемиологическим исследованиям, у большинства здоровых женщин в 50–52 года отмечается менопауза — последняя менструация, обусловленная функцией собственной репродуктивной системы [4–6]. Этому событию предшествуют 5–8 лет переходного периода, в течение которого наблюдаются клинически значимые изменения менструального цикла на фоне изменения продукции половых стероидов.

Переходный период (переход к менопаузе) условно разделяют на раннюю и позднюю фазу [8]. Длительность ранней фазы (стадия –2 по Stages of Reproductive Aging Workshop) варьирует индивидуально и клинически знаменует нарушением длительности последовательных менструальных циклов в течение последних 12 мес, при этом может наблюдаться как удлинение, так и укорочение цикла (значимым принято считать отклонение длительности менструального цикла от привычного на 7 дней и более) [9].

Гормональными характеристиками ранней фазы переходного периода являются низкий уровень антимюллерова гормона и транзиторное повышение уровня ФСГ. При эхографическом исследовании яичников число антральных фолликулов составляет не более двух. С одной стороны, в этот период увеличивается количество ановуляторных циклов на фоне сниженного овариального запаса, с другой — повышенные концентрации ФСГ могут вызывать ускорение фолликулогенеза [10]. В данную фазу сохраняется продукция эстрогенов, достаточная для пролиферативных изменений эндометрия, однако снижается продукция прогестерона во вторую фазу менструального цикла.

Появление задержек менструаций на 60 дней и более свидетельствует о наступлении поздней стадии перехода к менопаузе (стадия –1 по Stages of Reproductive Aging Workshop), длительность которой не превышает 3 лет [8]. Этот период характеризуется значимым уменьшением продукции эстрадиола, и поэтому уже могут появляться многочисленные симптомы, ассоциированные с дефицитом эстрогенов, а именно изменение настроения, повышенная усталость и раздражительность, тревога и внутреннее напряжение, нарушение концентрации внимания, увеличение веса и/или изменение пропорций тела, ухудшение сна, боли в суставах/пояснице, сухость во влагалище, недержание мочи, сексуальная дисфункция, сухость кожи, ухудшение состояния волос и ногтей и др. [1, 11–13]. «Классическим» признаком угасания функции яичников являются горячие приливы, однако они редко существуют изолированно, более того, другие симптомы могут беспокоить женщину гораздо сильнее [1].

В течение поздней фазы менопаузального перехода примерно треть женщин испытывают симптомы депрессии и тревожных расстройств, у них ухудшается сон, отмечаются снижение либидо и сексуальная дисфункция [14–16]. Сексуальная активность женщин средней возрастной группы зависит от многих факторов, среди которых важное место занимают общее физическое и ментальное здоровье, социальное благополучие, качество партнерских взаимоотношений и пр. [1]. На эту важную сферу жизни женщины могут оказать существенное влияние появление сухости влагалища/диспареунии, депрессивные расстройства, вазомоторные нарушения, а также снижение самооценки, связанное с возрастными изменениями [17].

Таким образом, уже в переходный период к менопаузе, особенно в его позднюю фазу, у трети женщин могут

появиться показания для менопаузальной гормональной терапии. Средством выбора лечения в данный период будут препараты для циклического применения, содержащие 2 мг или 1 мг 17β-эстрадиола или эстрадиола валерата. Высокие требования сегодня предъявляются к выбору гестагенного компонента, который должен обеспечить защиту эндометрия, быть метаболически нейтральным, безопасным при длительном применении, в большинстве случаев оптимально, чтобы не было перекрестной чувствительности с рецепторами к другим стероидным гормонам. Этим многочисленным требованиям отвечает дидрогестерон — хорошо изученный прогестаген, широко применяющийся в составе препаратов для менопаузальной гормональной терапии [18, 19]. Важным аспектом является воздействие на систему гемостаза, которое наблюдается у ряда гестагенов (например, производных норpregнана) [20]. Дидрогестерон не оказывает влияния на систему гемостаза, и риск тромбозов на фоне применения этого препарата не повышается [20].

Нужна ли женщине старше 40 лет контрацепция? Ответ однозначный — нужна! Несмотря на возрастное снижение овариального резерва и увеличение числа ановуляторных циклов, вероятность наступления спонтанной беременности сохраняется даже через 1–2 года после наступления менопаузы. Поэтому изменение характера менструального цикла и даже повышение уровня ФСГ не стоит рассматривать как надежную защиту от нежелательной беременности [21].

КОК, согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции (ВОЗ, 2015), являются одними из самых эффективных противозачаточных средств, уступаая только методам долговременной гормональной контрацепции, внутриматочной контрацепции и стерилизации [22]. На фоне приема КОК, помимо значительного снижения вероятности нежелательной беременности, отмечаются уменьшение частоты рака яичников и эндометрия, воспалительных заболеваний органов малого таза, хронических тазовых болей, кровотечений/анемии и другие эффекты, которые являются дополнительными благоприятными факторами сохранения здоровья [22, 23]. Однако пероральная контрацепция может быть назначена здоровым некурящим женщинам с нормальной массой тела и без дополнительных факторов риска тромбозов.

Сам по себе возрастной фактор не может служить основанием для отказа от назначения КОК, поскольку комбинированная гормональная контрацепция сохраняет преимущества перед другими противозачаточными методами и в старшей возрастной группе [22]. Но необходимо учитывать сопутствующие соматические и гинекологические заболевания, которые к этому возрасту имеются у 40–60% женщин и могут быть противопоказанием для назначения КОК [24], но не будут ограничивать применение менопаузальной гормональной терапии эстрадиолом и дидрогестероном.

Несмотря на то что в последние годы для женщин позднего репродуктивного возраста предлагают КОК с 17β-эстрадиолом или эстрадиола валератом, основным показанием для их применения служит все-таки контрацепция, а не купирование климактерических симптомов. Если здоровая, сексуально активная женщина в возрасте после 40 лет принимает КОК с целью контрацепции, симптомы наступающего климактерического синдрома могут быть сглажены, но это не значит, что всем женщинам, испытывающим вазомоторные и психоэмоциональные симптомы в переходном периоде к менопаузе, стоит назначать КОК.

Прием КОК может сопровождаться побочными эффектами, становящимися причиной прекращения лечения.

Так, в недавнем европейском ретроспективном исследовании было отмечено, что 34,9% женщин прекратили прием КОК (среди которых были препараты с 20 мкг или 30 мкг этинилэстрадиола) и среди наиболее частых причин называли трудности контроля менструального цикла, прибавку массы тела и головные боли [25]. В других исследованиях также отмечалось, что плохой контроль менструального цикла, изменение настроения, увеличение массы тела, напряжение в молочных железах, головные боли, повышение АД и другие нежелательные эффекты приводят к отказу от приема КОК [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования продемонстрировали, что раннее начало менопаузальной гормональной терапии — а старт менопаузальной гормональной терапии в период перехода к менопаузе является самым ранним из возмож-

ных — обеспечивает максимальное сохранение здоровья женщины в долгосрочной перспективе и становится важным гарантом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний — ведущей причины смертности женщин старше 60 лет [1, 2, 26]. Преимуществами менопаузальной гормональной терапии являются дозы эстрогенов и гестагенов, с физиологической точки зрения наиболее соответствующие данному периоду в жизни женщины. В позднем репродуктивном периоде или ранней фазе перехода к менопаузе у сексуально активных женщин без проявлений климактерического синдрома прием КОК может быть лучшим методом контрацепции. Однако женщины с гипоменструальным синдромом, испытывающие симптомы климактерического синдрома и/или сексуальной дисфункции, скорее нуждаются в назначении менопаузальной гормональной терапии с индивидуальным подбором альтернативных средств контрацепции.

ЛИТЕРАТУРА

- Юренева С. В., Ильина Л. М., Сметник В. П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин. *Акушерство и гинекология*. 2014; 3: 21–7. [Yureneva S. V., Il'ina L. M., Smetnik V. P. Starenie reproduktivnoy sistemy zhenshchin: ot teorii k klinicheskoi praktike. Chast' I. Endokrinnye i klinicheskie kharakteristiki stadii reproduktivnogo stareniya zhenshchin. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 3: 21–7. (in Russian)]
- Rees M. EMAS position statements and clinical guides. *Maturitas*. 2014; 77(4): 303–4.
- Polotsky H. N., Polotsky A. J. Metabolic implications of menopause. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28(5): 426–34.
- Khan U. I., Wang D., Karvonen-Gutierrez C. A., Khalil N., Ylitalo K. R., Santoro N. Progression from metabolically benign to at-risk obesity in perimenopausal women: a longitudinal analysis of study of women across the nation (SWAN). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(7): 2516–25.
- Yousefzadeh G., Mahdavi-Jafari F., Shokoohi M., Najafpour H., Haghdoost A. A., Modares-Nejad V. Modulation of coronary artery disease risk factors by menopausal status: A population based study among Iranian women (KERCADRStudy). *ARYA Atheroscler.* 2013; 9(6): 332–6.
- Wu X., Cai H., Kallianpur A., Gao Y.-T., Yang G., Chow W.-H. et al. Age at menarche and natural menopause and number of reproductive years in association with mortality: results from a median follow-up of 11.2 years among 31,955 naturally menopausal chinese women. *PLoS One*. 2014; 9(8): e103673.
- Овсянникова Т. В., Куликов И. А. Контрацептивные и лечебные возможности эстроген-гестагенных препаратов. *Гинекология*. 2017; 19(2): 5–8. [Ovsyannikova T. V., Kulikov I. A. Kontratseptivnye i lechebnye vozmozhnosti estrogen-gestagennykh preparatov. *Ginekologiya*. 2017; 19(2): 5–8. (in Russian)]
- Harlow S. D., Gass M., Hall J. E., Lobo R., Maki P., Rebar R. W. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(4): 1159–68.
- Santoro N., Taylor E. S. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011; 38(3): 455–66.
- Santoro N., Brockwell S., Johnston J., Crawford S. L., Gold E. B., Harlow S. D. et al. Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2007; 14(3 pt.1): 415–24.
- Moiilanen J., Aalto A. M., Hemminki E., Aro A. R., Raitanen J., Luoto R. Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas*. 2010; 67(4): 368–74.
- Lewis V. Undertreatment of menopausal symptoms and novel options for comprehensive management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25(11): 2689–98.
- Thurston R., Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011; 38(3): 489–501.
- Bromberger J. T., Kravitz H. M. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over ten years. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011; 38(3): 609–25.
- Cohen L. S., Soares C. N., Vitonis A. F., Otto M. W., Harlow B. L. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2006; 63(4): 385–90.
- Mansell D., Salinas G. D., Sanchez A., Abdolrasulnia M. Attitudes toward management of decreased sexual desire in premenopausal women: a national survey of nurse practitioners and physician assistants. *J. Allied Health* 2011; 40(2): 64–71.
- Dennerstein L., Leher P., Guthrie J. R., Burger H. G. Modeling women's health during the menopausal transition: a longitudinal analysis. *Menopause*. 2007; 14(1): 53–62.
- Seeger H., Mueck A. Effects of dydrogesterone on the vascular system. *Gynecol. Endocrinol.* 2007; 23(suppl.1): S2–8.
- Schindler A. E. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003; 46(suppl.1): S7–16.
- Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G., Conard J., Meyer G., Lévesque H. et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115(7): 840–5.
- Rothman K. J., Wise L. A., Sørensen H. T., Riis A. H., Mikkelsen E. M., Hatch E. E. Volitional determinants and age-related decline in fecundability: a general population prospective cohort study in Denmark. *Fertil. Steril.* 2013; 99(7): 1958–64.
- Кузнецова И. В. Персональный подбор гормональной контрацепции. *Гинекология*. 2017; 19(4): 36–43. [Kuznetsova I. V. Personal'nyi podbor gormonal'noi kontratseptsii. *Ginekologiya*. 2017; 19(4): 36–43. (in Russian)]
- Прилепская В. Н., Сметник В. П. Перименопауза: от контрацепции к заместительной гормональной терапии. Преимущества дроспиренона (в помощь практикующему врачу). *Гинекология*. 2009; 5: 4–9. [Prilepskaya V. N., Smetnik V. P. Perimenopauza: ot kontratseptsii k zamestitel'noi gormonal'noi terapii. Preimushchestva drosiprenona (v pomoshch' praktikuuyeshchemu vrachu). *Ginekologiya*. 2009; 5: 4–9. (in Russian)]
- Овсянникова Т. В., Куликов И. А. Контрацептивные и лечебные возможности эстроген-гестагенных препаратов. *Гинекология*. 2017; 19(2): 5–8. [Ovsyannikova T. V., Kulikov I. A. Kontratseptivnye i lechebnye vozmozhnosti estrogen-gestagennykh preparatov. *Ginekologiya*. 2017; 19(2): 5–8. (in Russian)]
- Fruzzetti F., Perini D., Fornaciari L., Russo M., Bucci F., Gadducci A. Discontinuation of modern hormonal contraceptives: an Italian survey. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2016; 21(6): 449–54.
- Hodis H. N., Mack W. J. A "window of opportunity": the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age- and time-dependent. *Brain Res.* 2011; 1379: 244–52. ■

Библиографическая ссылка:

Иловайская И. А. Переходный период в жизни женщины и тактика выбора терапии: менопаузальная гормональная терапия или комбинированные оральные контрацептивы // Доктор.Ру. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 27–30.

Citation format for this article:

Ilovaiskaya I. A. Female Change of Life and Approaches to Treatment Choice: Menopausal Hormone Therapy or Combined Oral Contraceptives. *Doctor.Ru*. 2017; 13(142)—14(143): 27–30.

Фетальная хирургия: достижения и проблемы

Н. В. Башмакова, Н. В. Косовцова

Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества, г. Екатеринбург

Цель работы: показать возможности и безопасность внутриутробных вмешательств, информировать врачей о показаниях для проведения фетальных манипуляций и об их эффективности.

Основные положения. В статье представлен опыт ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России в области фетальной хирургии. Определены проблемы, с которыми пришлось столкнуться при внедрении технологий внутриутробной хирургии, и перспективы их преодоления.

Заключение. Развитие российской фетальной хирургии достигло стадии, когда стало возможным не только применять уже предложенные зарубежными авторами методики, но и разрабатывать отечественные. На собственном опыте мы убедились, что это возможно и необходимо.

Ключевые слова: фетальная хирургия, нефроамниальное шунтирование, пороки развития плода, фетоскопия, внутриутробные внутрисосудистые гемотрансфузии.

Fetal Surgery: Achievements and Challenges

N. V. Bashmakova, N. V. Kosovtsova

Ural Research Institute for Maternity and Infant-care Support, Yekaterinburg

Objective of the Paper: To demonstrate the potential and safety of fetal interventions and inform doctors about the indications for fetal manipulations and their effectiveness.

Key Points: This paper summarizes the experience gained in fetal surgery at the Ural Research Institute for Maternity and Infant-care Support, a Federal Government-funded Institution of the Russian Ministry of Health. It also identifies and describes potential ways to overcome problems encountered during implementation of intrauterine surgical technologies.

Conclusion: Russian fetal surgery has advanced to a level where we are able not only to use methods proposed by foreign specialists, but also to develop our own. Our experience has shown that this is possible, and it should be done.

Keywords: fetal surgery, fetal nephroamniotic stenting, birth defects, fetoscopy, fetal intravascular blood transfusions.

Быстрое развитие фетальной хирургии стало возможным благодаря современным системам визуализации в режиме онлайн, совершенствованию инструментария и оборудования, позволяющего без последствий проникнуть в особый мир внутриутробного развития. К сожалению, отечественная аппаратура для фетальных операций пока не разработана.

Необходимость рассмотрения плода как пациента связана с возможностью коррекции тяжелых патологических состояний, включая некоторые аномалии развития, фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) при монохориальном многоплодии, тяжелые формы гемолитической болезни плода.

Спектр болезней плода, подлежащих внутриутробной коррекции, с каждым годом расширяется, разрабатываются и совершенствуются новые технологии [1]. Сейчас в практику Уральского НИИ ОММ внедрены 11 фетальных методик, требующих импортных расходных материалов, которые в настоящее время Россией не закупаются. Мы готовы участвовать в разработке инструментария с нашими отечественными производителями, но для этого требуются значительные инвестиции.

Внутриутробная хирургия объединяет врачей различных специальностей — акушеров-гинекологов, неонатальных хирургов, анестезиологов-реаниматологов, специалистов биофизической и лучевой диагностики, трансфузиологов. В настоящее время в Уральском НИИ ОММ проводят внутриутробные операции совместно с детскими нейрохирургами, сосудистыми хирургами, урологами. Наши анестезиологи владеют методами обезболивания не только беременной женщины, но и плода.

Проблемами внутриутробной хирургии занимается международное сообщество «Плод как пациент» — междисципли-

нарная группа врачей, которая работает над совершенствованием методов диагностики и лечения плода. Российская Федерация — не исключение. В ноябре 2017 г. в Санкт-Петербурге пройдет уже второй съезд Российской ассоциации специалистов медицины плода. Молодых исследователей этой области медицины стремится поддерживать Общество фетальных хирургов. На многочисленных форумах и съездах дискутируются не только профессиональные, но и этические проблемы.

Внедрение методов фетальной хирургии в Уральском НИИ ОММ начато с апреля 2009 г. Опыт, накопленный с этого момента, позволяет нам в большинстве случаев не только точно диагностировать патологию плода, но и создавать протоколы внутриутробных операций.

На сегодняшний день институт ставит перед собой задачу освоения внутриутробной коррекции спинномозговой грыжи. В содружестве со специалистами тюменского Федерального нейрохирургического центра прошел I этап эксперимента по отработке этой операции (рис. 1).

В статье представлен опыт нашего института по коррекции патологии плода методами внутриутробной хирургии. Все внутриутробные манипуляции прошли клиническую апробацию в экспериментах на животных и утверждены Этическим комитетом.

КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВАЯ ТЕРАТОМА

Крестцово-копчиковая тератома (ККТ) является наиболее распространенной опухолью, встречается примерно в 1 наблюдении на 40 000 живорождений [2]. ККТ представлены тремя видами зародышевых клеток (эктодермы, мезодермы и энтодермы) и эмбриологически происходят от узла Хенсена [2].

Башмакова Надежда Васильевна — д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620027, г. Екатеринбург, ул. Луначарского, д. 57-50. E-mail: dr@niiotm.ru

Косовцова Наталья Владимировна — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики высшей категории, акушер-гинеколог, заведующая отделением биофизических и лучевых методов исследования ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620067, г. Екатеринбург, ул. Студенческая, д. 8-9. E-mail: kosovcovan@mail.ru



Оригинальная
статья



Original
Paper

Большинство ККТ возникают спорадически, но были описаны несколько семей с аутосомно-доминантным типом наследования [2]. Ультразвуковая пренатальная диагностика позволяет диагностировать опухоль еще в начале II триместра. На фоне небольших ККТ обычно не возникают перинатальные проблемы. При ККТ значительного размера перинатальная смертность связана с декомпенсацией сердечно-сосудистой системы, артериовенозным шунтированием в пределах крупной сосудистой сети опухоли с развитием водянки плода [2].

Для плодов с плохим прогнозом было предложено несколько типов внутриутробного вмешательства. Несмотря на то что первая успешная открытая хирургическая резекция ККТ была выполнена N. S. Adzick и соавт. в 1997 г. [2], открытая хирургия зачастую связана с угрозой преждевременных родов, хориоамнионита, внутриутробной гибели плода, высоким риском осложнений со стороны матери [2]. Были также предприняты попытки использовать минимально инвазивные методы, такие как радиочастотная абляция или шунтирование кист опухоли [2]. Однако критерии необходимости пренатальных вмешательств при ККТ остаются неясными [3].

В практике Уральского НИИ ОММ мы провели 4 операции для чрескожного мини-инвазивного лечения ККТ. Показания к оперативному лечению формировали при ультразвуковой и МРТ оценке состояния плода и опухоли.

При УЗИ определяли выраженность кистозного и экзогенного компонентов (> 50%) и темп роста тератомы (быстрым считали рост опухоли на 1 см и более в 2 недели), при Doppler-исследовании — составляющие сосудистой сети опухоли. Регистрировали доплерометрические изменения кровотока в нижней полой вене, венозном протоке, вене пуповины, трикуспидальную регургитацию. Подтверждали экзофитный рост опухоли с помощью УЗИ и МРТ.

Объем опухоли рассчитывали с использованием трехмерной ультразвуковой системы VOCAL.

Тип ККТ определяли при МРТ, применяли классификацию Американской академии детской хирургии.

Тип I: развивается только за пределами плода (может иметь небольшую сакральную составляющую); встречается в большинстве случаев (47%).

Тип II: с внутритазовой и сакральной составляющими.

Тип III: экстраэмбриональная составляющая с брюшно-тазовой локализацией.

Тип IV: опухоль полностью развивается в тазу плода.

Рис. 1. I этап эксперимента по коррекции спинномозговой грыжи. Здесь и далее в статье фото авторов



Показаниями к внутриутробному лечению послужили:

- быстрый рост опухоли;
- преимущественно экзофитный рост;
- преимущественно экзогенный компонент опухоли (> 50%);
- отношение объема опухоли к предполагаемой массе плода выше 0,12 см³/г;
- срок беременности до 28 недель.

Для лечения ККТ применяли лазерную коагуляцию питающих ККТ артерий.

Операции по коагуляции сосудистой ножки ККТ производили в сроке от 21 до 26 недель беременности. Средний срок проведения манипуляции составил 25,3 недели, средний возраст пациенток — 28,3 года. Три пациентки были первобеременными, одна — повторнобеременной повторнородящей. Соматический и акушерский анамнез у всех женщин не былотяжоген. Все опухоли относились к I–II типу. Водянка у плода была зарегистрирована в одном наблюдении.

Эффективность операции составила 50%. У первой беременной после коагуляции сосудистой ножки тератомы плода с неиммунной водянкой (НИВП) произошли преждевременные роды в сроке беременности 28 недель. Во втором наблюдении увеличились внутритазовая и сакральная составляющие опухоли, что вызвало появление двустороннего гидронефроза у плода, и беременность была прервана по медицинским показаниям. Оставшиеся две пациентки беременность доносили в срок. Окончательно опухоль удаляли после рождения детей (рис. 2).

ОБСТРУКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ПЛОДА

Благодаря современным методам инструментальной диагностики выявляют широкий спектр патологии мочевыводящей системы плода (от агенезии до транзитной пиелоктазии). Внутриутробные вмешательства в пренатальном периоде могут оказаться эффективными только при некоторых аномалиях [4, 5]. Наилучшие показатели выживаемости, на основании данных Международного общества терапии и хирургии плода, регистрируются у плодов с синдромом заднего уретрального клапана [6, 7].

Нами проведены 27 шунтирующих операций почек плода при обструктивных поражениях мочевыводящего тракта у 19 пациенток с положительным эффектом. Показаниями для оперативной коррекции патологии мочевыводящих путей плода стали синдром задних уретральных клапанов, двусторонние/односторонние гидронефроты

Рис. 2. Крестцово-копчиковая тератома у новорожденного после коагуляции сосудистой ножки тератомы в сроке 22 недели беременности



III–IV степени. Шунтирующие операции на мочевом пузыре нами применяются редко и на более поздних сроках беременности, т. к. почечная паренхима фиксирует стент лучше. Целью операции является создание оттока мочи из почки плода в амниотическую полость. Первое стентирование во всех случаях проводили в сроке беременности 22–28 недель. Повторные шунтирования осуществляли при ультразвуковых признаках выпадения стента из почки.

Для шунтирования почек мы применяли неонатальные стенты-эндопротезы фирмы Cook 3 Fr, роль проводника для стента выполняла спинальная игла 16G (рис. 3).

С учетом практического опыта Уральского НИИ ОММ по шунтирующим операциям на мочевыделительном тракте плодов разработан и изготовлен отечественный стент для внутриутробного нефро-амниального шунтирования (рис. 4). Наш стент имеет разнонаправленные спиральной формы питейлы и минимальный диаметр 3 Fr. Данное отечественное изделие апробировано в ряде экспериментов на беременных овцах, запатентовано и в настоящее время проходит государственную регистрацию [8].

ПАТОЛОГИЯ МОНОХОРИАЛЬНЫХ ДВОЕН

ФФТС формируется у 25–30% монохориальных двоен. Основоположники внутриутробного лечения ФФТС J. E. De Lia и соавт. (1999), R. Quintero (2002), J. Deprest (2002) с успехом применили лазерную коагуляцию плацентарных сосудов, а K. Benirschke и соавт. (1973) и В. К. Wittman с соавт. (1986) предлагали перевязку сосудов пуповины [9]. В нашей стране

впервые коагуляция плацентарных анастомозов выполнена А. Е. Бугеренко в 2005 г. [10].

Основные методы коррекции, которые используются при синдроме трансфузии: септотомия (часто сочетается с амниоредукцией), серия амниоредукций (частота выживаемости хотя бы одного плода — 60–70%, неврологические нарушения — 24%); лазерная коагуляция сосудистых анастомозов в плаценте (частота выживаемости — 70–90%, неврологические нарушения — 8%) [11–14].

В нашей клинической практике мы применяли все методики коррекции ФФТС (серии амниоцентезов, септотомии) до селективной коагуляции плацентарных анастомозов, которая оказалась наиболее эффективным методом лечения (рис. 5). С 2010 по 2017 г. проведены 142 операции лазерной коагуляции плацентарных анастомозов. Коррекцию ФФТС производили при II–IV степени синдрома, эффективность лечения в 2016 г. составила 84% [15, 16].

Как показывает практика, пациенток с ФФТС направляют в специализированные центры на более поздних стадиях. Запоздалая диагностика данного синдрома, особенно при ранней манифестации (до 20 недель), сопряжена с наименьшей частотой положительных перинатальных исходов. В настоящее время прогноз зависит от своевременной диагностики и метода лечения. При отсутствии коррекции прогноз, как правило, неблагоприятный и связан с высоким риском перинатальных потерь (70–90%) [16].

Особую актуальность приобретает поиск диагностических критериев, позволяющих прогнозировать формирование ФФТС на доклиническом этапе. На базе Уральского НИИ ОММ проводится научное исследование, которое направлено на изучение роли про- и антиангиогенных факторов роста и полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушением ангиогенеза при патологиях монохориальной многоплодной беременности. Изменения ангиогенного статуса беременной на определенных этапах формирования плаценты могут быть одним из механизмов, связывающих аномальную плацентацию с развитием ФФТС. Фундаментальные исследования патогенеза ФФТС позволят в дальнейшем перейти на качественно новый уровень в области коррекции синдрома трансфузии и селективной задержки роста плода при монохориальном многоплодии.

СЕЛЕКТИВНЫЙ ФЕТОЦИД

Селективный фетоцид используют при дискордантных аномалиях, в частности при монохориальном многоплодии, когда один из плодов представляет угрозу для другого

Рис. 3. Стент в почке плода



Рис. 4. Общий вид стента для шунтирующих операций при пороках развития мочевыделительной системы плода, разработанный сотрудниками Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества



Рис. 5. Лазерная коагуляция плацентарных анастомозов



или создает риск прерывания беременности. В этих случаях редукция одного плода улучшает шансы другого и предотвращает прерывание беременности.

Окклюзия сосудов пуповины является одной из методик фетоцида и впервые начала применяться в пренатальной медицине с 1970–80 гг. прошлого столетия при осложненном течении беременности монохориальной двойней.

Окклюзия сосудов пуповины одного из плодов обеспечивает полное прекращение транзитного кровотока и предотвращает острую кровопотерю у второго плода. Это служит профилактикой гибели или грубых неврологических нарушений у оставшегося живым плода. В период с 2010 по 2014 г. был сформирован единый информационный массив, содержащий сведения о материнском акушерско-гинекологическом и соматическом анамнезе, особенностях течения настоящей беременности, способах родоразрешения, течении послеродового периода, перинатальных исходах монохориальных двоен. Из базы данных выделена группа из 40 пациенток, у которых была проведена лазерная коагуляция сосудов пуповины под контролем УЗИ [15–17].

На сегодняшний день мы испытываем большие трудности при обсуждении пациенток, которым необходима операция фетоцида, т. к. в российском законодательстве не прописаны показания к назначению данной манипуляции. Нет протоколов и порядка ее проведения, четко не обозначены пороки развития плода, при которых в любые сроки беременности возможно использование фетоцида [15–17].

ВНУТРИУТРОБНОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ

Внутриутробное внутрисосудистое переливание крови производится для внутриутробной коррекции анемии, в большинстве случаев вызванной резус-конфликтной беременностью. Впервые лечение гемолитической болезни плода осуществили в 1977 г., когда Р. Л. Соорберг провел первую интраперитонеальную трансфузию под контролем УЗИ, а в 1981 г. С. Н. Родек — первую внутрисосудистую трансфузию [18].

В настоящее время в России технологией внутриутробных гемотрансфузий владеют специалисты восьми перинатальных центров [19]. При наличии ультразвуковых признаков анемии у плода используют диагностический кордоцентез. При уровнях гематокрита меньше 30% и гемоглобина меньше 90 г/л плоду показана внутриутробная гемотрансфузия.

Внутриутробная внутрисосудистая гемотрансфузия является единственным эффективным методом лечения гемолитической болезни плода. В Уральском НИИ ОММ начиная с 2009 г. проведены 385 таких гемотрансфузий у 161 женщины в сроках беременности от 19 до 33–34 недель. Средний срок родоразрешения — 33,3 недели. Эффективность лечения составила 97,3%. Дети растут и развиваются нормально.

ОПЕРАЦИИ ПРИ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖЕ ПЛОДА

М. R. Harrison и соавт. в 1998 г. впервые опубликовали свои положительные результаты фетоскопической трахеальной окклюзии у плодов человека с помощью интратрахеально заполняемого пеной раздвигающегося баллона. Данный вид операций внедрен в нашей клинике [20–22]. На сегодняшний день проведены 6 операций баллонной окклюзии трахеи в сроке беременности 26–27 недель (рис. 6).

В 3 наблюдениях беременность удалось пролонгировать до 36–38 недель. Новорожденным проведена оперативная коррекция порока, дети выжили, растут и развиваются

по возрасту. У троих пациенток в сроке 31–32 недели произошло преждевременное излитие вод, все они были родоразрешены путем кесарева сечения. Новорожденные погибли на вторые сутки жизни от дыхательной недостаточности. Таким образом, эффективность баллонной окклюзии трахеи составила 50%. В институте разработана система баллонной оценки степени летальной гипоплазии легких у плода на основании данных УЗИ и МРТ для формирования показаний к внутриутробным вмешательствам.

ОПЕРАЦИИ ПРИ НЕИММУННОЙ ВОДЯНКЕ ПЛОДА

Пренатальная диагностика НИВП в настоящее время затруднений не вызывает. Основная проблема заключается в установлении причины ее развития, выборе метода лечения. Это зачастую возможно лишь в больших перинатальных центрах с хорошей лабораторной базой. Не всегда диагноз НИВП фатален.

Спектр нарушений, которые являются причиной НИВП, достаточно велик, и примерно у 30–60% причины остаются неизвестными. В Уральском НИИ ОММ за период 2012–2015 гг. проведено лечение 10 пациенткам, у плодов которых диагностировали НИВП и ультразвуковые признаки анемии (рис. 7): пиковая скорость в средне-мозговой артерии более 1,5 МоМ [23], кардио-фemorальный индекс более 0,59.

Все пациентки в первой половине II триместра беременности, в 15–17 недель, перенесли ОРВИ с клиническими признаками и подъемом температуры до субфебрильных цифр. Данные УЗИ, результаты лабораторных тестов

Рис. 6. Внутриутробная трахеоскопия. GOOLDBAL — отделяемый баллон в трахее плода



Рис. 7. Неиммунная водянка плода в 22 недели беременности, выраженный подкожный отек у плода



при кордоцентезах и время развития симптомов НИВП схожи. Стоит отметить, что всем плодам был проведен кордоцентез с целью исключения хромосомной патологии.

У плодов была подтверждена вирусная этиология анемии — выявлены IgM к *parvovirus B19* [24]. Поэтому беременной, перенесшей ОРВИ, необходимо регулярно (1 раз в 2 недели) проводить УЗИ, чтобы не пропустить анемию и развитие отека плода, при которых следует решить вопрос о ранней внутриутробной внутрисосудистой гемотрансфузии и, по возможности, лабораторными методами типировать возбудителя.

Во всех 10 наблюдениях в результате пренатального лечения НИВП анемия плода была скомпенсирована внутриутробными внутрисосудистыми переливаниями эритроцитарной массы и альбумина. Уровень гематокрита у плодов до внутриутробного переливания крови колебался от 5% до 12%. При дальнейшем динамическом УЗИ проявления НИВП полностью исчезли.

Роды, послеродовое наблюдение женщин и обследование новорожденных происходили в Уральском НИИ ОММ. Гестационный возраст наблюдаемых детей составил 38–39 недель. Все роды были оперативными, плановое кесарево сечение производили по совокупным показаниям со стороны матери и плода. Дети растут и развиваются по возрасту.

ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ ПЛОДА

Коллектив института имеет собственный опыт дилатации закрытого овального окна плода в 30 недель беременности у пациентки П., 36 лет, которая наблюдалась в Уральском НИИ ОММ в связи с беременностью на фоне сахарного диабета 1 типа (длительность заболевания — с 20 лет). В 20 недель беременности пациентке было проведено экспертное УЗИ, и у плода установлен диагноз: фиброэластоз эндокарда левого желудочка, критический стеноз аортального клапана, дилатационная форма с уменьшенной систолической функцией, недостаточность митрального клапана и ретроградный поток крови в восходящей аорте (рис. 8). От прерывания беременности пациентка отказалась. В сроке 27–28 недель сформировалась гипоплазия левых отделов сердца (ГЛОС) с рестриктивным овальным окном. После проведения перинатального консилиума пациентке была предложена вальвулопластика овального окна.

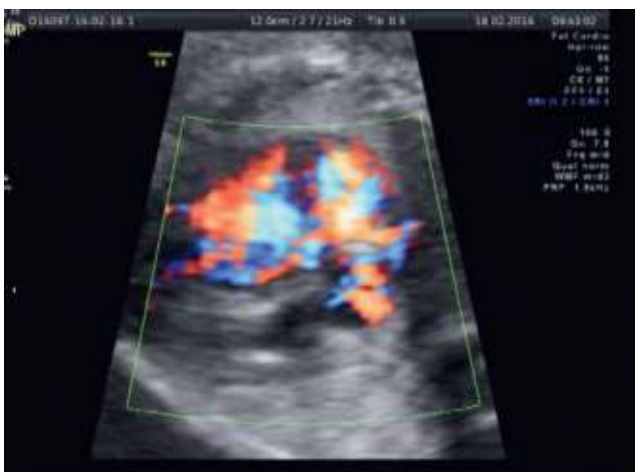
В 30 недель беременности нами совместно с сосудистым хирургом под постоянным ультразвуковым контролем проведена внутриутробная вальвулопластика овального окна. Через правое предсердие в полость левого предсердия введен проводник, затем стандартный коронарный дилатационный баллонный катетер MINI TREK 2,0 × 12 мм (Abbot Vascular, США). Баллон катетера трижды был максимально расширен, затем игла с баллонным катетером была удалена из предсердий. Во время операции особенностей в сердечной деятельности плода не было. При ЭхоКГ плода после операции зарегистрировано открытое овальное окно (рис. 9).

Пациентка П. была родоразрешена по акушерским показаниям путем операции кесарева сечения в сроке 34–35 недель. Новорожденный — мальчик, вес — 2090 г, рост — 43 см, 6/7 баллов по шкале Апгар, на самостоятельном дыхании. После консультации кардиохирурга младенцу непрерывно вводили алпростадил с целью профилактики закрытия фетальных коммуникаций [25].

Рис. 8. Пациентка П., 27–28 недель беременности: гипоплазия левых отделов сердца с рестриктивным овальным окном



Рис. 9. Открытое овальное окно



Мы предполагаем продолжить исследования в области применения баллонной вальвулопластики клапанов сердца при ГЛОС, но столкнулись с проблемой позднего направления пациенток на данную манипуляцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие российской фетальной хирургии достигло стадии, когда стало возможным не только применять уже предложенные зарубежными авторами методики, но и разрабатывать собственные. Однако нужно производить отечественные инструменты и расходные материалы. На собственном опыте мы убедились, что это возможно и необходимо.

Требуются система мониторинга всех внутриутробных вмешательств, проводимых в Российской Федерации, и оценка их эффективности, что позволит выделить центры, где внутриутробные вмешательства осуществляются с большей эффективностью [1]. Проведение отечественных мультицентровых исследований в данной области медицины поможет выработать единые подходы внутриутробной коррекции тех или иных патологических состояний плода.

ЛИТЕРАТУРА

- Смирнова А. Ю., Хамошина М. Б. Пренатальная диагностика и факторы риска рождения ребенка с врожденными аномалиями в Приморском крае. *Вестн. РУДН*. 2009; 5: 54–63. [Smirnova A. Yu., Khamoshina M. B. Prenatal'naya diagnostika i faktory riska rozhdeniya rebenka s vrozhdannymi anomaliami v Primorskom krae. *Vestn. RUDN*. 2009; 5: 54–63. (in Russian)]
- Damjanov I., Knowles B. B., Solter D. The human teratomas — experimental and clinical biology. *Springer Science & Business Media*; 2012: 47–90.
- Westerburg B., Feldstein V. A., Sandberg P. L., Loo J. B., Harrison M. R., Albanese C. T. Sonographic prognostic factors in fetuses with sacrococcygeal teratoma. *J. Pediatr. Surg.* 2000; 35(2): 322–5.
- Nguyen H. T., Herndon C. D., Cooper C., Gatti J., Kirsch A., Kokorowski P. et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J. Pediatr. Urol.* 2010; 6(3): 212–31.
- Медведев М. В. Пренатальная эхография. Пренатальный диагноз и прогноз. М.: Реал Тайм; 2009: 272–305. [Medvedev M. V. Prenatal'naya ekhografiya. Prenatal'nyi diagnost i prognoz. M.: Real Taim; 2009: 272–305. (in Russian)]
- Wu S., Johnson M. P. Fetal lower urinary tract obstruction. *Clin. Perinatol.* 2009; 36(2): 377–90.
- Coplen D. E., Austin P. F., Yan Y., Blanco V. M., Dicke J. M. The magnitude of fetal renal pelvic dilatation can identify obstructive postnatal hydronephrosis, and direct postnatal evaluation and management. *J. Urol.* 2006; 176(2): 724–7.
- Косовцова Н. В., Башмакова Н. В., Павличенко М. В., Маркова Т. В. Новый взгляд на лечение обструктивных уропатий у плода. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015; 14(3): 33–8. [Kosovtsova N. V., Bashmakova N. V., Pavlichenko M. V., Markova T. V. Novyi vzglyad na lechenie obstruktivnykh uropatii u ploda. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2015; 14(3): 33–8. (in Russian)]
- Quintero R. A., Morales W. J., Allen M. N., Bornick P. W., Johnson P. K., Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J. Perinatol.* 1999; 19(8 pt.1): 550–5.
- Бугеренко А. Е., Щербаква Л. Н., Суханова Л. Г., Сичинава Л. Г., Панина О. Б. Методика Соломона при оперативном лечении СФФТ. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016; 15(4): 74–7. [Bugerenko A. E., Shcherbakova L. N., Sukhanova L. G., Sichinava L. G., Panina O. B. Metodika Solomona pri operativnom lechenii SFFT. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2016; 15(4): 74–7. (in Russian)]
- Chang E. M., Park M. H., Kim Y. J., Kim J. I., Ahn J. J., Chun S. H. A case of successful selective abortion using radio-frequency ablation in twin pregnancy suffering from severe twin to twin transfusion syndrome. *J. Korean Med. Sci.* 2009; 24(3): 513–6.
- Adegbite A. L., Ward S. B., Bajoria R. Perinatal outcome following amniotic septostomy in chronic TTTS is independent of placental angioarchitecture. *J. Perinatol.* 2003; 23(6): 498–503.
- Saade G., Moise K., Forman K., Fisk N., Dickinson J. E., Wilson R. D. et al. A randomized trial of septostomy versus amnioreduction in the treatment of twin oligohydramnios polyhydramnios sequence (TOPS). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187(6 suppl. 1): S53–5.
- Parilla B. V., Strasburger J. F., Socol M. L. Fetal supraventricular tachycardia complicated by hydrops fetalis: a role for direct fetal intramuscular therapy. *Am. J. Perinatol.* 1996; 13(8): 483–6.
- Косовцова Н. В., Башмакова Н. В., Маркова Т. В., Потапов Н. Н. Селективный фетотид при осложненном течении монохориальной двойни и дихориальной тройни с использованием лазерной коагуляции сосудов пуповины. *Рос. вест. акушера-гинеколога*. 2016; 16(1): 45–50. [Kosovtsova N. V., Bashmakova N. V., Markova T. V., Potapov N. N. Selektivnyi fetotsid pri oslozhnennom techenii monokhorial'noi dvoini i dikhorial'noi troini s ispol'zovaniem lazernoi koagulyatsii sosudov pupoviny. *Ros. vest. akushera-ginekologa*. 2016; 16(1): 45–50. (in Russian)]
- Косовцова Н. В., Башмакова Н. В., Ковалев В. В., Маркова Т. В., Потапов Н. Н. Опыт инвазивной коррекции фето-фетального трансфузионного синдрома. *Акушерство и гинекология*. 2013; 8: 48–54. [Kosovtsova N. V., Bashmakova N. V., Kovalev V. V., Markova T. V., Potapov N. N. Opyt invazivnoi korrektsii fetofetal'nogo transfuzionnogo sindroma. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 8: 48–54. (in Russian)]
- Башмакова Н. В., Косовцова Н. В., Маркова Т. В., Цывьян П. Б., Потапов Н. Н. Монохориальная беременность. Преодоление проблем диагностики и лечения: Монография. М.: Седьмой Легион; 2014: 35–55. [Bashmakova N. V., Kosovtsova N. V., Markova T. V., Tsyv'yan P. B., Potapov N. N. Monokhorial'naya beremennost'. Preodolenie problem diagnostiki i lecheniya: Monografiya. M.: Sed'moi Legion; 2014: 35–55. (in Russian)]
- Nicolaides K. H., Soothill P. W., Rodeck C. H., Clewell W. Rh disease: intravascular fetal blood transfusion by cordocentesis. *Fetal. Ther.* 1986; 1(4): 185–92.
- Копопляников А. Г. Современные аспекты патогенеза гемолитической болезни плода и новорожденного. *Вестн. РГМУ* 2008; 6: 38–42. [Konoplyannikov A. G. Sovremennye aspekty patogeneza gemoliticheskoi bolezni ploda i novorozhdenного. *Vestn. RGMU* 2008; 6: 38–42. (in Russian)]
- Harrison M. R., Keller R. L., Hawgood S. B., Kitterman J. A., Sandberg P. L., Farmer D. L. et al: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(20): 1916–24.
- Ruano R., Duarte S. A., Pimenta E. J., Takashi E., da Silva M. M., Tannuri U. et al. Comparison between fetal endoscopic tracheal occlusion using a 1.0-mm fetoscope and prenatal expectant management in severe congenital diaphragmatic hernia. *Fetal. Diagn. Ther.* 2011; 29(1): 64–70.
- Deprest J. A., Hyett J. A., Flake A. W., Nicolaides K., Gratacos E. Current controversies in prenatal diagnosis 4: should fetal surgery be done in all cases of severe diaphragmatic hernia? *Prenat. Diagn.* 2009; 29(1): 15–19.
- Mari G., Moise K. J. Jr., Deter R. L., Carpenter R. J. Jr., Wasserstrom N. Fetal heart rate influence on the pulsatility index in the middle cerebral artery. *J. Clin. Ultrasound.* 1991; 19(3): 149–53.
- Dreux S., Salomon L. J., Rosenblatt J., Favre R., Houfflin-Debarge V., Broussin B. et al. Biochemical analysis of ascites fluid as an aid to etiological diagnosis: a series of 100 cases of nonimmune fetal ascites. *Prenat. Diagn.* 2015; 35(3): 214.
- Косовцова Н. В., Башмакова Н. В., Маркова Т. В., Потапов Н. Н. Вариант внутритробоной коррекции осложнения гипопластического синдрома левых отделов сердца. *Рос. вест. акушера-гинеколога*. 2015; 14(1): 56–9. [Kosovtsova N. V., Bashmakova N. V., Markova T. V., Potapov N. N. Variant vnutritrobnoi korrektsii oslozhneniya gipoplasticheskogo sindroma levyykh otdelov serdtsa. *Ros. vest. akushera-ginekologa*. 2015; 14(1): 56–9. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Башмакова Н. В., Косовцова Н. В. Фетальная хирургия: достижения и проблемы // Доктор.Ру. 2017. 13 (142) — 14 (143). С. 31–36.

Citation format for this article:

Bashmakova N. V., Kosovtsova N. V. Fetal Surgery: Achievements and Challenges. *Doctor.Ru.* 2017; 13(142)—14(143): 31–36.



Анализ эффективности различных вариантов токолитической терапии

О. В. Троханова¹, Д. Л. Гурьев^{1, 2}, М. Д. Брянцев¹, Д. Д. Гурьева¹, Ю. О. Дылинова¹, Ф. Б. Гумукова¹

¹ Ярославский государственный медицинский университет

² Областной перинатальный центр, г. Ярославль

Цель исследования: сравнить эффективность различных вариантов токолитической терапии у женщин с преждевременными родами в отношении пролонгирования беременности и улучшения неонатальных исходов, в том числе при проведении транспортного токолиза.

Дизайн: ретроспективный анализ.

Материалы и методы. Была проанализирована 621 история преждевременных родов в 2015 г. в ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр». В исследование в итоге вошли 63 женщины с преждевременными родами, которым проводили токолитическую терапию гексопреналином (n = 16), атосибаном (n = 12), нифедипином (n = 20), индометацином (n = 15); 21 (33,3%) беременная была транспортирована в стационар 3-го уровня на фоне токолитической терапии. Эффективность токолитической терапии оценивали по сроку пролонгирования беременности, состоянию новорожденного, а также по тому, был завершён или нет курс профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС).

Результаты. У женщин, получавших индометацин и нифедипин, длина шейки матки была больше, и в этих группах количество родов в доношенном сроке было больше, чем у пациенток, получавших другие препараты (p < 0,05).

У всех женщин проводили профилактику РДС плода. Курс профилактики был полностью завершён у всех пациенток только в группе индометацина (p < 0,05 при сравнении с остальными группами).

При анализе транспортного токолиза обнаружилось, что только у 3 (14,3%) пациенток не был полностью завершён курс профилактики РДС. Эти случаи признаны неэффективными. Из трех случаев неэффективного токолиза в двух он был проведён нифедипином и в одном — гексопреналином. Таким образом, частота неэффективности транспортного токолиза нифедипином составила 22,2% (2 из 9), гексопреналином — 33,3% (1 из 3), а транспортный токолиз у беременных с применением атосибана и индометацина был на 100% эффективным.

Средняя масса тела новорожденных в группе индометацина была достоверно выше, чем в других группах. Несмотря на то что новорожденных с экстремально низкой массой тела было значимо больше в группе атосибана (p < 0,05) и в большем проценте случаев курс профилактики дексаметазоном не был полностью завершён именно в этой группе, РДС чаще встречался в 1-й группе (токолиз гексопреналином) (p < 0,05), в ней чаще рождались дети с низкой массой тела и в большем проценте случаев был завершён полный курс профилактики РДС.

В группе гексопреналина асфиксия легкой степени на 1-й минуте наблюдалась существенно чаще (p < 0,01), чем в других группах, также достоверно больше было новорожденных с оценкой по шкале Апгар < 8 баллов и меньше детей с оценкой ≥ 8 баллов на 5-й минуте (p < 0,05 в обоих случаях).

При анализе маршрутизации детей, рожденных после проведения токолитической терапии, выявлено, что достоверные различия есть между всеми группами и по переводу детей в отделение патологии новорожденных, и по выписке домой (p < 0,05). Наибольшее количество новорожденных переведены в отделение патологии в группе гексопреналина. Зафиксированы 2 случая перинатальной смертности в группе атосибана.

Заключение. Нельзя сделать однозначный вывод о том, что какой-либо вариант токолитической терапии обладает преимуществами как в отношении неонатальных исходов, так и в отношении пролонгирования беременности. Необходимо учитывать безопасность препарата. При транспортировке на расстояние более 100 км предпочтение следует отдавать атосибану.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолитическая терапия, гексопреналин, атосибан, нифедипин, индометацин.

Analysis of the Effectiveness of Various Tocolytic Therapy Regimens

O. V. Trokhanova¹, D. L. Guriev^{1, 2}, M. D. Bryantsev¹, D. D. Gurieva¹, Yu. O. Dylina¹, F. B. Gumukova¹

¹ Yaroslavl State Medical University

² Regional Perinatal Center, Yaroslavl

Study Objective: To compare the effectiveness of various tocolytic therapy regimens for prolonging pregnancy and improving neonatal outcomes in women with preterm labor, including those receiving tocolytic agents during transportation.

Study Design: This was a retrospective analysis.

Materials and Methods: The study analyzed 621 cases of preterm labor that occurred in 2015 at the Regional Perinatal Center, a government-funded healthcare institution in Yaroslavl Region. It included data from 63 women with preterm labor who received hexoprenaline (n = 16), atosiban (n = 12), nifedipine (n = 20), or indomethacin (n = 15) as tocolytic agents. In 21 cases, the pregnant women had received tocolytic agents during transportation to a level 3 hospital. The effectiveness of tocolytic therapy was assessed by length of prolongation of pregnancy, condition of the newborns, and whether or not preventive treatment for respiratory distress syndrome (RDS) was completed.

Study Results: Women receiving indomethacin and nifedipine had longer cervical length, and the number of full-term deliveries in these groups was significantly higher than in other groups (p < 0.05).

Preventive treatment for fetal RDS was given in all cases. This treatment was completed in all patients only in the indomethacin group (p < 0.05 in comparison to the other groups).

Брянцев Михаил Дмитриевич — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: bryantsev@mail.ru

Гумукова Фатима Беслановна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: fatoka@mail.ru

(Окончание на с. 38.)



Analysis of tocolytic therapy given during transportation showed that preventive treatment for RDS had not been completed in only three patients (14.3%). Tocolytic therapy was considered ineffective in these cases. Two of the three women for whom tocolytic therapy was ineffective had received nifedipine, and one had received hexoprenaline. Thus, the rate of failure of tocolytic therapy given during transportation was 22.2% (two out of nine cases) with nifedipine, while it was 33.3% (one out of three cases) using hexoprenaline. Tocolytic therapy with atosiban and indomethacin given during transportation was considered effective.

Birth weight was significantly higher in the indomethacin group, than in other groups. The number of newborns with extremely low birth weight was significantly greater in the atosiban group ($p < 0.05$), and the rate of incomplete preventive treatment with dexamethasone was also higher in this group. RDS was, however, seen more often in Group 1 (hexoprenaline group) ($p < 0.05$). In addition, more low-birth-weight babies were born in the hexoprenaline group, in which, as well, preventive treatment for RDS was completed in a higher percentage of cases. The rate of mild asphyxia during the first minute was significantly higher ($p < 0.01$) in the hexoprenaline group, which also had a significantly greater number of newborns with a 5-minute Apgar score of < 8 than other groups, and significantly fewer newborns with a 5-minute Apgar score of ≥ 8 ($p < 0.05$ for both comparisons).

Analysis of the routing of infants born to mothers who had received tocolytic agents showed significant differences among all the groups in the number of infants referred to a neonatal pathology unit and the number of babies discharged home ($p < 0.05$). The number of infants referred to a neonatal pathology unit was highest in the hexoprenaline group. Two cases of perinatal death were reported in the atosiban group.

Conclusion: None of the tocolytic agents studied can be considered superior in terms of neonatal outcomes or prolongation of pregnancy. The agent's safety should be taken into consideration. If a patient is to be transported over distances longer than 100 km, atosiban should be the agent of choice.

Keywords: preterm labor, tocolytic therapy, hexoprenaline, atosiban, nifedipine, indomethacin.

Охрана здоровья матери и ребенка — одна из основных задач медицины, поскольку имеет большое значение для сохранения здоровья будущих поколений. Серьезной проблемой в этой области являются преждевременные роды, т. к. именно они определяют базовый уровень перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности [1, 2]. На долю детей, родившихся раньше срока, приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смерти, 50% неврологических заболеваний, в том числе детского церебрального паралича, нарушений зрения и слуха, тяжелых хронических заболеваний легких [3]. В связи с переходом нашей страны с 2012 г. на новые критерии регистрации живорождения [4] частота преждевременных родов и связанных с ними осложнений выросла.

С целью повышения вероятности благоприятного исхода для ребенка, родившегося раньше срока, женщинам с клиническими признаками преждевременных родов в сроке гестации 24–34 недели проводится токолитическая терапия, которая способна пролонгировать беременность, что позволяет осуществить перевод пациентки в акушерский стационар 3-го уровня, а также профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденного путем введения матери кортикоидов [2, 5, 6].

По данным канадских неонатологов [7], рождение недоношенного ребенка в стационаре 1-го и 2-го уровня и его последующая транспортировка в стационар 3-го уровня в 1,7 раза повышают риск неонатальной смерти, в 2,2 раза — тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний и РДС — в 4,8 раза в сравнении с недоношенными, родившимися в стационаре 3-го уровня. В связи с этим крайне важно маршрутизировать беременную с угрожающими преждевременными родами в стационар 3-го уровня.

В Ярославской области транспортный токолиз применяют с 2013 г. в соответствии с Приказом Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области № 3288

от 31.12.2013 г. «О реализации порядка оказания акушерско-гинекологической помощи в учреждениях здравоохранения Ярославской области», в котором прописан и порядок проведения транспортного токолиза.

В настоящее время в России в качестве препаратов, применяемых для острого токолиза, зарегистрированы β -адреномиметики (гексопренилин) и блокаторы окситоциновых рецепторов (атосибан). Согласно Приказу Минздрава РФ № 572н от 12.11.2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (далее — Приказ 572н), а также федеральному клиническому протоколу «Преждевременные роды» от 12.12.2013 г. (далее — протокол «Преждевременные роды»), для токолиза применяют блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) и ингибиторы циклооксигеназы (индометацин), которые не зарегистрированы в России как токолитики и поэтому могут использоваться только по жизненным показаниям по решению консилиума и с письменного информированного согласия пациентки.

С 1990-х гг. наиболее распространенным препаратом, применявшимся для токолиза, была сернокислая магнезия. Однако, как показали систематический Кокрейновский обзор и оценка 19 рандомизированных клинических исследований, «токолиз сульфатом магния не сокращает частоту преждевременных родов в течение последующих 2–7 дней, а также не ассоциируется с улучшением показателей заболеваемости или смертности новорожденных» [8].

Имеется много публикаций, посвященных сравнительному анализу эффекта препаратов для токолитической терапии [9–14]. При этом на сегодняшний день нет однозначных и четких выводов о преимуществах одного варианта токолитической терапии перед другими в отношении пролонгирования беременности и улучшения неонатальных исходов [2, 15]. Кроме того, несмотря на существование множества

Гурьев Дмитрий Львович — доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; главный врач ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр»; к. м. н., доцент. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: d_guriev@mail.ru

Гурьева Дарья Дмитриевна — студентка 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: d_guriev@mail.ru

Дылинова Юлия Олеговна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: juldylinova@gmail.com

Трохнова Ольга Валентиновна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: Trokhanova@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 37.)

современных средств токолиза, частота преждевременных родов не уменьшается [1, 5, 16]. В связи с этим мы решили провести исследование, **цель** которого — сравнить эффективность различных вариантов токолитической терапии у женщин с преждевременными родами в отношении пролонгирования беременности и улучшения неонатальных исходов, в том числе при проведении транспортного токолиза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 621 преждевременных родов в ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр» (далее — ОПЦ) за 2015 г. (12,5% от общего количества родов в ОПЦ — 4952). Из 621 в 120 (19,3%) случаях токолиз начинали за пределами ОПЦ — на 1-м или 2-м уровне, и беременные были транспортированы в стационар 3-го уровня на фоне токолитической терапии. Всего в Ярославской области в 2015 г. частота преждевременных родов составила 6,6% (1027).

В итоге в исследование вошли 63 женщины, 21 (33,3%) из которых была транспортирована в ОПЦ на фоне токолитической терапии.

Критерии включения:

- удовлетворительное состояние матери и плода;
- срок гестации от 24 недель до 33 недель и 6 дней в соответствии с протоколом «Преждевременные роды»;
- диагноз угрожающих и начинающихся преждевременных родов по определению маточной активности (не менее 4 схваток продолжительностью 30 секунд и более за 30 минут наблюдения), длине шейки матки по данным трансвагинального УЗИ 2,5 см и менее, динамическому изменению со стороны шейки матки (укорочение, размягчение, сглаживание) или раскрытию маточного зева не более 3 см;
- интактный плодный пузырь;
- проведение токолитической терапии согласно протоколу «Преждевременные роды» и федеральному клиническому протоколу «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах» от 21.09.2015 г.;
- наличие информированного согласия беременной при применении нифедипина и индометацина.

В исследование не включали:

- беременных с начавшимися преждевременными родами (раскрытие маточного зева 3 см и более);
- пациенток с преждевременными родами, у которых токолитическая терапия не проводилась из-за имеющихся противопоказаний (дистресса плода, хориоамнионита, преждевременной отслойки плаценты, состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжелая экстрагенитальная патология матери), пороков развития плода, несовместимых с жизнью; антенатальной гибели плода);
- женщин с многоплодной беременностью.

С учетом проводимой токолитической терапии были сформированы четыре клинические группы:

- 1-я группа: 16 женщин, препаратом выбора для токолиза у которых стал гексопреналин, 3 из них были доставлены в ОПЦ из стационаров 1-го и 2-го уровня;
- 2-я группа: 12 беременных, у которых для токолиза использовали атосибан, 2 из них были транспортированы из стационара 2-го уровня;
- 3-я группа: 20 пациенток, получавших нифедипин, у 9 из них токолиз начат в стационарах 1-го и 2-го уровня;

- 4-я группа: 15 женщин, для токолиза у которых был выбран индометацин, у 7 из них токолиз начат в стационарах 1-го и 2-го уровня (с письменного согласия беременной и после согласования с врачебной комиссией препарат применяли до срока 34 недели с последующей доплерометрией кровотока в боталловом протоке плода в течение 1 недели).

При начале токолиза за пределами ОПЦ он был продолжен тем же препаратом.

Обследование беременных при преждевременных родах проводили в соответствии с Приказом № 572н. Обследование новорожденных включало измерение антропометрических данных, оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, оценку кислотно-основного состояния пуповинной крови, определение объема проводимых реанимационных мероприятий в соответствии с Письмом Минздрава РФ от 21.04.2010 г. № 15-4/10/2-3204 «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям».

Профилактику РДС плода производили по схеме: три дозы дексаметазона в/м по 8 мг через 8 часов.

Эффективность токолитической терапии оценивали по сроку пролонгирования беременности, состоянию новорожденного, а также по тому, был завершён или нет курс профилактики РДС.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ Statistica 10. Вычисляли среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение (SD) для количественных данных при нормальном распределении. Для оценки достоверности различий абсолютных и относительных показателей между группами применяли непараметрический тест Манна — Уитни (U-тест). Корреляционный анализ проводили при помощи непараметрического метода Спирмена (R). При корреляционном анализе связь оценивали как сильную при абсолютном значении коэффициента корреляции $r \geq 0,7$, как имеющую среднюю силу — при $r = 0,3-0,69$ и как слабую при $r \leq 0,29$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование в соответствии с критериями были включены 63 женщины в возрасте от 19 до 44 лет.

Из общего количества родов 87,3% были в головном предлежании, 11,1% — в тазовом предлежании (1,6% — ножное, 6,3% — чисто ягодичное, 3,2% — смешанно ягодичное), 1,6% — в поперечном положении.

Проведенный клинико-анамнестический анализ показал, что группы были сопоставимы по возрасту и паритету. Средний возраст участниц 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп — $28,6 \pm 6,1$, $28,5 \pm 5,0$, $30,7 \pm 4,8$ и $31,5 \pm 4,3$ года соответственно, средний возраст менархе — $13,4 \pm 1,1$, $13,3 \pm 1,1$, $13,3 \pm 1,6$ и $13,3 \pm 1,0$ года соответственно.

Сводные данные о соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезах в клинических группах представлены в *таблице 1*.

Клинические группы достоверно не различались по наличию многих осложнений течения беременности. Однако следует отметить значимое превалирование бактериурии, вагинитов и угрозы выкидыша в группе гексопреналина (*табл. 2*).

Данные об условиях начала проведения токолитической терапии и ее эффективности приведены в *таблице 3*.

Сроки гестации, на которых проводили токолитическую терапию, значимо не различались в группах исследования.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных женщин, n (%)

Анамнез	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 20)	4-я группа (n = 15)
<i>Соматический анамнез</i>				
Заболевания желудочно-кишечного тракта	0	5 (41,7)*	2 (10,0)	0
Заболевания мочевыделительной системы	1 (6,25)	3 (25,0)**	1 (5,0)	4 (26,7)**
Миопия	4 (25,00)	2 (16,7)*	5 (25,0)	5 (33,3)
<i>Акушерско-гинекологический анамнез</i>				
Нарушения менструального цикла	2 (12,50)	2 (16,7)	4 (20,0)*	2 (13,3)
Преждевременные роды	1 (6,25)	2 (16,7)	1 (5,0)	3 (20,0)
Кесарево сечение	1 (6,25)	0	3 (15,0)*	0
Артифициальные аборты	8 (50,00)	5 (41,7)	5 (25,0)*	6 (40,0)
Самопроизвольные аборты	4 (25,00)	2 (16,7)	3 (15,0)	1 (6,7)*
Первородящие	7 (43,75)	6 (50,0)	11 (55,0)	6 (40,0)
Повторнородящие	9 (56,25)	6 (50,0)	9 (45,0)*	9 (60,0)
Экстракорпоральное оплодотворение	1 (6,25)	1 (8,3)	1 (5,0)	0
Миома матки	1 (6,25)	0	2 (10,0)	0
Воспалительные заболевания органов малого таза	1 (6,25)*	2 (16,7)	3 (15,0)	0
Операции на придатках	0	1 (8,3)*	3 (15,0)*	3 (20,0)*

Примечание. Отличия статистически значимы ($p < 0,05$): (*) — от всех остальных групп, (**) — от 1-й и 3-й групп.

Таблица 2

Особенности течения данной беременности, n (%)

Течение беременности	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 20)	4-я группа (n = 15)
Рвота беременных	1 (6,25)	1 (8,3)	0	1 (6,7)
Анемия	6 (37,50)	5 (41,7)	9 (45,0)	8 (53,4)
Гестационный сахарный диабет	0	0	2 (10,0)	2 (13,3)
Угроза выкидыша	2 (12,50)*	0	1 (5,0)	1 (6,7)
Бактериурия	3 (18,75)*	1 (8,3)	1 (5,0)	0
Вагинит	2 (12,50)*	1 (8,3)	1 (5,0)	1 (6,7)
Задержка роста плода	1 (6,25)	0	2 (10,0)	0
Нарушение фетоплацентарного кровотока	1 (6,25)	0	2 (10,0)	0

* Отличие от всех остальных групп статистически значимо ($p < 0,05$).

Таблица 3

Условия начала проведения и эффективность токолитической терапии

Параметры	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 20)	4-я группа (n = 15)
Срок гестации на момент токолиза, нед.	29,9 ± 2,7	28 ± 3,3	30,3 ± 2,9	28 ± 3,0
Средняя длина шейки матки на момент начала токолиза, мм	13,0 ± 7,0	11,0 ± 8,0	16,0 ± 8,0*	19,0 ± 7,0*
Пролонгирование беременности, дни	7,3 (1–61)	10,5 (2–56)	19,0 (1–80)	40,0 (1–86)
Родоразрешение в доношенном сроке, n (%)	0	1 (8,3)	5 (25,0)*	8 (53,4)*
Завершенный курс профилактики респираторного дистресс-синдрома, n (%)	14 (87,50)	9 (75,0)	17 (85,0)	15 (100,0)**
Несвоевременное излитие околоплодных вод, n (%)	8 (50,00)	4 (33,3)	8 (40,0)	8 (53,4)
Дистресс плода, n (%)	0	2 (16,7)***	3 (15,0)***	0
Роды через естественные родовые пути, n (%)	15 (93,75)	10 (83,3)	16 (80,0)	11 (73,3)**
Кесарево сечение, n (%)	1 (6,25)	2 (16,7)	4 (20,0)	4 (26,7)
Продолжительность родов	3 ч 3 мин ± 1 ч 17 мин	3 ч 38 мин ± 1 ч 18 мин	4 ч 46 мин ± 9 мин*	3 ч 34 мин ± 1 ч 38 мин

Примечание. Отличия статистически значимы ($p < 0,05$): (*) — от 1-й и 2-й групп, (**) — от всех остальных групп, (***) — от 1-й и 4-й групп.

Длина шейки матки, оцениваемая при УЗИ, в 1-й и 2-й группах оказалась достоверно меньше, чем в 3-й и 4-й ($p < 0,05$). Выявлена прямая корреляционная связь между исходной длиной шейки матки и длительностью пролонгирования беременности в 3-й и 4-й группах ($r = 0,4$ для обеих групп). У женщин, получавших индометацин и нифедипин, длина шейки матки была больше, и в этих группах количество родов в доношенном сроке было больше, чем у пациенток, получавших другие препараты ($p < 0,05$).

У всех женщин проводили профилактику РДС плода. Курс профилактики был полностью завершен у всех пациенток только в группе индометацина ($p < 0,05$ при сравнении с остальными группами).

Самым распространенным осложнением в родах стало несвоевременное излитие околоплодных вод. Статистически значимых различий в частоте возникновения данного осложнения в исследуемых группах не было ($p > 0,05$). Дистресс плода диагностирован только в группах атосибана и нифедипина, частота его в этих двух группах статистически значимо не различалась ($p > 0,05$). Возможной причиной дистресса плода во всех случаях было тугое обвитие пуповины вокруг шеи.

Во всех группах значимо преобладало родоразрешение через естественные родовые пути. Кесаревым сечением завершились роды у 6,25% женщин в 1-й (показание — поперечное положение плода), у 16,7% во 2-й группе (показание — дистресс плода), у 20,0% в 3-й (показания: 15,0% — дистресс плода, 5,0% — задний асинклитизм), у 26,7% в 4-й группе (показания — несостоятельный рубец на матке, предлежание петель пуповины, неиммунная водянка плода, предлежание плаценты).

Следует отметить, что выраженных побочных эффектов при использовании препаратов не было.

При анализе транспортного токолиза, который был проведен 33,3% беременных, обнаружилось, что только у 3 (14,3%) пациенток не был полностью завершен курс профилактики РДС дексаметазоном. Эти случаи токолиза признаны неэффективными. Средний срок беременности при неэффективности токолиза составил $30,3 \pm 2,1$ (28–32) недели. Из трех случаев неэффективного токолиза в двух он был проведен нифедипином и в одном — гексопреналином. Таким образом, частота неэффективности транспортного токолиза нифедипином составила 22,2% (2 из 9), гексопреналином — 33,3% (1 из 3), а транспортный токолиз у беременных с применением атосибана и индометацина был признан эффективным.

При анализе причин неэффективности транспортного токолиза прежде всего следует обратить внимание на акушерскую ситуацию (длину шейки матки или степень раскрытия маточного зева) на момент его начала и на длительность транспортировки. Из трех случаев незавершенной профилактики РДС в двух на момент начала токолиза маточный зев был раскрыт на 2 см, в одном имела место «зрелая» шейка матки. Во всех трех случаях длительность транспортировки составляла более 2 часов (на расстояние от 100 км до 230 км). При этом при эффективном применении атосибана для транспортировки средняя длительность перевода пациенток в сроки 30 и 32 недели с началом родовой деятельности в ОПЦ составила 2,5 ч, а расстояние — 130 км.

Данные о состоянии новорожденных после проведения токолитической терапии представлены в *таблице 4*.

При анализе клинической характеристики новорожденных четко прослеживается статистически значимо меньшая

частота встречаемости преждевременных родов младенцев женского пола ($p < 0,05$).

Средняя масса тела новорожденных в группе индометацина была достоверно выше, чем в других группах, что объясняется изначально более длинной шейкой матки перед началом токолиза, бóльшим сроком пролонгирования беременности и соответственно бóльшим процентом родов в доношенном сроке в 4-й группе (прямая корреляционная связь: $r = 0,44$). Несмотря на то что новорожденных с экстремально низкой массой тела было значимо больше в группе атосибана ($p < 0,05$) и в большем проценте случаев курс профилактики дексаметазоном не был полностью завершен именно в этой группе, РДС чаще встречался в 1-й группе (токолиз гексопреналином) ($p < 0,05$), в ней чаще рождались дети с низкой массой тела и в большем проценте случаев был завершен полный курс профилактики РДС.

В группе гексопреналина асфиксия легкой степени на 1-й минуте наблюдалась существенно чаще ($p < 0,01$), чем в других группах, также достоверно больше было новорожденных с оценкой по шкале Апгар < 8 баллов и меньше детей с оценкой ≥ 8 баллов на 5-й минуте ($p < 0,05$ в обоих случаях).

По частоте развития средней и тяжелой асфиксии значимые различия между группами не выявлены. С учетом этих данных закономерным кажется и более высокая частота доказанного ацидоза у детей 1-й группы (рН крови $< 7,2$) ($p < 0,05$) и более частое проведение СРАР-терапии по сравнению с другими клиническими группами (прямая корреляционная связь: $r = 0,32$, $p < 0,05$).

При анализе маршрутизации детей, рожденных после проведения токолитической терапии, выявлено, что достоверные различия есть между всеми группами и по переводу детей в отделение патологии новорожденных, и по выписке домой ($p < 0,05$). Наибольшее количество новорожденных переведены в отделение патологии в группе гексопреналина. Зафиксированы 2 случая перинатальной смертности в группе атосибана (причина смерти — тяжелая внутриутробная инфекция у детей с очень низкой массой тела при рождении).

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение заболеваемости и смертности новорожденных остается важной медицинской и социальной проблемой, особенно при преждевременных родах. Спрогнозировать и предотвратить преждевременные роды в большинстве случаев не представляется возможным. Важно лишь выиграть время для транспортировки беременной и завершения курса профилактики РДС. Токолиз — единственный способ пролонгирования беременности и уменьшения числа неблагоприятных перинатальных исходов. Несмотря на широкий спектр токолитических препаратов, встает закономерный вопрос о выборе наиболее эффективного из них. К сожалению, на сегодняшний день, как показывает опыт российских и зарубежных коллег, широко представленный в современных публикациях, идеального препарата для этой цели не существует. По мнению V. Smith и соавт., все применяемые токолитики по своему эффекту превосходят плацебо, но при сравнении друг с другом никто из них не выигрывает [17].

Одним из показаний для токолитической терапии является транспортировка беременной в стационар 3-го уровня. В Ярославской области в течение 3 лет (2013–2015) с применением токолитиков была транспортирована

Оценка состояния новорожденных

Параметры	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 12)	3-я группа (n = 20)	4-я группа (n = 15)
Пол, n (%):				
• мужской	9 (56,25)	8 (66,7)	11 (55,0)	10 (66,7)
• женский	7 (43,75)	4 (33,3)	9 (45,0)	5 (33,3)
Средняя масса тела, г	1837,0 ± 463,0	1595,0 ± 892,0	2250,0 ± 966,0	2443,0 ± 1124,0*
Экстремально низкая масса тела (менее 1000 г), n (%)	1 (6,25)	5 (41,7)*	3 (15,0)	2 (13,3)
Очень низкая масса тела (1000–1500 г), n (%)	2 (12,50)	2 (16,7)	3 (15,0)	2 (13,3)
Низкая масса тела (1501–2499 г), n (%)	12 (75,00)**	3 (25,0)	8 (40,0)**	3 (20,0)
Средний рост, см	42,0 ± 4,0	40,0 ± 8,0	44,0 ± 8,0	45,0 ± 8,0
Диагностированный респираторный дистресс-синдром, n (%)	12 (75,00)*	8 (66,7)	10 (50,0)	5 (33,3)
Апгар на 1й минуте, баллы:				
• 0	0	1 (8,3)	0	0
• 1–3	0	2 (16,7)	2 (10,0)	2 (13,3)
• 4–5	3 (18,75)	1 (8,3)	2 (10,0)	3 (20,0)
• 6–7	9 (56,25)	5 (41,7)	7 (35,0)	2 (13,3)*
• ≥ 8	4 (25,00)	3 (25,0)	9 (45,0)	8 (53,4)
Апгар на 5-й минуте, баллы:				
• < 8	9 (56,25)*	5 (41,7)	7 (35,0)	5 (33,3)
• ≥ 8	7 (43,75)*	7 (58,3)	13 (65,0)	10 (66,7)
Ранняя неонатальная смертность, n (%)	0	2 (16,7)	0	0
CPAP-терапия, n (%)	12 (75,00)*	6 (50,0)	10 (50,0)	6 (40,0)
Аппаратная искусственная вентиляция легких, n (%)	4 (25,00)	3 (25,0)	2 (10,0)	3 (20,0)
pH крови < 7,2, n (%)	8 (50,00)*	3 (25,0)	4 (20,0)	4 (26,7)
Маршрутизация новорожденных n (%):				
• выписаны домой	2 (12,50)*	3 (25,0)*	9 (45,0)*	9 (60,0)*
• переведены в отделение патологии новорожденных	14 (87,50)*	7 (58,3)*	11 (55,0)*	6 (40,0)*
• перинатальная смертность	0	2 (16,7)*	0	0

Примечание. Отличия статистически значимы ($p < 0,05$): (*) — от всех остальных групп, (**) — от 2-й и 4-й групп.

431 беременная, что позволило снизить в 2 раза частоту преждевременных родов на сроке до 33 недель в стационарах 2-й группы и исключить их в стационарах 1-й группы, обеспечив рождение 90% недоношенных до 33 недель в ОПЦ. Правильная маршрутизация помогла снизить частоту внутрижелудочковых кровоизлияний в структуре причин неонатальной смертности с 38,5% в 2013 г. до 7,1% в 2015 г. и саму перинатальную смертность недоношенных с 109,9‰ в 2013 г. до 89,6‰ в 2015 г.

Как показало наше исследование, при выборе препарата для токолиза при транспортировке беременной с преждевременными родами важную роль играют акушерская ситуация (длина шейки матки или степень раскрытия маточного зева) и удаленность стационара 3-го уровня. В связи с этим при переводе беременной с угрожающими преждевременными родами из акушерского стационара, находящегося на расстоянии более 100 км от ОПЦ, целесообразно использовать максимально эффективный препарат. В нашем исследовании при транспортировке им оказался атосибан. Мы не отметили какой-либо разницы в частоте побочных эффектов у беременных при применении всех исследуемых препаратов, тогда как по литера-

турным данным наилучший профиль безопасности также продемонстрировал атосибан [18].

Другой важной составляющей транспортного токолиза является приемлемость введения препарата при движении по дорогам недостаточного качества. По этой причине именно нифедипин и индометацин могут быть использованы для проведения транспортного токолиза, особенно у беременных с сохраненной шейкой матки, поскольку они применяются в таблетированных формах. Однако из-за побочных эффектов этих лекарственных средств и отсутствия показаний в инструкции применение их ограничено и возможно только у женщин, не имеющих сопутствующих состояний, при которых данные препараты противопоказаны. Они могут назначаться только по решению консилиума с письменного согласия пациентки.

В нашем исследовании отмечен довольно большой удельный вес беременных, получивших токолитики и в последующем родоразрешившихся в доношенном сроке. Наибольшая доля срочных родов отмечена в группе индометацина — 53,4%. Эти данные согласуются с мнением экспертов American Congress of Obstetricians and Gynecologists [19], которые указывают на то, что около 50% всех беременных,

госпитализированных с диагнозом угрожающих преждевременных родов, рожают в сроке более 37 недель. Важно подчеркнуть, что эффективность токолиза во многом определяется акушерской ситуацией на момент его начала. Так, по данным Р. Rozenberg и соавт. [19], при угрожающих преждевременных родах и длине шейки матки 16 мм преждевременно родоразрешились все беременные, а при длине шейки матки 20 мм беременные с угрожающими преждевременными родами рожали только в срок после 37 недель. Нами была продемонстрирована прямая корреляционная связь между длиной шейки матки перед началом токолиза и длительностью пролонгирования беременности, при этом индометацин использовали в группе женщин с наибольшей длиной шейки матки, а атосибан — с наименьшей.

Наибольшая частота РДС новорожденного, асфиксии, ацидоза и более частое проведение СРАР-терапии были зарегистрированы в группе гексопреналина, несмотря на большее количество законченных курсов дексаметазона. По-нашему мнению, это может быть связано с особеннос-


тями фармакологического действия данного препарата, при введении которого повышается уровень гликемии у матери, и, возможно, поэтому опосредованно снижается интенсивность синтеза сурфактанта у плода.

Лучшие оценки новорожденных по шкале Апгар наблюдали в группах нифедипина и индометацина, что обусловлено прежде всего наибольшим числом родов в доношенном сроке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования нельзя сделать однозначный вывод о том, что какой-либо вариант токолитической терапии обладает существенными преимуществами одновременно и в отношении неонатальных исходов, и в отношении пролонгирования беременности. Поэтому выбор токолитика является очень непростой задачей, требующей учета многих факторов, главные из которых — профиль безопасности, акушерская ситуация и необходимость длительной транспортировки беременной. Решение в конечном счете остается за лечащим врачом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Курцер М. А. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 4–10. [Savel'eva G. M., Shalina R. I., Kurtser M. A. Prezhdevremennyye rody kak vazhneishaya problema sovremennogo akusherstva. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 2: 4–10. (in Russian)]
2. Ходжаева З. С., Федотовская О. И., Холин А. М. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов (обзор литературы). *Акушерство и гинекология*. 2013; 5: 17–22. [Khozhaeva Z. S., Fedotovskaya O. I., Kholin A. M. Medikamentoznaya terapiya ugrozhayushchikh prezhdevremennykh rodov (obzor literatury). *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 5: 17–22. (in Russian)]
3. Slattery M. M., Morrison J. J. Preterm delivery. *Lancet*. 2002; 360(9344): 1489–97.
4. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи. Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 г. № 1687н. М.; 2011. 5 с. [O meditsinskikh kriteriyakh rozhdeniya, forme dokumenta o rozhdenii i poriyadke ego vydachi. Prikaz Minzdravotsrazvitiya Rossii ot 27.12.2011 g. № 1687n. M.; 2011. 5 s. (in Russian)]
5. Clinical practice guideline tocolytic treatment in pregnancy. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland And Directorate of Strategy and Clinical Care Health Service Executive. Version 1.0 Date of publication: April 2013 Guideline N 22. Revision date: April 2015. <https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2016/05/17.-Tocolytic-Treatment-in-Pregnancy.pdf> (дата обращения — 15.09.2017).
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG Practice bulletin No. 171: Management of preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 2016; 128(4): e155–64.
7. Chien L. Y., Whyte R., Aziz K., Thiessen P., Matthew D., Lee S. K. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98(2): 247–52.
8. Crowther C. A., Brown J., McKinlay C. J., Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 8: CD001060.
9. Баев О. Р., Васильченко О. Н., Карапетян А. О., Тетраушвили Н. К., Ходжаева З. С. Сравнение токолиза гексопреналином и атосибаном. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017; 7(2): 239–48. [Baev O. R. Vasil'chenko O. N., Karapetyan A. O., Tetruashvili N. K., Khozhaeva Z. S. Sravnenie tokoliza geksoprenalinom i atosibanom. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*. 2017; 7(2): 239–48. (in Russian)]
10. Jorgensen J. S., Weile L. K., Lamont R. F. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2014; 15(5): 585–8.
11. Haas D. M., Caldwell D. M., Kirkpatrick P., McIntosh J. J., Welton N. J., Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345:e6226.
12. Haas D., Benjamin T., Sawyer R., Quinney S. K. Short-term tocolytics for preterm delivery // *Int. J. Womens Health*. 2014; 6: 343–8.
13. Haram K., Mortensen J. H., Morrison J. C. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28(4): 371–8.
14. van Vliet E. O. G., Schuit E., Heida K. Y., Opmeer B. C., Kok M., Gyselaers W. et al. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 93.
15. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M., Chou D., Moller A. B., Narwal R. et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet*. 2012; 379(9832): 2162–72.
16. Радзинский В. Е., Еремычев Р. Ю. Острый токолиз при преждевременных родах. Доказательства и перспективы. *Вестн. акушера-гинеколога*. 2014; 6: 24–6. [Radzinskii V. E., Eremychev R. Yu. Ostryi tokoliz pri prezhdevremennykh rodakh. *Dokazatel'stva i perspektivy. Vestn. akushera-ginekologa*. 2014; 6: 24–6. (in Russian)]
17. Smith V., Devane D., Begley C. M., Clarke M., Higgins S. A systematic review and quality assessment systematic reviews of randomized trials of interventions for preventing and treating preterm birth. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 142(1): 3–11.
18. Salim R., Garmi G., Nachum Z., Zafran N., Baram S., Shalev E. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 2012. 120(6): 1323–31.
19. Rozenberg P., Rudant J., Chevret S., Boulogne A. I., Ville Y. Repeat measurement of cervical length after successful tocolysis. *Obstet. Gynecol.* 2004; 104(5 pt.1): 995–9. 

Библиографическая ссылка:

Троханова О. В., Гурьев Д. Л., Брянцев М. Д., Гурьева Д. Д., Дылинова Ю. О., Гумукова Ф. Б. Анализ эффективности различных вариантов токолитической терапии // *Доктор.Ру*. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 37–43.

Citation format for this article:

Trokhanova O. V., Guriev D. L., Bryantsev M. D., Gurieva D. D., Dylina Yu. O., Gumukova F. B. Analysis of the Effectiveness of Various Tocolytic Therapy Regimens. *Doctor.Ru*. 2017; 13(142)—14(143): 37–43.



Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение

М. В. Шестакова, О. Ю. Сухарева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, г. Москва

Цель обзора: привлечь внимание медицинской общественности (терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей и др.) к проблеме ранней диагностики, дифференциальной диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) как к самой масштабной эндокринной проблеме, входящей в перечень неинфекционных эпидемий XXI века.

Основные положения. СД2, несмотря на кажущуюся легкость диагностики, часто выявляется поздно, и лечение не назначается вовремя. В связи с этим заболевание сопровождается высокой частотой развития микро- и макрососудистых осложнений. В обзоре представлены основные клинико-лабораторные диагностические маркеры СД2, характеристика других этиопатогенетических вариантов СД у взрослых и детей, протекающих под маской СД2. Описаны сравнительная эффективность, преимущества и недостатки современных классов сахароснижающих препаратов.

Заключение. Своевременная диагностика СД2 затруднена вследствие стертости клинической картины и бессимптомного течения заболевания. Сложившаяся ситуация требует активного участия врачей общего профиля и других медицинских направлений в скрининге групп риска на СД2. При подозрении на иные формы диабета (иммунные, моногенные) необходимо направление больных в специализированные центры для установления диагноза и назначения персонализированного лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диагностика, сахароснижающие препараты.



Type 2 Diabetes Mellitus: Ease of Diagnosis, and Choice of Treatment

M. V. Shestakova, O. Yu. Sukhareva

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow

Objective of the Review: To raise awareness among medical specialists (internists, general/family practitioners, etc.) about the early diagnosis, differential diagnosis, and treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) as the most significant endocrine disorder recognized as a noninfectious epidemic in the 21st century.

Key Points: Although diagnosis of T2DM may seem easy, it is often delayed. Thus, treatment is not timely administered, which results in a high rate of microvascular and macrovascular complications. The review describes the main clinical and laboratory diagnostic markers of T2DM, and the characteristic features of other etiopathogenic types of DM in adults and children that mimic T2DM. It also compares the effectiveness, advantages, and shortcomings of modern glucose-lowering agents.

Conclusion: Timely diagnosis of T2DM is difficult because its clinical signs are vague and may be absent. In this situation, screening of those at risk for T2DM requires the active involvement of general practitioners and doctors specializing in other fields.

If other types of diabetes (immune or monogenic) are suspected, patients should be referred to specialized centers for diagnosis and personalized treatment.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diagnosis, glucose-lowering agents.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — самое распространенное эндокринное заболевание на планете. По данным Международной диабетической федерации, в 2015 году СД страдали 415 млн взрослых жителей планеты, из них более 90% — это пациенты с СД2 [1]. Около 50% больных не осведомлены о своем диагнозе. Прогнозируется, что к 2040 г. каждый 10-й взрослый на Земле будет болен СД [1].

В России за период 2000–2016 гг. число зарегистрированных больных СД выросло более чем в 2 раза. Общая численность пациентов в базе Государственного регистра СД на 31.12.2016 составила 4,348 млн человек (3% населения РФ), из них: СД2 — 92% (4 001 860 чел.), СД 1 типа (СД1) — 6% (255 385 чел.), другие типы СД — 2% (75 123 чел.), при формировании общей численности учтены 16 054 пациента, у которых тип СД не уточнен [2].

Реальная распространенность СД2 в нашей стране недавно была оценена во всероссийском эпидемиологическом исследовании NATION. В ходе исследования установлено, что среди взрослого населения России в возрасте 20–79 лет СД2 страдают 5,4% населения, при этом 54% не знают о своем заболевании. У 19,3% наблюдается предиабет или высокий

риск развития СД2 [3]. При экстраполяции этих данных на население России можно утверждать, что СД2 имеют не менее 6,5 млн, а предиабет — не менее 25 млн граждан нашей страны в возрасте от 20 до 79 лет.

Высокий прирост количества пациентов с СД2 в последние десятилетия связывают с демографическим старением населения, быстрым экономическим развитием, растущей урбанизацией, изменением пищевых привычек в сторону употребления продуктов быстрого питания и снижением физической активности.

ЛЕГКО ЛИ В XXI ВЕКЕ ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА?

Кажется, что очень легко: обнаружен повышенный уровень глюкозы в крови у взрослого тучного человека — и диагноз поставлен! Однако для СД2 характерно постепенное развитие, в подавляющем большинстве случаев рост содержания глюкозы в крови у лиц зрелого и пожилого возраста протекает бессимптомно, что нередко приводит к диагностике заболевания только тогда, когда уже присоединились тяжелые сосудистые или инфекционные осложнения (нарушения зрения, трофические незаживающие язвы на ногах, снижение

Сухарева Ольга Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: olgasukhareva@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе и директор Института диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: Shestakova.mv@gmail.com

функции почек). Развитие кетоацидоза при СД2 в первые годы обычно не наблюдают.

Такие считающиеся характерными признаками гипергликемии, как жажда, учащенное мочеиспускание, обычно появляются при снижении инсулин-секретирующей массы β -клеток поджелудочной железы более чем на 50%. Могут возникнуть склонность к гнойничковым заболеваниям кожи, фурункулез, кожный зуд, кандидоз, плохое заживление ран. Только потеря более 70% массы β -клеток поджелудочной железы проявляется нарастающей клинической симптоматикой (жаждой, немотивированной слабостью), снижением массы тела (до 10–15 кг).

Основной лабораторный маркер СД — повышенный уровень гликемии натощак или после еды — нередко устанавливается либо случайно, либо при прохождении диспансерного обследования. Более того, уровень глюкозы плазмы натощак у 30% больных СД2 может быть ниже порогового диагностического уровня для диабета, что усыпляет бдительность врачей. Поэтому при подозрении на СД2 необходимо проводить пероральный глюкозотолерантный тест с нагрузкой 75 г безводной глюкозы и определять уровень гликемии до и через 2 часа после нагрузки. Диагностические критерии СД представлены в таблице 1.

С 2011 г. ВОЗ одобрила использование уровня гликированного гемоглобина 6,5% как диагностического критерия СД (нормальным считается уровень до 6%) [4].

Активный скрининг на наличие СД необходимо проводить среди лиц группы риска: это люди старшей возрастной группы с ожирением или избыточной массой тела, с отягощенным анамнезом (родственники 1-й линии с СД2), женщины, перенесшие гестационный СД (т. е. диабет, возникший во время беременности), лица с дислипидемией, АГ, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Следствие поздней диагностики СД2 — быстрое развитие сосудистых осложнений (диабетических нефро- и ретинопатии, нейропатии, синдрома диабетической стопы, ССЗ).

В России утверждены «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», обновляемые каждые 2 года, в которых определена последовательность действий для активного скрининга СД и его осложнений с момента установления диагноза, так как возможно многолетнее скрытое бессимптомное течение заболевания [5].

МНОГООБРАЗИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Совокупность накопленных данных об этиологии, патогенезе и генетических основах заболевания, усовершенствование диагностических инструментов, в частности повышение доступности иммунологических и генетических исследований, позволяют рассматривать когорту больных «традиционным» СД2 как некую условную совокупность пациентов с гетерогенными заболеваниями, объединенных синдромом гипергликемии. Иными словами, СД2 является диагнозом исключения, при котором необходимо исключить другие возможные причины развития гипергликемии, протекающие без кетоацидоза и потребности лечения инсулином, по крайней мере в первые годы. Многообразие патогенетических механизмов, способствующих возникновению и поддержанию гипергликемии, объемная палитра генетических маркеров предрасположенности к СД2, клинические проявления преобладания того или иного механизма развития гипергликемии могут приводить к развитию различных подтипов СД2 с необходимостью индивидуального (персонализированного) выбора терапии [6].

Diabesity LADA (Latent autoimmune diabetes mellitus in adults) свойственны клинко-лабораторные показатели,

Таблица 1

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (Всемирная организация здравоохранения, 1999–2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	цельная капиллярная кровь	венозная плазма
<i>Норма</i>		
Натощак и через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ)	< 5,6 < 7,8	< 6,1 < 7,8
<i>Сахарный диабет</i>		
Натощак* или через 2 ч после ПГТТ* или случайное определение (при наличии симптомов гипергликемии)	≥ 6,1 ≥ 11,1 ≥ 11,1	≥ 7,0 ≥ 11,1 ≥ 11,1
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>		
Натощак (если определяется) и через 2 ч после ПГТТ	< 6,1 ≥ 7,8 и < 11,1	< 7,0 ≥ 7,8 и < 11,1
<i>Нарушенная гликемия натощак</i>		
Натощак и через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	≥ 5,6 и < 6,1 < 7,8	≥ 6,1 и < 7,0 < 7,8

* Диагноз сахарного диабета всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами.

характерные как для СД1, так и для СД2, в связи с чем его иногда называют диабетом типа «полтора». Фактически этим термином определяется заболевание у лиц с фенотипическими признаками СД2, при котором, несмотря на наличие аутоантител, дисфункция β-клеток развивается медленно [7]. Возраст дебюта LADA может варьировать от 25 до 70 лет [8].

Сходство LADA диабета с СД1 заключается в наличии специфических аутоиммунных маркеров (антител к глутаматдекарбоксилазе или к другим компонентам островковых клеток поджелудочной железы), отсутствии ожирения и семейного анамнеза СД.

Сходство с СД2 проявляется в отсутствии потребности в лечении инсулином в первые 6–12 месяцев от дебюта и кетоза/кетацидоза, нормальной базальной концентрации С-пептида сыворотки крови, дебюте в возрасте старше 30–35 лет. Гены, ассоциированные с развитием диабета типа LADA, характерны как для СД1 (*HLA-DQB1*, *PTPN22*), так и СД2 (*TCF7L2*, *FTO*, *SLC30A8*). Некоторые авторы отмечают при LADA наличие инсулинорезистентности (ИР) [8].

Несмотря на относительно нормальную секрецию инсулина в первые месяцы от начала диабета типа LADA и отсутствие необходимости введения экзогенного инсулина, показано, что раннее начало инсулинотерапии даже в небольших дозах при LADA способствует пролонгации остаточной секреторной функции β-клеток. И напротив, отдаление начала инсулинотерапии при этой форме СД, как правило, приводит к риску раннего развития сосудистых осложнений, что подчеркивает важность своевременной дифференциальной диагностики.

СД с ожирением и склонностью к кетозу является неиммунным вариантом СД взрослых. Впервые описан в афроамериканской популяции и также представляет собой гибридную форму СД. У 80% таких больных развивается ремиссия (нормализация углеводного обмена), несмотря на выраженный дефицит инсулина, и инсулинотерапию отменяют. У большинства пациентов симптомы заболевания с развитием кетоза вновь возобновляются через достаточно большой период (10 и более лет). Генетическая основа заболевания на настоящий момент неизвестна.

Липоатрофический диабет — это специфический СД, развивающийся при липодистрофиях (гетерогенная группа редких заболеваний, при которых происходит полная или частичная потеря подкожно-жировой клетчатки, сопровождающаяся ИР и другими метаболическими нарушениями) [9]. Заболевание связано с генетически обусловленными дефектами адипогенеза, ускоренным апоптозом адипоцитов, нарушенной секрецией адипокинов (лептина, адипонектина). Чем меньше у пациента остается нормальной жировой ткани, тем больше триглицеридов откладывается в печени и скелетной мускулатуре, способствуя нарастанию ИР и большей выраженности метаболических нарушений.

Ключевая особенность терапии — необходимость коррекции выраженной ИР. При этом эффект самого распространенного инсулин-сенситайзера метформина недостаточен даже в комбинации с другими традиционными пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином. Тиазолидинионы (глитазоны) как средства, устраняющие ИР, являются препаратами патогенетического выбора при этой форме заболевания.

В феврале 2014 г. Food and Drug Administration было одобрено применение человеческого рекомбинантного аналога лептина (метрелептина) для лечения генерализованных липодистрофий. Препарат эффективен в отношении одновременного контроля гликемии и дислипидемии посредством

снизения глюконеогенеза, повышения утилизации глюкозы в мышцах, ослабления липтоксичности для периферических тканей, снижения аппетита.

СД2 у детей. СД2 долгое время считался заболеванием, характерным исключительно для лиц старшей возрастной группы, а случаи в практике педиатра были казуистической редкостью. Однако в последнее время число детей и подростков с СД2 значительно возросло: по состоянию на 2016 г. в РФ более чем у 1350 детей и подростков зарегистрирован СД2 [2]. Рост распространенности этого варианта СД является следствием общих негативных тенденций в обществе, которые затронули и образ жизни детей (высококалорийное питание, фаст-фуд, низкая физическая активность).

В 90% случаев развивается на фоне уже имеющегося у ребенка ожирения (при этом почти всегда в семьях детей с СД2 у родственников есть и ожирение, и СД2). Снижение массы тела, увеличение физической активности, правильное питание — базовые принципы терапии.

Заболевание обычно начинается после 10–12 лет и сопровождается типичными нарушениями, характерными для метаболического синдрома у взрослых: ожирением, ИР, АГ, дислипидемией. При неэффективности немедикаментозных методов коррекции углеводных нарушений у детей старше 10 лет разрешено применение метформина (с максимальной суточной дозой не более 2000 мг). Важно учитывать, что при возникновении СД2 в детском возрасте возможно быстрое развитие и прогрессирование сосудистых осложнений.

У детей проводится дифференциальная диагностика СД2 с моногенными формами СД типа MODY (Maturity-onset diabetes of the young), с редкими генетическими синдромами. В целом неиммунные формы СД (то есть СД «не 1 типа») могут составлять до 10% всех случаев СД у детей и подростков [10].

Диабет типа MODY («СД зрелого типа у молодых») характеризуется достаточно ранним началом (в возрасте младше 25 лет), мягкой манифестацией с бессимптомной гипергликемией, отсутствием ожирения, обязательным семейным анамнезом наличия СД у родственников. Преобладающим патогенетическим дефектом, как правило, является дисфункция β-клеток (нарушенная секреция инсулина) при отсутствии ИР, но при этом потребность в инсулинотерапии наступает поздно.

Диабет типа MODY неоднороден. К настоящему времени известно как минимум 13 подтипов MODY, имеющих существенные клинические и генетические различия [11]. Каждый генотип обуславливает реализацию соответствующего уникального фенотипа, что определяет клинические особенности течения заболевания и индивидуальный выбор терапии (табл. 2).

При лечении диабета типа MODY эффективны либо диета, либо препараты сульфонилмочевины, либо инсулин. В последнее время стали доступны генетические диагностические панели диабета MODY, что позволяет верифицировать диагноз и избрать эффективный вид лечения.

ЛЕЧЕНИЕ КЛАССИЧЕСКОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Основой терапии классического СД2 является модификация образа жизни, заключающаяся в соблюдении принципов здорового питания (преимущественно низкокалорийного, богатого клетчаткой, с низким гликемическим индексом) и режима активных (соответственно возрасту) физических нагрузок.

Медикаментозное лечение СД2 базируется на применении средств, влияющих на основные патогенетические механизмы, приводящие к нарушению углеводного обмена.

В 2009 г. известный американский диабетолог R. De Fronzo сформулировал концепцию «угрожающего октета» в развитии СД2, в которой перечислены 8 основных звеньев его патогенеза: резистентность мышечной и жировой ткани к инсулину, активация выброса глюкозы из гликогена печени, снижение секреции инсулина и увеличение продукции глюкагона поджелудочной железой, уменьшение активности гормонов ЖКТ (инкретинов), повышение реабсорбции глюкозы почками, увеличение всасывания глюкозы в кишечнике, рост активности центров аппетита в головном мозге (рис.) [11].

Из медикаментозных средств в настоящее время в арсенале врачей-диабетологов имеется несколько классов сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные патогенетические механизмы развития СД2, включая инсулины:

- 1) снижающие ИР периферических тканей: бигуаниды (метформин), тиазолидинионы;
- 2) стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги): препараты сульфонилмочевины, несульфонилмочевинные секретагоги (глиниды);
- 3) препараты инкретинового ряда, стимулирующие секрецию инсулина и подавляющие секрецию глюкагона: ингибиторы дипептидипептидазы 4 (иДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1);
- 4) блокирующие всасывание глюкозы в ЖКТ: ингибиторы α -глюкозидазы (акарбоза);
- 5) блокирующие реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2);
- 6) препараты центрального действия: агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин);
- 7) инсулины:
 - человеческие генно-инженерные короткого действия;
 - человеческие генно-инженерные средней продолжительности действия;
 - прандиальные аналоги инсулина человека ультракороткого действия;
 - базальные аналоги инсулина человека длительного действия;

- базальные аналоги инсулина человека сверхдлительного действия;
- готовые смеси инсулинов короткого действия и средней продолжительности действия;
- готовые смеси аналога инсулина ультракороткого действия и протаминированного аналога инсулина ультракороткого действия;
- готовая комбинация аналога инсулина сверхдлительного действия и аналога инсулина ультракороткого действия.

Суммарно сведения об эффективности, преимуществах и недостатках всех групп и классов сахароснижающих препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации, представлены в таблице 3 [4].

Рис. Патогенез сахарного диабета 2 типа (СД2) и классы лекарственных препаратов для его лечения (по данным [11]).

Примечания.

1. аГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, иДПП-4 — ингибиторы дипептидипептидазы 4, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, MET — метформин, ПСМ — препараты сульфонилмочевины, ТЗД — тиазолидинионы.
2. Бромокриптин не зарегистрирован в РФ для лечения СД2

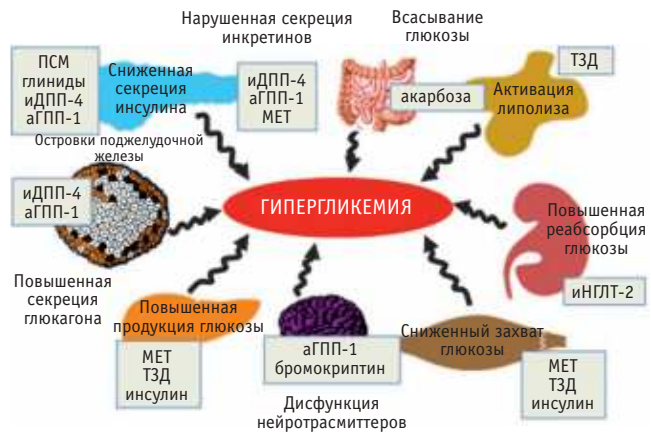


Таблица 2

Основные варианты моногенных форм сахарного диабета типа MODY

Вариант диабета	Доля среди моногенных форм диабета, %	Мутация гена	Основной дефект	Лечение
MODY-1	3–5	Ядерный фактор гепатоцитов 4 α	Дефицит инсулина	Препараты сульфонилмочевины (ПСМ), прандиальный инсулин
MODY-2	15–20	Глюкокиназы	Легкий дефицит инсулина, отсутствие симптоматики	Диета, редко ПСМ
MODY-3	70	Ядерный фактор гепатоцитов 1 α	Дефицит стимулированной секреции инсулина	Диета, ПСМ, при длительном течении диабета — инсулин
MODY-4	< 1	Инсулиновый промоторный фактор 1 (Insulin promoter factor 1)	Агенезия поджелудочной железы, дефицит инсулина	Инсулин
MODY-5	3	Ядерный фактор гепатоцитов 1 β	Инсулинорезистентность печени, дефицит инсулина	Инсулин
MODY-6	Очень редко	Ген нейрогенной дифференциации 1	Дефицит инсулина	Инсулин

Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки современных сахароснижающих препаратов [4]

Группы препаратов	Снижение уровня гликированного гемоглобина на фоне монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
<i>Влияющие на инсулинорезистентность</i>				
Бигуаниды: метформин, метформин пролонгированного действия	1,0–2,0	<ul style="list-style-type: none"> Низкий риск гипогликемии; отсутствие влияния на массу тела; улучшение липидного профиля; доступность в фиксированных комбинациях (с СМ, ингибиторами ДПП-4); снижение риска инфаркта миокарда у пациентов с СД2 и ожирением, развития СД2 у лиц с НТГ; потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с СМ); низкая цена 	<ul style="list-style-type: none"> Желудочно-кишечный дискомфорт; риск лактатацидоза (редко); риск дефицита витамина В₁₂ при длительном применении 	<p>Противопоказан при скорости клубочковой фильтрации < 45 мл/мин, при печеночной недостаточности; остром коронарном синдроме; заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; алкоголизме, ацидозе любого генеза; беременности и лактации.</p> <p>Препарат должен быть отменен за 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств</p>
Тиазолидиндионы: пиоглитазон, росиглитазон	0,5–1,4	<ul style="list-style-type: none"> Снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон), развития СД2 у лиц с НТГ; низкий риск гипогликемии; улучшение липидного спектра крови; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток 	<ul style="list-style-type: none"> Прибавка массы тела; периферические отеки; увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин; медленное начало действия; высокая цена 	<p>Противопоказаны при заболеваниях печени, отеках любого генеза, сердечной недостаточности любого функционального класса, ишемической болезни сердца в сочетании с приемом нитратов, кетоацидозе; при одновременном приеме инсулина (за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности); при беременности и лактации</p>
<i>Стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)</i>				
Препараты СМ: гликлазид, гликлазид МВ, глимепирид, гликвидон, глипизид, глибенкламид	1,0–2,0	<ul style="list-style-type: none"> Быстрое достижение эффекта; опосредованное снижение риска микрососудистых осложнений; нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ); низкая цена 	<ul style="list-style-type: none"> Риск гипогликемии; быстрое развитие резистентности; прибавка массы тела; отсутствие однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином 	<p>Противопоказаны при почечной (кроме гликлазида, глимепирида и гликвидона) и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации</p>
Глиниды: репаглинид, натеглинид	0,5–1,5	<ul style="list-style-type: none"> Контроль постпрандиальной гипергликемии; быстрое начало действия; возможность использования у лиц с нерегулярным режимом питания 	<ul style="list-style-type: none"> Риск гипогликемии (сравним с СМ); прибавка массы тела; отсутствие информации по долгосрочной эффективности и безопасности; применение кратно количеству приемов пищи; высокая цена 	<p>Противопоказаны при почечной (кроме репаглинида) и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации</p>

Группы препаратов	Снижение уровня гликированного гемоглобина на фоне монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
<i>Средства с инкретиновой активностью</i>				
Ингибиторы ДПП-4: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин	0,5–1,0	<ul style="list-style-type: none"> Низкий риск гипогликемий; отсутствие влияния на массу тела; доступность в фиксированных комбинациях с метформином; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток 	<ul style="list-style-type: none"> Потенциальный риск панкреатитов (не подтвержден); высокая цена 	Возможно применение на всех стадиях хронической болезни почек, включая терминальную, с соответствующим снижением дозы (линаглиптин — без снижения дозы). С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина); противопоказаны при кетоацидозе, беременности и лактации
Агонисты рецепторов ГПП-1: эксенатид, эксенатид пролонгированного действия, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид	0,8–1,8	<ul style="list-style-type: none"> Низкий риск гипогликемии; снижение массы тела, артериального давления, общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (лираглутид)*; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток 	<ul style="list-style-type: none"> Желудочно-кишечный дискомфорт; формирование антител (преимущественно на фоне приема эксенатиды); потенциальный риск панкреатита (не подтвержден); инъекционная форма введения; высокая цена 	Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации
<i>Блокирующие всасывание глюкозы</i>				
Ингибиторы α -глюкозидаз: акарбоза	0,5–0,8	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие влияния на массу тела; низкий риск гипогликемии; снижает риск развития СД2 у лиц с НТГ 	<ul style="list-style-type: none"> Желудочно-кишечный дискомфорт; низкая эффективность; прием 3 раза в сутки 	Противопоказан при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, почечной и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации
<i>Блокирующие реабсорбцию глюкозы в почках</i>				
Ингибиторы НГЛТ-2: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин	0,8–0,9	<ul style="list-style-type: none"> Низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности у лиц с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (эмпаглифлозин)**; эффект не зависит от наличия инсулина в крови; умеренное снижение артериального давления 	<ul style="list-style-type: none"> Риск урогенитальных инфекций, гиповолемии, кетоацидоза; высокая цена 	Противопоказаны при кетоацидозе, беременности, лактации, снижении скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ² (дапаглифлозин) и < 45 мл/мин/1,73 м ² (эмпаглифлозин и канаглифлозин). Требуется осторожность при назначении — в пожилом возрасте (см. инструкцию по применению), при хронических урогенитальных инфекциях, приеме мочегонных средств. Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств

Группы препаратов	Снижение уровня гликированного гемоглобина на фоне монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
<i>Инсулины</i>				
Инсулины: человеческие, аналоги	1,5–3,5	<ul style="list-style-type: none"> Выраженный сахароснижающий эффект снижение риска микро- и макрососудистых осложнений 	<ul style="list-style-type: none"> Высокий риск гипогликемии; прибавка массы тела; необходимость частого контроля гликемии; инъекционная форма; относительно высокая цена 	Нет противопоказаний и ограничений в дозе

Примечание: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид 1, ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4, МВ — модифицированного высвобождения, НГЛТ-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СМ — сульфонилмочевина.

* Исследования сердечно-сосудистой безопасности других препаратов класса продолжаются.

** В исследовании CANVAS канаглифлозин показал снижение комбинированной конечной точки (общая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт), однако одновременно было отмечено увеличение риска ампутаций нижних конечностей, что требует дополнительного анализа данных.

Несмотря на разнообразие фармакологических опций для лечения СД2 (9 классов сахароснижающих средств и до 5–7 препаратов внутри одного класса), удовлетворительный контроль гликемии достигается не более чем у 40% больных. Стандартная схема как в отечественных, так и в международных рекомендациях в лечении больных СД2 — старт с монотерапии метформином в дебюте заболевания (иногда в комбинации с другим препаратом при значимо выраженной гипергликемии), а при недостижении удовлетворительного метаболического контроля через 3–6 месяцев — осуществление поэтапной интенсификации лечения и использование комбинации двух и далее трех сахароснижающих препаратов (в идеале с дополняющим механизмом действия), а впоследствии — инициация инсулинотерапии также с возможностью интенсификации до базис-болюсного режима [12].

Одним из самых актуальных и остро дискутируемых вопросов практической диабетологии в настоящее время является своевременное внедрение в алгоритмы терапии заболевания результатов исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности новых сахароснижающих средств. В последние годы завершены 4 крупных исследования с участием больных СД2, продемонстрировавшие снижение сердечно-сосудистого риска на фоне применения сахароснижающих препаратов: ингибиторов НГЛТ-2 (эпаглифлозина и канаглифлозина) и агПП-1 (лираглутида и семаглутида)

[13–16]. Включенные в исследования больные СД2 имели подтвержденные ССЗ либо очень высокий риск сердечно-сосудистых событий.

Особо следует выделить исследования EMPA-REG OUTCOME и LEADER, в которых при применении эпаглифлозина и лираглутида (в когортах с наличием подтвержденных ССЗ у 99% и 81% больных соответственно) было показано снижение ОР сердечно-сосудистой смертности (на 38% и 22%), общей смертности (на 32% и 15%) [13, 15]. Фактически эти результаты означают продление жизни для больных СД2, но одновременно ставят сложную задачу определения новых обоснованных позиций в рекомендациях по лечению как для классов в целом, так и для отдельных препаратов внутри них с учетом различий в дизайне исследований, их длительности и популяций больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В перспективе практической диабетологической службы, академической науки, регуляторных органов и сообществ по разработке лечебных рекомендаций — необходимость выполнения огромного объема работы, конечной целью которой является максимальная индивидуализация и оптимизация технологий диагностики и лечения гетерогенной когорты пациентов, которые на определенном этапе жизни попадают в поле зрения врача с возможным диагнозом сахарного диабета 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th Edition, 2015.* <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html> (дата обращения — 11.10.2017).
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017; 20(1): 13–41. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. *Epidemiologiya sakharnogo diabeta v Rossiiskoi Federatsii: kliniko-statisticheskii analiz po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta.* *Sakharnyi diabet.* 2017; 20(1): 13–41. (in Russian)]

3. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016; 19(2): 104–12. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Galstyan G. R. *Rasprostranennost' sakharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naseleniya Rossii (issledovanie NATION).* *Sakharnyi diabet.* 2016; 19(2): 104–12. (in Russian)]
4. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. *Abbreviated report of a WHO consultation (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1).* World Health Organization, 2011. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/ (дата обращения — 11.10.2017).
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., ред. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным*

- диабетом (8-й выпуск). Сахарный диабет. 2017; 20(15): 1–112. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Maiorov A. Yu., red. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom (8-i vypusk). Sakharnyi diabet. 2017; 20(15): 1–112. (in Russian)]
6. Дедов И. И., Шестакова М. В. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному. Терапевт. архив. 2014; 10: 4–9. [Dedov I. I., Shestakova M. V. Personalizirovannaya terapiya sakharnogo diabeta: put' ot bolezni k bol'nomu. Terapevt. arkhiv. 2014; 10: 4–9. (in Russian)]
 7. Chaillous L., Bouhanick B., Kerlan V., Mathieu E., Lecomte P., Ducluzeau P. H. et al. Clinical and metabolic characteristics of patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA): absence of rapid beta-cell loss in patients with tight metabolic control. Diabetes Metab. 2010; 36(1): 64–70.
 8. Смирнова О. М., Кононенко И. В., Дедов И. И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. Сахарный диабет. 2008; 4: 18–23. [Smirnova O. M., Kononenko I. V., Dedov I. I. Geterogennost' sakharnogo diabeta. Autoimmunnyi latentnyi sakharnyi diabet u vzroslykh (LADA): opredelenie, rasprostranennost', klinicheskie osobennosti, diagnostika, printsipy lecheniya. Sakharnyi diabet. 2008; 4: 18–23. (in Russian)]
 9. Соркина Е. Л. Липоатрофический диабет. В кн.: Дедов И. И., Шестакова М. В., ред. Сахарный диабет: многообразие клинических форм М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2016. 224 с. [Sorkina E. L. Lipoatroficheskii diabet. V kn.: Dedov I. I., Shestakova M. V., red. Sakharnyi diabet: mnogoobrazie klinicheskikh form M.: ООО "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"; 2016. 224 s. (in Russian)]
 10. Кураева Т. Л., Зильберман Л. И., Титович Е. В., Петеркова В. А. Генетика моногенных форм сахарного диабета. Сахарный диабет. 2011; 1: 20–7. [Kuraeva T. L., Zil'berman L. I., Titovich E. V., Peterkova V. A. Genetika monogennykh form sakharnogo diabeta. Sakharnyi diabet. 2011; 1: 20–7. (in Russian)]
 11. De Fronzo R. A. From triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009; 58(4): 773–95.
 12. 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 intensivatsiya sakharnosnizhayushchei terapii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: obnovlenie konsensusa soveta ekspertov Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov (2015 g.). Sakharnyi diabet. 2015; 18(1): 5–23. (in Russian)]
 13. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J. F., Nauck M. A. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N. Eng. J. Med. 2016; 375(4): 311–22.
 14. Marso S. P., Bain S. C., Consoli A., Eliaschewitz F. G., Jódar E., Leiter L. A. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2016; 375(19): 1834–44.
 15. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N. Eng. J. Med. 2015; 373(22): 2117–28.
 16. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K. W., de Zeeuw D., Fulcher G., Ngozi F. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2017; 377(7): 644–57. **D**

Библиографическая ссылка:

Шестакова М. В., Сухарева О. Ю. Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение // Доктор.Ру. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 44–51.

Citation format for this article:

Shestakova M. V., Sukhareva O. Yu. Type 2 Diabetes Mellitus: Ease of Diagnosis, and Choice of Treatment. Doctor.Ru. 2017; 13(142)—14(143): 44–51.



Качество жизни и депрессивные переживания женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией

М. Ю. Кузьмин^{1, 2}, А. В. Аталян¹, Л. В. Сутурина^{1, 3}

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск

² Иркутский государственный университет

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Цель исследования: изучение качества жизни и депрессивных переживаний у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией и нормопролактинемией.

Дизайн: кросс-секционное исследование.

Материалы и методы. В ходе проведения ежегодного профилактического медицинского осмотра обследованы 272 женщины репродуктивного возраста (35 пациенток с гиперпролактинемией, 237 — без нее). Наряду с методами общеклинического обследования применяли шкалу депрессии Бека (Beck Depression Inventory) и опросник Short Form-12 Health Survey (SF-12).

Результаты. При анализе степени депрессивных переживаний авторы не обнаружили значимых различий между женщинами с гиперпролактинемией и без нее по шкале депрессии Бека в целом. Однако пациентки с гиперпролактинемией были менее удовлетворены жизнью ($U = 2405$, $p < 0,01$), более раздражительны ($U = 2192$, $p < 0,05$), а также чаще отмечали потерю в весе ($U = 2379$, $p < 0,02$). У участниц с гиперпролактинемией уровень депрессивных переживаний отрицательно связан с итоговым показателем качества жизни ($r = -0,55$; $p < 0,01$), в то время как у женщин без нее данная корреляционная связь значительно слабее ($r = -0,25$; $p < 0,01$). Это касалось преимущественно данных, полученных при анализе суммарных баллов когнитивно-аффективной субшкалы опросника Бека и опросника SF-12: у пациенток с гиперпролактинемией выявлена тесная отрицательная связь между этими показателями ($r = -0,57$, $p < 0,01$), тогда как при нормопролактинемии сила подобной связи значительно меньше ($r = -0,22$; $p < 0,02$).

Используя многофакторную логистическую регрессию, авторы выяснили, что уровень пролактина в крови вместе с фактором курения влияют на депрессивные переживания у женщин, но только в соматическом аспекте депрессии.

Заключение. Обнаружено, что депрессивные переживания, относящиеся к когнитивно-аффективной сфере, у пациенток с гиперпролактинемией гораздо теснее связаны со снижением качества жизни, чем у женщин без нее. Уровень пролактина в крови и курение воздействуют на показатель, оцениваемый по субшкале соматических проявлений депрессии Бека. Сделано заключение о необходимости изучения дополнительных факторов, потенциально влияющих на связь гиперпролактинемии и качества жизни.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, качество жизни, депрессивные переживания.



Quality of Life and Depressive Symptoms in Women of Reproductive Age with Hyperprolactinemia

M. Yu. Kuzmin^{1, 2}, A. V. Atalyan¹, L. V. Suturina^{1, 3}

¹ Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk

² Irkutsk State University

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Study Objective: To study quality of life and depressive symptoms in women of reproductive age with high and normal prolactin levels.

Study Design: This was a cross-sectional study.

Materials and Methods: Two hundred and seventy-two women of reproductive age, including 35 patients with hyperprolactinemia and 237 women without this condition, were examined during annual medical check-ups. In addition to a general physical examination, the Beck Depression Inventory and the Short Form-12 (SF-12) Health Survey Questionnaire were used in this study.

Study Results: The study analysis showed no significant difference between the women with hyperprolactinemia and those without it, in the intensity of depressive symptoms as assessed by total Beck Depression Inventory (BDI) score. Patients with hyperprolactinemia were, however, less satisfied with their quality of life ($U = 2,405$; $p < 0.01$) and more irritable ($U = 2,192$; $p < 0.05$). In addition, they more often reported weight loss ($U = 2,379$; $p < 0.02$). In the group of participants with hyperprolactinemia there was a negative correlation between the intensity of depressive symptoms and the quality of life total score ($r = -0.55$; $p < 0.01$), while in the group of women without hyperprolactinemia this correlation was weaker ($r = -0.25$; $p < 0.01$). This was most evident in analysis of the BDI cognitive-affective subscale and SF-12 total scores. In the group of patients with hyperprolactinemia, there was a strong negative correlation between these parameters ($r = -0.57$; $p < 0.01$); while in the group of women with normal prolactin levels this correlation was much weaker ($r = -0.22$; $p < 0.02$).

Multiple-factor logistic regression analysis showed that blood prolactin levels, together with smoking, influence depressive symptoms in women, but only somatic depressive symptoms.

Conclusion: This study showed a stronger correlation between cognitive-affective depressive symptoms and quality of life in women with hyperprolactinemia than in women without this condition. Blood prolactin levels and smoking influence the BDI somatic subscale score. The authors concluded that other potential confounders, which may influence the correlation between hyperprolactinemia and quality of life, should be further studied.

Keywords: hyperprolactinemia, quality of life, depressive symptoms.

Аталян Алина Валерьевна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории социально значимых инфекций в репродуктологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. E-mail: atalyan@sbamsr.irk.ru (Окончание на с. 53.)

Гиперпролактинемия является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста и характеризуется широким спектром клинических проявлений, в том числе эндокринным бесплодием [1]. Установлено также, что избыток пролактина негативно влияет на качество жизни, вызывая развитие тревожных состояний, депрессии, участвует в возникновении психосоматических расстройств. Это показывают исследования J. Gomes и соавт. [2], а также более ранние работы M. S. Oliveira и соавт. [3], M. Kars и соавт. [4] и других исследователей. В то же время в ряде публикаций указывается на то, что эта связь может быть обусловлена влиянием дополнительных факторов. Например, в работе M. S. Yang и соавт. отмечается, что высокий уровень пролактина обусловлен влиянием антидепрессантов и снижается при изменении их доз [5]. В работе A. Reavley и соавт. не найдены различия в степени депрессии между женщинами с гиперпролактинемией и контрольной группой [6].

Таким образом, несмотря на то что взаимосвязь гиперпролактинемии и различных психических состояний активно изучается, частота депрессии и депрессивных переживаний при этом распространенном эндокринном расстройстве не установлена и представления о роли гиперпролактинемии в развитии депрессивных переживаний противоречивы. Все вышеизложенное определило **цель данного исследования**: изучить качество жизни и депрессивные переживания у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В кросс-секционном исследовании приняли участие 272 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 44 лет), которые проходили ежегодный плановый медицинский профилактический осмотр в мае–декабре 2016 г. на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (НЦ ПЗСРЧ) г. Иркутска. Критериями исключения из исследования являлись: беременность, преждевременная овариальная недостаточность и ранняя менопауза, в том числе хирургическая; гипотиреоз, тиреотоксикоз, сахарный диабет, злокачественные новообразования, прием препаратов, способствующих повышению уровня пролактина.

Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании. При его проведении соблюдали принципы, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1961), исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

С помощью анкетного опроса выясняли род занятий, уровень образования, доход, семейное положение участниц, данные медицинского и репродуктивного анамнеза. Общеклиническое обследование и гормональные исследования проводили в ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Концентрацию пролактина в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием набора реагентов «ИФА-пролактин» производителя «АлкорБио» (Россия) на микропланшетном фотометре MultiskanEX Thermo Labsystem (Финляндия). Забор крови для гормональных исследований осуществляли с учетом фазы менструального цикла (на 1–5-й день

менструального цикла) или на фоне аменореи в утренние часы натощак.

Хотя существуют различные подходы к гормональной диагностике гиперпролактинемии [7], мы относили к группе гиперпролактинемии только тех, у кого уровень пролактина превышал 600 мЕД/мл [8].

Для изучения депрессивных переживаний применяли шкалу депрессии Бека (Beck Depression Inventory) [9], для оценки качества жизни — опросник Short Form-12 Health Survey (SF-12) [10].

При точечной оценке непрерывные величины были представлены как средние и стандартные отклонения в формате Mean (SD) при соответствии нормальному закону распределения. В противном случае использовали медиану и 25-й, 75-й процентиля. Категориальные данные представлены в виде долей, частот и процентов. Для проверки статистической гипотезы о равенстве двух независимых выборок в случае распределения величин, отличного от нормального закона, или если вид распределения не анализировался, применяли непараметрический критерий Манна — Уитни. Для анализа связи двух количественных признаков использовали ранговую корреляцию по Спирмену. Мы пользовались следующей классификацией силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции r [11]:

- $r \leq 0,25$ — слабая (тесная) корреляция;
- $0,25 < r < 0,75$ — умеренная корреляция;
- $r \geq 0,75$ — сильная корреляция.

Многофакторный анализ был проведен с помощью логистической регрессии. Анализ данных выполнен с использованием статистического пакета программ Statistica 10 (Statsoft Inc., США) и R (язык программирования для статистической обработки данных и работы с графикой, а также свободная программная среда вычислений с открытым исходным кодом в рамках проекта GNU) [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

После проведения гормональных исследований всех участниц распределили на две группы: в группу с гиперпролактинемией (группа 1) вошли 35 пациенток, в группу с нормальным уровнем пролактина (группа 2) — 237 женщин (табл. 1).

Возраст участниц составил 33,87 (9,68) года и существенно не отличался в группах с гиперпролактинемией

Таблица 1

Концентрации пролактина и тиреотропного гормона у обследованных женщин, M (SD) M (25-й; 75-й процентиля)

Гормоны, мЕД/мл	Группа 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 237)	P (U-test)
Пролактин	860,4 (360,9) 713,0 (658,0; 968,0)	304,7 (127,6) 284,5 (201,0; 402,0)	0,00
Тиреотропный гормон	2,0 (1,2) 1,7 (1,3; 2,4)	1,8 (1,1) 1,6 (1,1; 2,1)	0,25

Кузьмин Михаил Юрьевич — к. психол. н., научный сотрудник лаборатории психонейросоматической патологии детского возраста ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ; доцент кафедры общей психологии ФГБОУ ВО ИГУ. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. E-mail: mtrou@mail.ru
Сутурина Лариса Викторовна — д. м. н., профессор, заведующая отделом охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ; профессор кафедры эндокринологии ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. E-mail: L_suturina@sbamsr.irk.ru
(Окончание. Начало см. на с. 52.)

Характеристика обследованных женщин, % (n/N)

Характеристики		Группа 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 237)	P
Род занятий	Законодатели, крупные чиновники, руководители	2,86 (1/35)	2,59 (6/232)	0,63555*
	Специалисты высшего уровня квалификации	48,57 (17/35)	42,24 (98/232)	0,48083**
	Специалисты среднего уровня квалификации	28,57 (10/35)	18,97 (44/232)	0,27435*
	Служащие офисные и по обслуживанию клиентов	8,57 (3/35)	18,10 (42/232)	0,24523*
	Работники торговли	2,86 (1/35)	0,86 (2/232)	0,85430*
	Работники других сфер	8,57 (3/35)	17,24 (40/232)	0,29184*
Образование	Послевузовское	5,71 (2/35)	10,26 (24/234)	0,58815*
	Высшее	77,16 (27/35)	66,66 (156/234)	0,21516**
	Неполное высшее	5,71 (2/35)	3,85 (9/234)	0,94982*
	Среднее профессиональное	5,71 (2/35)	16,24 (38/234)	0,16833*
	Начальное профессиональное	0	0,43 (1/234)	0,27067*
	Полное среднее	5,71 (2/35)	1,71 (4/234)	0,37735*
	Неполное среднее	0	0,85 (2/234)	0,61296*
Доход, руб/мес	Менее 20 000	32,36 (11/34)	33,48 (77/230)	0,89663**
	20 000–29 999	50,00 (17/34)	46,52 (107/230)	0,70446**
	30 000–39 999	11,76 (4/34)	11,74 (27/230)	0,77867*
	40 000–49 999	5,88 (2/34)	5,66 (13/230)	0,73180*
	50 000–59 999	0	1,30 (3/230)	0,84384*
	60 000	0	1,30 (3/230)	0,84384*
Семейное положение	Не замужем	34,48 (10/29)	31,25 (60/192)	0,89287*
	Замужем	48,28 (14/29)	44,28 (85/192)	0,68603**
	Гражданский брак	6,90 (2/29)	14,58 (28/192)	0,40336*
	Раздельное проживание	0	1,56 (3/192)	0,85474*
	В разводе	6,90 (2/29)	6,25 (12/192)	0,78277*
	Вдова	0	1,04 (2/192)	0,61724*
	Предпочитаю не говорить	3,44 (1/29)	1,04 (2/192)	0,85474*

* Критерий χ^2 с поправкой Йетса.

** Критерий Пирсона χ^2 .

Примечание. По некоторым параметрам в выборке были пропущены значения.

и нормальным уровнем пролактина — 31,0 (7,20) и 34,2 (9,89) года соответственно ($p = 0,07$). Как следует из таблицы 2, значимых различий между группами 1 и 2 по роду занятий, семейному статусу, уровню образования и доходов не было.

При анализе степени депрессивных переживаний мы не обнаружили значимых различий между женщинами с гиперпролактинемией и без нее по шкале депрессии Бека в целом (табл. 3). Однако пациентки с гиперпролактинемией были менее удовлетворены жизнью ($U = 2405$, $p < 0,01$), более раздражительны ($U = 2192$, $p < 0,05$), а также чаще отмечали потерю в весе ($U = 2379$, $p < 0,02$).

Анализируя результаты применения методики SF-12, мы отметили, что женщины с гиперпролактинемией чаще испытывают эмоции, затрудняющие их повседневную деятельность ($Z = -2,2$; $p < 0,027$), страдают от боли, мешающей нормальной работе ($Z = -1,97$; $p < 0,045$) или ощущают себя угнетенно и тоскливо ($Z = -1,16$; $p < 0,03$).

Кроме того, мы проанализировали корреляции, существующие между итоговыми показателями оценки качества жизни по опроснику SF-12 и шкале депрессии Бека. Оказалось, что у пациенток с гиперпролактинемией уровень депрессивных переживаний отрицательно связан с итоговым показателем качества жизни ($r = -0,55$; $p < 0,01$), в то

Таблица 3

Результаты оценки степени депрессивных переживаний у женщин с гиперпролактинемией и нормопролактинемией, M (SD) M (25-й; 75-й процентиля), баллы

Шкалы оценки	Группа 1 (n = 35)	Группа 2 (n = 237)	P (U-test)
Шкала Бека	8,14 (7,55) 6,00 (3,0; 11,0)	7,31 (6,12) 6,00 (3,0; 10,0)	0,84
Когнитивно-аффективная субшкала	5,55 (5,92) 3,00 (2,0; 6,0)	4,94 (4,32) 4,00 (1,0; 7,0)	0,91
Субшкала соматических проявлений депрессии	2,50 (2,14) 2,00 (0,0; 4,0)	9,86 (8,81) 2,00 (0,0; 4,0)	0,58

время как у женщин без гиперпролактинемии подобная корреляционная связь значительно слабее ($r = -0,25$; $p < 0,01$). Отмеченные особенности касались преимущественно данных, полученных при анализе суммарных баллов

Оценка параметров уравнения логистической регрессии*

Параметры	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда χ ²	P-значение	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал
Свободный член	-1,005	0,558	-1,79	0,072	—	—
Уровень пролактина	0,0017	0,0008	2,033	0,042	1,001	(0,9996; 1,0026)
Курение	0,856	0,376	2,277	0,0228	2,06	(1,01; 4,18)

* Статистическая значимость логистической модели $\chi^2_{df=1} = 10,876$; $p < 0,005$.

когнитивно-аффективной субшкалы опросника Бека и опросника SF-12: у пациенток с гиперпролактинемией выявлена тесная отрицательная связь между этими показателями ($r = -0,57$, $p < 0,01$), тогда как при нормопролактинемии сила данной связи значительно меньше ($r = -0,22$; $p < 0,02$).

Далее была дана оценка потенциального влияния уровня пролактина и ряда других факторов на вероятность возникновения депрессивного состояния, измеряемого при помощи субшкалы соматических проявлений депрессии Бека. Для этого был применен метод бинарной многофакторной логистической регрессии с использованием последовательного отбора независимых переменных: образования, религии, количества детей, употребления кофе, факта курения, употребления алкоголя, физических нагрузок, категории дохода, профессии, количества человек в семье и, наконец, уровня пролактина в крови. Суммарные баллы, полученные в результате опроса пациенток по опроснику Бека (соматическая субшкала), были перекодированы: 0 — отсутствие депрессии, 1 — наличие депрессии. Порог брался исходя из эмпирических значений среднего по соматической субшкале [13]. Характеристики коэффициентов уравнения логистической регрессии представлены в таблице 4.

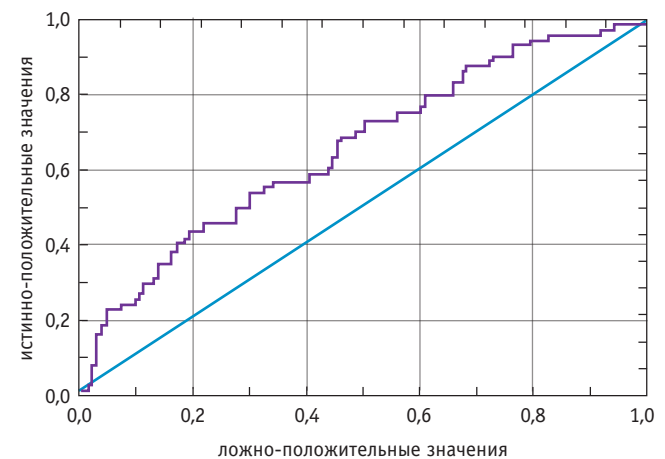
Для оценки качества классификации модели была построена ROC-кривая (рис.), вычислена величина площади под ROC-кривой, составляющая 0,655, что свидетельствует о среднем качестве модели. В то же время доля правильно предсказанных депрессивных переживаний составила 73% (доля истинно-положительных случаев, которые были правильно идентифицированы моделью), а отсутствия депрессии — 50% (доля истинно-отрицательных случаев), что свидетельствует об эффективности модели.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования качества жизни и депрессивных переживаний у женщин с гиперпролактинемией и нормальным уровнем пролактина были отмечены лишь некоторые различия суммарных баллов по конкретным разделам опросников Бека и SF-12, а также особенности взаимосвязей данных показателей при гиперпролактинемии. В ряде зарубежных исследований устойчивая связь гиперпролактинемии и депрессивных состояний также не установлена [3, 6].

По нашим данным, хотя неудовлетворенность жизнью и степень депрессивных переживаний у женщин с гиперпролактинемией несколько выше, чем у здоровых женщин, эти различия неоднозначны. Обнаруженный характер корреляций между показателями, полученными при использовании методики Бека и опросника SF-12 у женщин с гиперпролактинемией, можно интерпретировать в том смысле, что женщины с гиперпролактинемией скорее *воспринимают*

Рис. ROC-кривая оценки качества классификации модели. Площадь под ROC-кривой — 0,655



происходящие с ними события в депрессивном ключе, нежели *испытывают* депрессию.

Результаты применения логистической регрессии позволили заключить, что уровень пролактина вместе с фактором курения влияют на степень депрессивных переживаний у женщин, но только в соматическом аспекте депрессии (субшкала соматических проявлений депрессии Бека). По-видимому, связь депрессивных состояний и гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста имеет сложный характер и обусловлена влиянием дополнительных факторов, в частности, как установлено нами, курения.

Поскольку есть сведения о связи депрессии и некоторых нарушений биоэлементного статуса [14, 15], которые, в свою очередь, имеют патогенетическое значение при гиперпролактинемии [16], а также с особенностями социального плана [17], представляется перспективным изучение роли этих нарушений в реализации связи гиперпролактинемии и депрессивных переживаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного кросс-секционного исследования обнаружено, что пациентки с гиперпролактинемией менее удовлетворены жизнью и более раздражительны. Депрессивные переживания, относящиеся к когнитивно-аффективной сфере, у них гораздо теснее связаны со снижением качества жизни, чем у женщин без гиперпролактинемии. Уровень пролактина в крови и курение воздействуют на показатель, оцениваемый по субшкале соматических проявлений депрессии Бека. Сделано заключение о необходимости изучения дополнительных факторов, потенциально влияющих на связь гиперпролактинемии и качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лабыгина А. В., Сутурина Л. В., Колесникова Л. И., Даржаев З. Ю., Дашиев Б. Г. Репродуктивное здоровье коренного и пришлого населения Восточной Сибири. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2013; 3: 37–9. [Labygina A. V., Suturina L. V., Kolesnikova L. I., Darzhaev Z. Yu., Dashiev B. G. Reproductive health of the indigenous and immigrant population of Eastern Siberia. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2013; 3: 37–9. (in Russian)]
2. Gomes J., Sousa A., Lima G. Hyperprolactinemia: effect on mood? *Eur. Psychiatr.* 2015; 30(suppl. 1): 714.
3. Oliveira M. C., Pizarro C. B., Golbert L., Micheletto C. Hiperprolactinemia e distúrbios psiquiátricos. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2000; 58(3A): 671–6.
4. Kars M., van der Klaauw A. A., Onstein C. S., Pereira A. M., Romijn J. A. Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 157(2): 133–9.
5. Yang M. S., Cheng W. J., Huang M. C. Dose-related hyperprolactinemia induced by venlafaxine. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2009; 33(4): 733–4.
6. Reavley A., Fisher A. D., Owen D., Creed F. H., Davis J. R. Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1997; 47(3): 343–8.
7. Froes Brandao D., Strasser-Weippl K., Goss P. E. Prolactin and breast cancer: The need to avoid undertreatment of serious psychiatric illnesses in breast cancer patients: a review. *Cancer*. 2016; 122(2): 184–8.
8. Melmed S., Casanueva F. F., Hoffman A. R., Kleinberg D. L., Montori V. M., Schlechte J. A. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(2): 273–88.
9. Елшанский С. П., Ануфриев А. Ф., Ефимова О. С., Семенов Д. В. Особенности ретестовой надежности шкалы депрессии А. Бека. *Психология, социология и педагогика*. 2016; 4. <http://psychology.snauka.ru/2016/04/6649> (дата обращения — 01.10.2017). [Elshanskii S. P., Anufriev A. F., Efimova O. S., Semenov D. V. Osobennosti retestovoi nadezhnosti shkaly depressii A. Beka. *Psikhologiya, sotsiologiya i pedagogika*. 2016; 4. <http://psychology.snauka.ru/2016/04/6649> (data obrashcheniya — 01.10.2017). (in Russian)]
10. Новик А. А., Ионова Т. И.; Шевченко Ю. Л., ред. *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. М.: ОЛМА-ПРЕСС; 2007. 313 с. [Novik A. A., Ionova T. I.; Shevchenko Yu. L., red. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine*. М.: OLMA-PRESS; 2007. 313 s. (in Russian)]
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера; 2002. 312 с. [Rebrova O. Yu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica*. М.: Media Sfera; 2002. 312 s. (in Russian)]
12. Мاستицкий С., Шитиков В. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R. Хайдельберг — Лондон — Тольятти; 2014: 400. [Mastitskii S., Shitikov V. *Statisticheskii analiz i vizualizatsiya dannykh s pomoshch'yu R. Khaidel'berg — London — Tol'yatti*; 2014: 400. (in Russian)]
13. Morley S., Williams A. C., Black S. A confirmatory factor analysis of the Beck Depression Inventory in chronic pain. *Pain*. 2002; 99(1–2): 289–98.
14. Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Звонкова Н. Г., Пак Л. А., Шелковский В. И. *Магний и его препараты в психоневрологии. Эффект. фармакотерапия*. 2012; 4: 8–12. [Studenikin V. M., Tursunkhuzhaeva S. Sh., Zvonkova N. G., Pak L. A., Shelkovskii V. I. *Magnii i ego preparaty v psikhonevrologii. Effekt. farmakoterapiya*. 2012; 4: 8–12. (in Russian)]
15. Фесюн А. Д., Скальный А. В. Депрессия и элементный статус человека. *Микроэлементы в медицине*. 2009; 10(1–2): 71–8. [Fesyun A. D., Skal'nyi A. V. *Depressiya i elementnyi status cheloveka. Mikroelementy v meditsine*. 2009; 10(1–2): 71–8. (in Russian)]
16. Сутурина Л. В., Попова Л. Н. Бесплодие и гиперпролактинемия: патогенетическая роль некоторых токсических элементов. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014; 1: 9–12. [Suturina L. V., Popova L. N. *Besplodie i giperprolaktinemiya: patogeneticheskaya rol' nekotorykh toksicheskikh elementov. Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2014; 1: 9–12. (in Russian)]
17. Беляева Е. Н., Вассерман Л. И., Мазо Г. Э. Клинико-психологическая диагностика и оценка фактора семейных отношений у пациенток с послеродовой депрессией. *Сиб. психол. журн.* 2011; 42: 6–13. [Belyaeva E. N., Vasserman L. I., Mazo G. E. *Kliniko-psikhologicheskaya diagnostika i otsenka faktora semeinykh otноshenii u patsientok s poslerodovoi depressiei. Sib. psikhol. zhurn.* 2011; 42: 6–13. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Кузьмин М. Ю., Аталян А. В., Сутурина Л. В. Качество жизни и депрессивные переживания женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией // *Доктор.Ру*. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 52–56.

Citation format for this article:

Kuzmin M. Yu., Atalyan A. V., Suturina L. V. Quality of Life and Depressive Symptoms in Women of Reproductive Age with Hyperprolactinemia. *Doctor.Ru*. 2017; 13(142)—14(143): 52–56.



Оценка репродуктивного профиля женщин второго поколения потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию после ядерного взрыва 29 августа 1949 года

Ю. А. Дударева, В. А. Гурьева

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Цель исследования: сравнительная оценка основных показателей репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков в зависимости от суммарной эффективной дозы (ЭД), полученной прародителями после ядерного взрыва 29 августа 1949 г. на Семипалатинском полигоне.

Дизайн: аналитическое одномоментное (поперечное) исследование.

Материалы и методы. Основную группу составили 67 женщин, прародители которых находились в зоне радиационного воздействия ядерного взрыва 29 августа 1949 г. на Семипалатинском полигоне. Их разделили на две подгруппы: в 1-ю включены 12 женщин, предки которых получили максимальную ЭД 121,2–157,1 сЗв, во 2-ю — 55 женщин, предки которых получили суммарную (накопленную) ЭД 44,3–63,3 сЗв. В контрольную группу вошли 53 женщины. Критерий включения в нее — отсутствие факта проживания всех трех поколений на территории, подвергшейся радиационному воздействию.

Проведено общее обследование, включавшее оценку клинических и параклинических параметров репродуктивного здоровья, прежде всего гинекологического статуса. Изучали субпопуляционную структуру иммунокомпетентных клеток периферической крови (Т-лимфоциты — CD3+, Т-хелперы — CD4+, цитотоксические Т-клетки — CD8+), фагоцитарный индекс. Проводили количественную оценку уровней основных провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-6.

Результаты. Установлен значительно более высокий уровень гинекологической заболеваемости у участниц основной группы по сравнению с контрольной вне зависимости от ЭД, полученной прародителями: 234,3 против 96,2 ($p < 0,05$). Среди гинекологических заболеваний у женщин основной группы чаще всего встречались нарушения менструального цикла и репродуктивной функции, хронические воспалительные процессы гениталий, гормонально-зависимые заболевания. Среди нарушений менструального цикла у них преобладал гипоменструальный синдром (олигоменорея, аменорея), при этом он начинался с менархе. Менархе у участниц основной группы было более поздним по сравнению со сверстницами из контрольной группы: 13,5 года против 12,7 года ($p < 0,05$).

Нарушения цитокинового баланса встречаются чаще у женщин основной группы. Не выявлены различия в проценте отклонений от нормы уровней ИЛ-1 β и ФНО- α в зависимости от полученной прародителями дозы радиации. Однако уровень ИЛ-6 был чаще повышен у женщин, прародители которых получили более высокую ЭД: 50,0% против 12,7% ($p < 0,05$). Нарушения функциональной активности клеточного звена иммунитета установлены у всех женщин основной группы, так как содержание цитотоксических Т-клеток было снижено до $22,4 \pm 4,3\%$, а иммунорегуляторный индекс увеличен до $1,9 \pm 0,4$ что значимо отличалось от контрольной группы (для обоих показателей $p < 0,05$). При этом у участниц основной группы, прародители которых получили большую дозу радиации, отмечено меньшее содержание в крови цитотоксических Т-клеток ($21,1 \pm 4,2\%$ против $23,4 \pm 3,4\%$; $p < 0,05$).

Заключение. У женщин второго поколения потомков лиц, подвергшихся воздействию радиации, ниже показатели репродуктивного здоровья по сравнению с женщинами, проживающими на территории, не подвергавшейся таковому, однако различия в ЭД, полученной прародителями, не оказывали особого влияния на состояние здоровья.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, потомки, радиационное воздействие, эффективная доза.

Reproductive Profile Assessment of Female Second-Generation Descendants of People Exposed to Radiation after the Nuclear Test of August 29, 1949

Yu. A. Dudareva, V. A. Gurieva

Altai State Medical University, Barnaul

Study Objective: To compare basic reproductive health parameters in females, in relationship to the radiation total effective dose equivalent (TEDE) received by their grandparents after the nuclear test conducted at the Semipalatinsk Test Site on August 29, 1949.

Study Design: This was an analytical, one-stage (cross-sectional) study.

Materials and Methods: The main group consisted of 67 women whose grandparents were exposed to radiation after the nuclear test conducted at the Semipalatinsk Test Site on August 29, 1949. These women were divided into two subgroups: subgroup 1 consisted of 12 women whose ancestors' maximum TEDE had been 121.2 to 157.1 cSv, and subgroup 2 was made up of 55 women whose ancestors' total (cumulative) effective dose had been 44.3 to 63.3 cSv. The control group was made up of 53 women. Criteria for inclusion in the control group were that neither they nor their parents or grandparents had lived in areas exposed to radiation.

Study participants underwent physical examination, including assessment of clinical and paraclinical reproductive health parameters, primarily those related to gynecological and obstetric status. Subpopulation profiles of peripheral blood immune cells (CD3⁺ T-cells, CD4⁺ T-helpers, and CD8⁺ cytotoxic T-cells) were studied and phagocytic index was measured. Levels of main proinflammatory cytokines were measured; these included tumor necrosis factor- α (TNF α), interleukin (IL) 1 β , and IL6.

Гурьева Валентина Андреевна — д. м. н., профессор, врач акушер-гинеколог высшей категории, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. E-mail: vgurjeva@yandex.ru

Дударева Юлия Алексеевна — д. м. н., врач акушер-гинеколог высшей категории, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40. E-mail: julia.dudareva@mail.ru



Study Results: The study showed a significantly higher prevalence of gynecological disorders in the main group than in the control group, regardless of the TEDE received by the women's grandparents (234.3 vs. 96.2, respectively; $p < 0.05$). The most common gynecological disorders in the main group were menstrual disturbances, reproductive disorders, chronic pelvic inflammatory disease, and hormone-dependent disorders. The most common menstrual disturbance was hypomenorrhea (oligomenorrhea or amenorrhea), beginning at the menarche. Participants in the main group experienced the menarche later than their age-matched controls: 13.5 vs. 12.7 ($p < 0.05$).

Cytokine imbalance was most often present in the main group. The rates of abnormal IL-1 β and TNF α levels were independent of the radiation dose received by the women's grandparents. Higher IL-6 levels were, however, more frequently observed in women whose grandparents had received higher TEDE (50.0% vs. 12.7%, respectively; $p < 0.05$). Cellular immunity dysfunction was found in all women in the main group: levels of cytotoxic T-cells were decreased to $22.4 \pm 4.3\%$ and the immunoregulatory ratio was elevated up to 1.9 ± 0.4 , which was significantly different from the control group values ($p < 0.05$ for both comparisons). The main group participants whose grandparents had received higher radiation doses had lower blood levels of cytotoxic T-cells ($21.1 \pm 4.2\%$ vs. $23.4 \pm 3.4\%$; $p < 0.05$).

Conclusion: Female second-generation descendants of people exposed to radiation had poorer reproductive health parameters than women living in areas not exposed to radiation. Their health parameters, however, were not particularly affected by the TEDE levels received by their grandparents.

Keywords: reproductive health, descendants, radiation exposure, effective dose equivalent.

Проведение ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне в 1949–1962 гг. оказало негативное воздействие на население Алтайского края [1, 2]. Особенно значимым для некоторых районов было первое испытание 29 августа 1949 г., произведенное при неблагоприятных погодных условиях [1–3].

Наиболее сложной была ретроспективная реконструкция доз радиационного воздействия путем математического моделирования для каждого населенного пункта Алтайского края в соответствии с хронологией взрывов [1].

Проведенное ранее исследование показало, что у непосредственно облученных женщин частота соматической патологии, гинекологических заболеваний, нарушений менструальной функции выше в зонах с более высокой эффективной дозой (ЭД) радиационного воздействия [3]. Изменения в системе иммунитета также были более выражены у населения, получившего более высокую ЭД [1, 2].

Изучение состояния здоровья второго поколения потомков в детском возрасте в зависимости от ЭД радиационного воздействия на предков показало, что уровень заболеваемости превышал показатели контрольной группы вне зависимости от дозы облучения предков [1]. Особенно низкий уровень соматического здоровья был у детей, предки которых получили максимальную дозу радиации, причем в большей степени у девочек в возрасте 7–15 лет за счет заболеваний мочевыделительной системы, верхних дыхательных путей, болезней кишечника, в то же время заболевания щитовидной железы чаще наблюдались у девочек, прародители которых получили меньшую дозу [1]. Более низкие показатели здоровья также были выявлены в результате обследования детей ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, работавших в 1986–1989 гг. [4].

Репродуктивная система женщины является одним из самых чувствительных индикаторов неблагоприятного влияния окружающей среды и отдельных ее компонентов, в частности ионизирующего излучения [3, 5]. Очевиден факт очень тесной взаимосвязи между нарушениями в системе иммунитета и в репродуктивной системе женщины [6]. Нарушения в иммунной системе способны как инициировать развитие патологических процессов, так и влиять на их течение и прогноз [2, 7].

Целью исследования стала сравнительная оценка основных показателей репродуктивного здоровья женщин второго поколения потомков в зависимости от суммарной ЭД, полученной прародителями после ядерного взрыва 29 августа 1949 г. на Семипалатинском полигоне.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование является аналитическим одномоментным (поперечным) с формированием групп на проспектив-

ном этапе с учетом определенных критериев включения и исключения. Одна из основных задач исследования — определение возможной взаимосвязи нарушения репродуктивного здоровья потомков с дозами, полученными прародителями.

Основную группу составили 67 женщин, которых разделили на две подгруппы. Критерии включения в основную группу: фертильный возраст, прародители находились в зоне радиационного воздействия ядерного взрыва 29 августа 1949 г. на Семипалатинском полигоне. В 1-ю подгруппу включены 12 женщин, предки которых получили максимальную ЭД 121,2–157,1 сЗв (с. Беленькое, с. Топольное Угловского района Алтайского края), во 2-ю подгруппу вошли 55 женщин, предки которых получили суммарную (накопленную) ЭД 44,3–63,3 сЗв (с. Лаптев Лог Угловского района, с. Веселоярск Рубцовского района Алтайского края).

В контрольную группу вошли 53 женщины фертильного возраста. Критерий включения в нее — отсутствие факта проживания всех трех поколений на территории, подвергшейся радиационному воздействию.

Критерии исключения из обеих групп: профессиональные вредности, связанные с воздействием радиации, факторов химического производства.

Группы были сопоставимы по возрасту, социальному положению, профессиональному статусу.

Проведено общее обследование, включавшее оценку клинических и параклинических параметров репродуктивного здоровья, прежде всего гинекологического, акушерского статуса. Методом проточной цитофлуориметрии изучали субпопуляционную структуру иммунокомпетентных клеток периферической крови (Т-лимфоциты — CD3+, Т-хелперы — CD4+, цитотоксические Т-клетки — CD8+), фагоцитарный индекс. Методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем Procon (ООО «Протеиновый Контур», г. Санкт-Петербург) проводили количественную оценку уровней основных провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6.

Статистическую обработку данных производили с помощью современных методов с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0, Excel 2007. В виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($X \pm \sigma$) указывали случайные величины при нормальном распределении. Значения долевых показателей (число больных на 100 обследованных) представлены в виде $\hat{p} \pm S_{\hat{p}}$, где \hat{p} — оценка доли, $S_{\hat{p}}$ — стандартная ошибка доли с введением поправки Йетса для бинарного распределения. Статистическую значимость результатов оценивали различными методами с учетом характера признака и типа рас-

пределения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Работа одобрена на заседании Этического комитета в ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 12 от 08.11.2012 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе исследования установлен значительно более высокий уровень гинекологической заболеваемости у участниц основной группы по сравнению с контрольной вне зависимости от дозы, полученной прародителями после ядерного испытания 29 августа 1949 г. (рис. 1).

Частота гинекологических заболеваний у женщин второго поколения потомков, вне зависимости от дозы радиации, полученной прародителями, была выше, чем в контрольной группе, прежде всего за счет нарушений менструального цикла и репродуктивной функции, хронических воспалительных процессов гениталий, гормонально-зависимых заболеваний (табл. 1). Сравнительный анализ частоты патологии репродуктивной сферы у женщин второго поколения потомков в зависимости от ЭД, полученной прародителями, не выявил значимых различий, хотя имеется тенденция к увеличению частоты гормонально-зависимых заболеваний,

эрозии шейки матки, воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища у женщин, прародители которых получили более высокую дозу (см. табл. 1).

Среди нарушений менструального цикла у женщин основной группы преобладал гипоменструальный синдром (олигоменорея, аменорея), при этом он начинался с менархе. Одним из показателей, характеризующим менструальную функцию, функционирование гипоталамо-гипофизарной системы является возраст менархе (первая менструация). Менархе у женщин основной группы было более поздним по сравнению со сверстницами, прародители которых проживали на территории, не подвергшейся радиационному воздействию (рис. 2).

Далее изучены основные показатели иммунной системы, так как именно она первой отвечает на различные неблагоприятные факторы окружающей среды. Сравнительная оценка количества имеющих отклонения в содержании провоспалительных цитокинов показала, что нарушения цитокинового баланса встречаются чаще у женщин основной группы (рис. 3). Не выявлены различия в проценте отклонений от нормы уровней ИЛ-1 β , ФНО- α в зависимости от полученной прародителями дозы радиации. Однако уровень ИЛ-6 был чаще повышен у женщин, прародители которых получили более высокую ЭД ($p < 0,05$) (см. рис. 3).

Нарушения функциональной активности клеточного звена иммунитета установлены у всех женщин основной

Рис. 1. Распространенность гинекологической патологии (на 100 обследованных) в группах исследования.

* Здесь, в рисунках 2, 3 и в таблицах 1, 2: отличие от контрольной группы статистически значимо ($p < 0,05$)

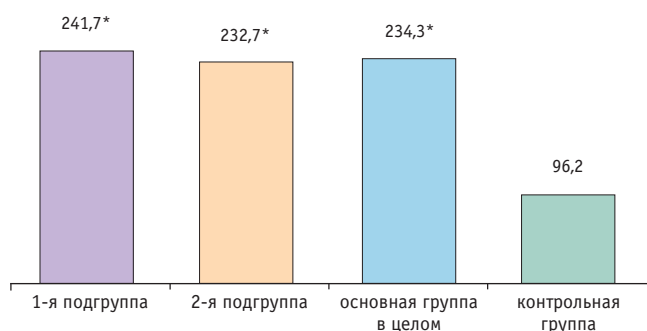


Рис. 2. Возраст менархе в группах исследования

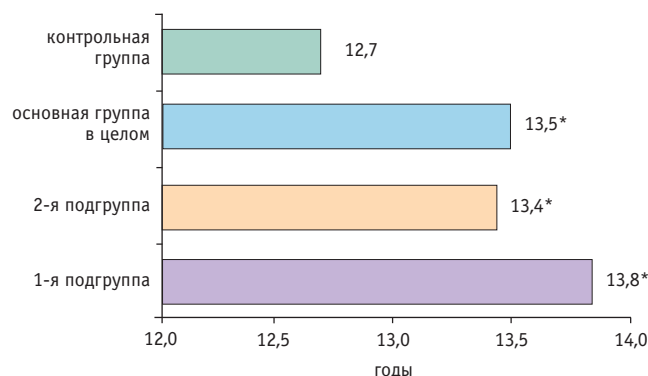


Таблица 1

Частота гинекологической патологии в группах исследования

Нозологии	Основная группа						Контрольная группа	
	1-я подгруппа (n = 12)		2-я подгруппа (n = 55)		в целом (n = 67)		группа (n = 53)	
	абс.	$\hat{P} \pm S_p(\%)^t$	абс.	$\hat{P} \pm S_p(\%)^t$	абс.	$\hat{P} \pm S_p(\%)^t$	абс.	$\hat{P} \pm S_p(\%)^t$
Воспалительные заболевания матки и яичников	5	41,7 \pm 17,8	22	40,0 \pm 13,0	27	40,3 \pm 11,8*	11	20,8 \pm 1,5
Воспалительные заболевания шейки матки и влагалища	6	50,0 \pm 20,2*	18	32,7 \pm 12,4	24	35,8 \pm 11,5*	5	9,4 \pm 1,1
Эрозия и эктропион шейки матки	9	75,0 \pm 24,5	29	52,7 \pm 13,2	38	56,7 \pm 11,9	30	56,6 \pm 13,3
Нарушения менструального цикла	5	41,7 \pm 17,8*	23	41,8 \pm 13,0*	28	41,8 \pm 11,8*	1	1,9 \pm 0,5
Бесплодие	3	25,0 \pm 7,8*	25	45,5 \pm 13,2*	28	41,8 \pm 11,8*	2	3,8 \pm 0,7
Гормонально-зависимые заболевания (миома матки, кисты яичников, доброкачественная дисплазия молочной железы)	3	25,0 \pm 10,2	9	16,4 \pm 8,7	12	17,9 \pm 8,1*	2	3,8 \pm 0,7

Показатели иммунограммы у 2-го поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия, в зависимости от зоны проживания

Показатели иммунограммы	Основная группа						Контрольная группа	
	1-я подгруппа (n = 12)		2-я подгруппа (n = 55)		в целом (n = 67)		группа (n = 30)	
	X	± σ	X	± σ	X	± σ	X	± σ
T-хелперы CD3+, %	67,1	4,1	67,2	6,1	67,1	5,7	66,9	5,4
T-хелперы CD4+, %	39,3	3,9	41,1	4,6	40,8	4,5	39,4	5,3
Цитотоксические Т-клетки CD8+, %	21,1**	4,2	23,4	3,4	22,4*	4,3	25,5	3,8
Иммунорегуляторный индекс (соотношение CD4+/CD 8+)	1,9	0,3	1,6	0,3	1,9	0,4	1,6	0,3
В-клетки, %	9,3	2,9	9,6	3,04	9,6	3,0	9,8	3,3
HLA DR, %	9,4	2,9	10,4	3,1	10,4	3,1	9,4	2,1
Фагоцитарный индекс	52,2*	7,9	52,4*	7,5	52,2*	7,5	56,5	6,1

группы, так как содержание цитотоксических Т-клеток было снижено до $22,4 \pm 4,3\%$, а иммунорегуляторный индекс увеличен до $1,9 \pm 0,4$, что значимо отличалось от контрольной группы (для обоих показателей $p < 0,05$) (табл. 2). При этом у участниц основной группы, прародители которых получили большую дозу радиации, отмечено меньшее содержание в крови цитотоксических Т-клеток ($p < 0,05$), что подтверждает отдаленные последствия радиационного воздействия в поколениях и более выраженные изменения в клеточном звене иммунитета (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что у женщин второго поколения потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию, вне зависимости от ЭД, полученной прародителями, проявлениями отдаленных радиационных воздействий стали более позднее менархе, увеличение частоты нарушений менструального цикла, бесплодия, что является следствием гипоталамо-гипофизарной дисфункции, характерной для данной категории женщин. Вероятнее всего, одной из причин этого, как и хронического течения воспалительных заболеваний женских половых органов, является дисфункция иммунной системы — повышенные уровни провоспалительных цитокинов, функциональные изменения в клеточном звене иммунитета.

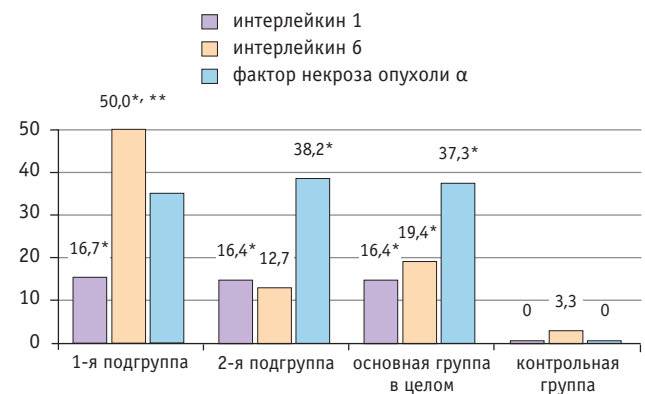
Фундаментальные работы отечественных авторов показали, что потомки облученных вплоть до второго поколения имеют характерные нарушения в иммунной системе, ассоциированные с радиационным воздействием и проявляющиеся прежде всего увеличением экспрессии [1, 2] и продукции провоспалительных цитокинов, а также изменениями функциональной активности в клеточном звене иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования у женщин второго поколения потомков лиц, подвергшихся воздействию

Рис. 3. Частота отклонений в содержании провоспалительных цитокинов в группах исследования.

** Здесь и в таблице 2: отличие от 2-й подгруппы статистически значимо ($p < 0,05$)



радиации, ниже показатели репродуктивного здоровья по сравнению с женщинами, проживающими на территории, не подвергавшейся таковому, однако различия в эффективной дозе (ЭД), полученной прародителями, не оказывали особого влияния на состояние здоровья. Возможно, тому причиной являются недостаточно выраженные различия доз воздействия на прародителей либо недостаточная выборка обследуемых. Имеет колоссальное значение и сложность выделения значимости степени радиационного воздействия из многообразия других эндогенных и экзогенных факторов, влияющих на репродуктивное здоровье женщины.

Обнаружены более глубокие нарушения в клеточном звене иммунитета у участниц, прародители которых получили максимальные дозы радиационного воздействия, но значимые различия в степени выраженности репродуктивных нарушений в зависимости от ЭД, полученной прародителями, не выявлены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шойхет Я. Н., Лоборев В. М., Судаков В. В., Гордеев К. И., Лагутин А. А., Киселев В. И.; Шойгу С. К., ред. Последствия радиационного воздействия ядерных испытаний на население Алтайского края и меры по его социальной защите. Барнаул: Азбука; 2003. 411 с. [Shoikhet Ya. N., Loborev V. M., Suda-

kov V. V., Gordeev K. I., Lagutin A. A., Kiselev V. I.; Shoigu S. K., red. Posledstviya radiatsionnogo vozdeystviya yadernykh ispytaniy na naselenie Altaiskogo kraya i меры по его sotsial'noi zashchite. Barnaul: Azbuka; 2003. 411 s. (in Russian)]

2. Шойхет Я. Н., Козлов В. А., Коненков В. И., Киселев В. И., Сенников С. В., Колядо И. Б. и др. Иммунная система населения,

- подвергшегося радиационному воздействию на следе ядерного взрыва. Барнаул; 2000. 179 с. [Shoikhet Ya. N., Kozlov V. A., Konenkov V. I., Kiselev V. I., Sennikov S. V., Kolyado I. B. i dr. *Immunnaya sistema naseleniya, podvergshegosya radiatsionnomu vozdeistviyu na slede yadernogo vzryva. Barnaul; 2000. 179 s. (in Russian)*]
3. Гурьева В. А. Состояние здоровья женщин в двух поколениях, проживающих на территории, подвергшейся радиационному воздействию при испытаниях ядерного устройства на Семипалатинском полигоне: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб.; 1996. 34 с. [Gur'eva V. A. *Sostoyanie zdorov'ya zhenshchin v dvukh pokoleniyakh, prozhivayushchikh na territorii, podvergsheysya radiatsionnomu vozdeistviyu pri ispytaniyakh yadernogo ustroystva na Semipalatinskoy poligone: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. SPb.; 1996. 34 s. (in Russian)*]
 4. Корнев М. Н., Бориско Г. А., Кашина-Ярмак В. Л. Состояние здоровья детей, рожденных в семьях родителей, облученных вследствие аварии на Чернобыльской АЭС. Клиническая педиатрия. 2012; 6(41): 66–70. [Kornev M. N., Borisko G. A., Kashina-Yarmak V. L. *Sostoyanie zdorov'ya detei, rozhdennykh v sem'yakh roditelei, obluchennykh vsledstvie avarii na Chernobyl'skoi AES. Klin. pediatriya. 2012; 6(41): 66–70. (in Russian)*]
 5. Куценко И. Г., Карпов А. Б., Евтушенко И. Д., Тахауов Р. М. К вопросу о влиянии ионизирующего излучения на репродуктивную систему женщин. Здравоохранение Российской Федерации. 2006; 4: 47–51. [Kutsenko I. G., Karpov A. B., Evtushenko I. D., Takhaouov R. M. *K voprosu o vliyaniy ioniziruyushchego izlucheniya na reproduktivnyuyu sistemu zhenshchin. Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii. 2006; 4: 47–51. (in Russian)*]
 6. Ширшев С. В. Механизмы иммунно-эндокринного контроля процессов репродукции. Екатеринбург: УрО РАН; 2002. 431 с. [Shirshov S. V. *Mekhanizmy immunno-endokrinnoy kontrolya protsessov reprodukcii. Ekaterinburg: UrO RAN; 2002. 431 s. (in Russian)*]
 7. Аклеев А. В., Овчарова Е. С. Иммунный статус людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007; 52(3): 5–9. [Akleev A. V., Ovcharova E. S. *Immunnyi status lyudei, podvergshikhsya khronicheskomu radiatsionnomu vozdeistviyu, v otdalennyye sroki. Med. radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2007; 52(3): 5–9. (in Russian)*]

Библиографическая ссылка:

Дударева Ю. А., Гурьева В. А. Оценка репродуктивного профиля женщин второго поколения потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию после ядерного взрыва 29 августа 1949 года // Доктор.Ру. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 57–61.

Citation format for this article:

Dudareva Yu. A., Gurieva V. A. Reproductive Profile Assessment of Female Second-Generation Descendants of People Exposed to Radiation after the Nuclear Test of August 29, 1949. Doctor.Ru. 2017; 13(142)—14(143): 57–61.



Особенности функционального состояния нервной системы у беременных с посткоммоционным синдромом

В. В. Симрок, И. В. Цыганенко

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки

Цель исследования: изучение функционального состояния нервной системы беременных с посткоммоционным синдромом (ПКС) после легкой закрытой черепно-мозговой травмой (ЛЗЧМТ) и влияния его на акушерскую ситуацию.

Дизайн: наблюдательное исследование типа «случай–контроль».

Материалы и методы. Обследованы 119 женщин. Основную группу (ОГ, n = 67) составили беременные с ПКС после ЛЗЧМТ, группу сравнения (ГС, n = 32) — небеременные женщины с ПКС, группу контроля (ГК, n = 20) — соматически здоровые беременные. Выраженность субъективных симптомов, когнитивных и психовегетативных нарушений оценивали с помощью модифицированной шкалы посткоммоционных симптомов M. R. Lovell и соавт. Нейропсихологический статус у беременных с ПКС определяли в 12 и в 23 недели гестации.

Результаты. В ОГ наблюдалось ухудшение нейропсихологического статуса с 23 недель беременности (головная боль усиливалась, бесспокоила чаще; учащались нарушения сна, раздражительность, нервозность, периодические сердцебиения, были более выражены общая слабость и эмоциональная лабильность). У обследованных женщин по распространенности доминировали над остальными неврологическими синдромами ПКС следующие (в ОГ и ГС соответственно): синдром вегетативной дисфункции (32,72% и 34,38%), цефалгический (21,84% и 25,00%), когнитивных нарушений (19,54% и 18,75%) и астенический (12,54% и 15,63%), вестибулярный (2,37% и 6,25%).

У беременных ОГ фетоплацентарная дисфункция развивалась в 3,6 раза чаще, задержка внутриутробного развития плода — в 4,6 раза чаще, гипертензивные расстройства во время беременности — в 2,8 раз чаще по сравнению с участницами ГК. Преждевременные роды у беременных ОГ по сравнению с женщинами ГК имели место в 2,8 раза чаще, кесарево сечение — в 2,5 раза чаще.

Заключение. Беременность и ПКС отягощают друг друга, что требует дополнительного изучения общих звеньев патогенеза акушерских и неврологических осложнений для решения вопросов профилактической, лечебной и акушерской тактики по отношению к беременным с неврологическими расстройствами после перенесенной ЧМТ.

Ключевые слова: беременность, посткоммоционный синдром, нейропсихологический статус.



Nervous System Functioning in Pregnant Women with Postconcussion Syndrome

V. V. Simrok, I. V. Tsyganenko

St. Luka Lugansk State Medical University

Study Objective: To study nervous system functioning in pregnant women with postconcussion syndrome (PCS) following mild closed traumatic brain injury and to assess the effects of this syndrome on obstetric outcomes.

Study Design: This was an observational case-control study.

Materials and Methods: One hundred and nineteen women were examined in the study. The main group (MG) consisted of 67 pregnant women with PCS following mild closed traumatic brain injury; the comparison group (ComG) was made up of 32 non-pregnant women with PCS, and the control group (ConG) was comprised of 20 pregnant women without somatic disorders. The intensity of symptoms and cognitive and psychovegetative impairments was assessed by a modified version of the Post-Concussion Symptom Scale developed by M. R. Lovell et al. Neuropsychological status of the pregnant women with PCS was assessed on weeks 12 and 23 of pregnancy.

Study Results: In main group patients neuropsychological status started to deteriorate at week 23 of pregnancy: headache became more intense, headache and sleep problems became more frequent, irritability, nervousness, and occasional palpitations were reported more often, and general malaise and emotional lability became more marked. The following neurological syndromes were the most commonly observed components of PCS in the MG and ComG, respectively: autonomic dysfunction (32.72% and 34.38%), cephalgia (21.84% and 25.00%), cognitive impairments (19.54% and 18.75%), asthenia (12.54% and 15.63%), and vestibular dysfunction (2.37% and 6.25%).

In the MG the frequency of fetoplacental dysfunction, intrauterine growth retardation, and hypertensive disorders during pregnancy was greater (3.6, 4.6, and 2.8 times, respectively) than in the ConG. In the MG preterm deliveries occurred 2.8 times more often, and cesarean section was performed 2.5 times more frequently than in the ConG.

Conclusion: Pregnancy and PCS are mutually exacerbating conditions, which requires further investigation of their common pathogenic pathways underlying obstetric and neurological complications. This will help develop preventive, therapeutic, and obstetric strategies for pregnant women with post-head injury neurological disorders.

Keywords: pregnancy, postconcussion syndrome, neuropsychological status.

Ежегодный прирост количества перенесших закрытую черепно-мозговую травму (ЗЧМТ) составляет, по данным ВОЗ, за последние 10–15 лет в среднем 2% [1]. Больные же с так называемой легкой ЗЧМТ (ЛЗЧМТ) составляют около 80% от общего числа госпитализированных по поводу ЗЧМТ [2]. По данным литературы, различные неврологи-

ческие, психические, психологические расстройства встречаются у 50–70% перенесших ЛЗЧМТ [3, 4].

В МКБ-10 последствия ЧМТ определяется как постконтузионный, или посткоммоционный синдром (ПКС) (шифр F07.2). ПКС проявляется головной болью, быстрой утомляемостью, нарушением сна, раздражительностью, тревогой, депрессией

Симрок Василий Васильевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ректор ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки». 91045, г. Луганск, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г. E-mail: partus7@yandex.ru

Цыганенко Ирина Васильевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки». 91045, г. Луганск, кв-л 50-летия Оборона Луганска, д. 1г. E-mail: kosenkoira@list.ru

или аффективной лабильностью, изменением поведения, периодическим головокружением, вегетативной дисфункцией, признаками астено-невротического синдрома, повышенной чувствительностью к свету и звукам [5, 6]. По мнению некоторых исследователей, частое возникновение относительно устойчивых посттравматических нарушений в отдаленном периоде ЛЗЧМТ можно объяснить тем, что гемодинамические, морфологические, метаболические и иммунные изменения, происходящие в структурах головного мозга, иногда продолжаются и после окончания острого периода [7, 8]. То есть под внешним клиническим выздоровлением после перенесенной ЛЗЧМТ вследствие высокой пластичности и компенсаторной способности головного мозга нередко кроются функциональная слабость и лабильность нервной системы (а порой и значительные структурные изменения и дефекты головного мозга), которые могут клинически проявляться при возникновении неблагоприятных условий [7].

Гестация, являясь периодом, когда происходит напряжение всех без исключения систем организма, выступает своеобразным тестом на адаптационную способность последнего. Для благоприятного течения беременности необходимо консолидированное функционирование всех систем организма, нарушение в любой из которых приводит к реципрокным изменениям в других системах, что снижает эффективность эволюционно приобретенной системы защиты материнского организма и вызывает расстройства его функционирования.

Сложность диагностики ПКС на фоне беременности объясняется следующим: во-первых, в случае дезадаптации ЦНС на фоне ПКС во время беременности развивается симптомокомплекс, присущий болезням различных органов и систем, а не только патогномичным осложнениям беременности, однако этот симптомокомплекс заранее врачи не связывают с заболеваниями ЦНС и не считают ведущим этиологическим фактором; во-вторых, патологический процесс, возникающий в головном мозге при ПКС, является эволюционно выработанной тканевой реакцией, которая проявляется деструкцией мембран, аутолитическими процессами и вызывает окислительный стресс [9].

При беременности на фоне ПКС наблюдаются функциональная недостаточность и истощение скомпрометированных механизмов регуляции сосудистого тонуса, особенно симпатно-адреналовой системы, поэтому заболевание приобретает прогрессивное течение и имеет основные проявления в сосудистой системе, что выражается спазмом или расширением сосудов и проявляется переходящей АГ или гипотонией, синусовой тахикардией или брадикардией, нарушением терморегуляции, церебральным, кардиальным или периферическим ангиоспазмом.

В субъективном статусе беременных с ПКС доминируют цефалгии, проявления астении, сенсорные феномены, вестибулярные расстройства, которые также имеют связь с сосудистыми нарушениями. Но часто без внимания акушеров-гинекологов остается тот факт, что аналогичный вазоспазм происходит и в сосудах, которые отвечают за функционирование фетоплацентарного комплекса. К факторам, способствующим ухудшению неврологического статуса при прогрессирующем или ремитирующем течении неврологических синдромов у беременных с последствиями ЧМТ, относятся психоэмоциональное перенапряжение, угроза прерывания беременности, угроза преждевременных родов, преэклампсия, патологические роды, осложнения в послеродовом периоде [2, 7]. Таким образом, беременность и ПКС отягощают друг друга.

Цель исследования: изучение функционального состояния нервной системы беременных с ПКС после ЛЗЧМТ и влияния его на акушерскую ситуацию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в течение 2010–2017 гг. в Луганском городском перинатальном центре на базе кафедры акушерства и гинекологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки» (заведующий кафедрой — д. м. н., проф. В. В. Симрок). В исследование включены 119 женщин. Основную группу (ОГ, $n = 67$) составили беременные с последствиями ЛЗЧМТ, которые наблюдались с момента постановки на учет в женской консультации, группу сравнения (ГС, $n = 32$) — небеременные женщины с ПКС после ЛЗЧМТ, которые наблюдались у невропатолога. Группы были конгруэнтны по возрасту, социальным показателям, экстрагенитальной патологии, акушерскому и гинекологическому анамнезу. Полученные ЧМТ у участниц ОГ и ГС: сотрясение головного мозга — 58 (86,57%) и 27 (84,38%), ушиб головного мозга легкой степени — 9 (13,43%) и 5 (15,62%) соответственно.

В группу контроля (ГК, $n = 20$) вошли соматически здоровые беременные, которые по возрасту, социальным показателям, экстрагенитальной патологии (кроме ПКС), акушерскому и гинекологическому анамнезу были сопоставимы с беременными ОГ.

Выраженность субъективных симптомов, когнитивных и психовегетативных нарушений оценивали с помощью модифицированной шкалы посткоммоционных симптомов М. R. Lovell и соавт. (МШПКС). Она предусматривает оценку выраженности 20 самых частых симптомов в баллах — от 0 до 6. Нейропсихологический статус у беременных с ПКС определяли в 12 и в 23 недели гестации.

Анализ и статистическую обработку цифрового материала проводили с использованием стандартных компьютерных программ. Все полученные данные анализировали с помощью программ Microsoft Excel, SPSS for Windows. В клинических группах составляли вариационные ряды, при обработке которых определяли следующие показатели: среднее арифметическое, среднее квадратическое отклонение, погрешность средней арифметической. Для вариационных рядов осуществляли также проверку нормальности распределения и равенств генеральных дисперсий по Фишеру. Оценку вероятности производили по методу Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, при котором доверительная вероятность равна 95,5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анамнестические данные заболевания и жизни, объективное исследование, нейропсихологическое тестирование и неврологическое обследование беременных с последствиями ЛЗЧМТ позволили выявить как субъективную, так и объективную неврологическую симптоматику. Данные МШПКС приведены в *таблице 1*.

Статистически значимая разница в частоте симптомов ПКС у женщин ОГ в 12 недель текущей беременности и участниц ГС не установлена.

Наблюдая за женщинами с ПКС в течение беременности, мы обратили внимание на ухудшение неврологического статуса участниц ОГ с 23 недель беременности (головная боль беспокоила чаще, приобретая большую интенсивность; чаще отмечали нарушения сна, раздражительность, нервозность, периодические сердцебиения,

стали более выраженными общая слабость и эмоциональная лабильность).

С помощью МШПКС в исследованных группах в гестационном сроке 23 недели получены данные, представленные в таблице 2.

Имела место разница в выраженности симптомов у беременных с ПКС в 23 недели и у небеременных женщин с ПКС, чего не наблюдалось в 12 недель (см. табл. 1).

С учетом субъективной и объективной неврологической симптоматики нами выделены несколько ведущих синдромов. У каждой больной отмечались два и более синдрома одновременно, поэтому ведущим считали тот синдром, клинические проявления которого, как субъективные, так и объективные, были наиболее выражены. Например: при наличии у больной астенического, инсомнического, цефалгического синдромов больше всего ее беспокоила головная боль, а по результатам нейропсихологического тестирования цефалгический синдром по степени выраженности превалировал над другими — ведущим синдромом считался цефалгический.

У обследованных женщин по распространенности доминировали над остальными неврологическими синдромами ПКС следующие (в ОГ и ГС соответственно): синдром вегетативной дисфункции (32,72% и 34,38%), цефалгический (21,84% и 25,00%), когнитивных нарушений (19,54% и 18,75%) и астенический (12,54% и 15,63%), вестибулярный (2,37% и 6,25%).

Таблица 1

Выраженность посткоммоционного синдрома по модифицированной шкале посткоммоционных симптомов у обследованных женщин, баллы

Симптомы	Основная группа (срок гестации — 12 недель)	Группа сравнения
Головная боль	3,6 ± 0,71	3,3 ± 0, 43
Дневная сонливость	2,3 ± 0,42	1,9 ± 0, 41
Головокружение	2,7 ± 0,53	2,8 ± 0, 32
Онемения или парестезии	1,3 ± 0,78	1,2 ± 0, 23
Нарушение равновесия	1,9 ± 0,42	1,8 ± 0, 12
Удлиненный сон (дольше 9 часов подряд)	1,3 ± 0,12	1,2 ± 0,11
Чувствительность к шуму	2,4 ± 0,31	2,1 ± 0,23
Чувствительность к свету	2,3 ± 0, 22	1,9 ± 0,33
Чувство заторможенности	3,2 ± 0,45	2,9 ± 0, 12
Ослабление внимания	4,1 ± 0,21	3,9 ± 0,34
Общая слабость	4,2 ± 0,53	3,9 ± 0,43
Ослабление памяти	3,8 ± 0,36	3,5 ± 0,33
Нарушение засыпания	3,1 ± 0,13	2,7 ± 0,12
Эмоциональная лабильность	4,3 ± 0,35	4,1 ± 0,22
Раздражительность	3,3 ± 0, 41	3,1 ± 0,13
Грустное настроение	2,5 ± 0,22	2,1 ± 0,11
Нервозность	2,8 ± 0,14	2,6 ± 0,23
Быстрая утомляемость	3,1 ± 0,31	2,8 ± 0,14
Периодические сердцебиения	2,1 ± 0,113	1,6 ± 0,34
Разные страхи	2,9 ± 0,12	2,2 ± 0,22
Суммарная оценка	2,9 ± 0,46	2,6 ± 0,43

Данные синдромы встречались в различных комбинациях друг с другом и с другими синдромами. Полученные нами результаты совпадают с данными литературы [9, 10].

Анализируя ход текущей беременности и родов у беременных ОГ, мы отметили, что фетоплацентарная дисфункция развивалась в 3,6 раза чаще, задержка внутриутробного развития плода — в 4,6 раза чаще, гипертензивные расстройства во время беременности — в 2,8 раз чаще по сравнению с участницами ГК. Преждевременные роды у беременных ОГ по сравнению с женщинами ГК имели место в 2,8 раза чаще; кесарево сечение им производили в 2,5 раза чаще, что связано с преждевременным родоразрешением в связи с прогрессированием гипертензивных расстройств, ухудшением неврологического статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество женщин репродуктивного возраста с посткоммоционным синдромом (ПКС) высоко и имеет тенденцию к увеличению, а соответственно растет и частота беременности и родов на этом преморбидном фоне. Отсутствует объективная оценка тяжести последствий легкой закрытой черепно-мозговой травмы (ЛЗЧМТ), и нарушения, которые

Таблица 2

Выраженность посткоммоционного синдрома по модифицированной шкале посткоммоционных симптомов у обследованных женщин в динамике, баллы

Симптомы	Основная группа (срок гестации — 23 недели)	Группа сравнения
Головная боль	4,7 ± 0,27*	3,2 ± 0,24
Дневная сонливость	2,5 ± 0,12	1,7 ± 0,15
Головокружения	2,6 ± 0,21	2,7 ± 0,17
Онемения или парестезии	1,3 ± 0,08	1,2 ± 0,08
Нарушение равновесия	1,9 ± 0,12	1,8 ± 0,07
Удлиненный сон (дольше 9 часов подряд)	1,1 ± 0,06	1,4 ± 0,07
Чувствительность к шуму	2,6 ± 0,11	2,1 ± 0,11
Чувствительность к свету	2,4 ± 0,26	1,9 ± 0,11
Ощущение заторможенности	3,2 ± 0,14	2,8 ± 0,12
Ослабление внимания	4,5 ± 0,12	4,1 ± 0,12
Общая слабость	5,1 ± 0,46*	3,9 ± 0,21
Ослабление памяти	4,1 ± 0,27*	3,5 ± 0,26
Нарушение засыпания	3,7 ± 0,23*	2,7 ± 0,13
Эмоциональная лабильность	5,5 ± 0,32*	4,1 ± 0,21
Раздражительность	4,1 ± 0,17 *	3,1 ± 0,11
Грустное настроение	2,8 ± 0,07*	2,1 ± 0,07
Нервозность	3,5 ± 0,11*	2,6 ± 0,15
Быстрая утомляемость	3,7 ± 0,11*	2,8 ± 0,09
Периодические сердцебиения	2,6 ± 0,12*	1,6 ± 0,08
Разные страхи	2,9 ± 0,13*	2,2 ± 0,11
Суммарная оценка	3,2 ± 0, 43	2,6 ± 0,46

* Отличие от группы сравнения статистически значимо (p < 0,05).

могут привести к патологическому течению беременности, остаются без внимания акушеров-гинекологов. Внешне такие больные на врачей производят впечатление «невротиков» или даже симулянтов.

Беременность и ПКС отягощают друг друга, что требует дополнительного изучения общих звеньев патогенеза акушерских и неврологических осложнений для решения вопросов профилактической, лечебной и акушерской тактики по отношению к беременным с неврологическими расстройствами после перенесенной ЧМТ. ЛЗЧМТ приводит

к нарушению нормального функционирования ряда нейрональных структур (нейроэндокринной, иммунной, сосудистого тонуса). Неустойчивая нервная организация при ПКС во время беременности может приобретать прогрессивное течение с нарастанием выраженности неврологической симптоматики и развитием сосудистой патологии, осложненной беременности и родов.

Дальнейшие исследования должны быть посвящены изучению состояния церебральной гемодинамики у беременных с последствиями ЧМТ и влияния его на акушерскую ситуацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мументалер М., Бассетти К., Дэтвайлер К. Дифференциальный диагноз в неврологии. Руководство по оценке, классификации и дифференциальной диагностике неврологических симптомов. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 350 с. [Mumentaler M., Bassetti K., Detvaier K. *Differentsial'nyi diagnostik neurologicheskikh simptomov*. М.: MEDpress-inform; 2010. 350 s. (in Russian)]
2. Лихтерман Л. Б., Кравчук А. Д., Филатова М. М. Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы. *Клин. неврология*. 2008; 2(1): 12–21. [Likhterman L. B., Kravchuk A. D., Filatova M. M. *Sotryaseniye golovnogo mozga: taktika lecheniya i iskhody*. *Klin. neurologiya*. 2008; 2(1): 12–21. (in Russian)]
3. Вышлова И. А., Карпов С. М., Апагуни А. Э., Стародубцев А. И. Последствия легкой черепно-мозговой травмы (обзорная статья). *Международ. журн. эксперим. образования*. 2014; 5-1: 27–31. [Vyshlova I. A., Karpov S. M., Apaguni A. E., Starodubtsev A. I. *Posledstviya legkoi cherepno-mozgovoï travmy (obzornaya stat'ya)*. *Mezhdunar. zhurn. eksperim. obrazovaniya*. 2014; 5-1: 27–31. (in Russian)]
4. Организация специализированной нейрореабилитационной помощи больным с очаговыми поражениями головного мозга в результате инсульта, черепно-мозговой травмы и других заболеваний центральной нервной системы. Методическое письмо 06.02.2016. <http://www.insult.ru/metod.php> (дата обращения — 15.10.2017). [Organizatsiya spetsializirovannoi neiroreabilitatsionnoi pomoshchi bol'nym s ochagovymi porazheniyami golovnogo mozga v rezul'tate insulta, cherepno-mozgovoï travmy i drugikh zabolevaniy tsentral'noi nervnoï sistemy. *Metodicheskoe pis'mo 06.02.2016*. <http://www.insult.ru/metod.php> (data obrashcheniya — 15.10.2017). (in Russian)]
5. Вейн А. М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 112 с. [Vein A. M. *Lektsii po neurologii nespetsificheskikh sistem mozga*. М.: MEDpress-inform; 2010. 112 s. (in Russian)]
6. Постконтузионный синдром. МКБ-10. <http://mkb-10.com/index.php?pid=4043> (дата обращения — 15.10.2017). [Postkontuzionnyi sindrom. МКБ-10. <http://mkb-10.com/index.php?pid=4043> (data obrashcheniya — 15.10.2017). (in Russian)]
7. Мироненко Т. В., Симрок В. В., Мироненко М. О., Симрок-Старчева Д. В. Вагітність і пологи при захворюваннях центральної і периферичної нервової системи (керівництво для лікарів). Луганськ; 2010. 84 с. [Mironenko T. V., Simrok V. V., Mironenko M. O., Simrok-Starcheva D. V. *Vagitnist' i pologi pri zakhvoryuvannakh tsentral'noi i periferichnoi nervovoï sistemi (kerivnitstvo dlya likariv)*. *Lugansk'sk*; 2010. 84 s. (in Ukrainian)]
8. Sinha S., Gunawat P., Nehra A., Sharma B. Cognitive, functional, and psychosocial outcome after severe traumatic brain injury: a cross-sectional study at a tertiary care trauma center. *Neurol. India*. 2013; 61(5): 42–5.
9. Волюнкин А. А., Власов П. Н., Петрухин В. А., Ахвледуани К. Н. Психический статус у беременных с последствиями черепно-мозговой травмы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9(2): 36–9. [Volynkin A. A., Vlasov P. N., Petrukhin V. A., Akhvediani K. N. *Psikhicheskii status u beremennykh s posledstviyami cherepno-mozgovoï travmy*. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2017; 9(2): 36–9. (in Russian)]
10. Краснополянский В. И., Петрухин В. А., Ахвледуани К. Н., Волюнкин А. А., Власов П. Н. Родоразрешение беременных с последствиями черепно-мозговой травмы. *Доктор.Ру*. 2016; 7(124): 57–60. [Krasnopol'skii V. I., Petrukhin V. A., Akhvediani K. N., Volynkin A. A., Vlasov P. N. *Rodorazreshenie beremennykh s posledstviyami cherepno-mozgovoï travmy*. *Doktor.Ru*. 2016; 7(124): 57–60. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Симрок В. В., Цыганенко И. В. Особенности функционального состояния нервной системы у беременных с постконтузионным синдромом // *Доктор.Ру*. 2017. № 13 (142) — 14 (143). С. 62–65.

Citation format for this article:

Simrok V. V., Tsyganenko I. V. Nervous System Functioning in Pregnant Women with Postconcussion Syndrome. *Doctor.Ru*. 2017; 13(142)—14(143): 62–65.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АД	— артериальное давление	ОР	— относительный риск
в/м	— внутримышечно	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг гормон	ФНО	— фактор некроза опухоли
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЦНС	— центральная нервная система
ИЛ	— интерлейкин	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИФА	— иммуноферментный анализ	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы	CPAP	— continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
ЛГ	— лютеинизирующий гормон	Ig	— иммуноглобулин
МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра	MAR	— mixed antiglobulin reaction
МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма		

**Итоги III межрегиональной конференции «Женское здоровье»,
Курск, 19 мая 2017 г.**

19 мая в Курске с успехом состоялась III межрегиональная конференция Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) «Женское здоровье». Мероприятие прошло на базе Курского государственного медицинского университета.

Организаторы мероприятия:

- Комитет здравоохранения Курской области;
- РОАГ;
- ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ;
- Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Председатель конференции — Лазаренко Виктор Анатольевич.

Модераторами мероприятия выступили Иванова Оксана Юрьевна и Газазян Мари-на Григорьевна.



Аудитория Большого зала на III межрегиональной конференции РОАГ «Женское здоровье»

Более 20 докладов в области гинекологии и смежных направлений были сделаны ведущими лекторами из Белгорода, Воронежа, Курска, Москвы и Новосибирска, среди них: Абашин С. Ю., Дегтярева Е. И., Калашников С. А., Кохно Н. И., Стуров В. Г., Ходжаева З. С., Шкодкин С. В. и другие.

Научная программа III межрегиональной конференции РОАГ «Женское здоровье» была представлена в формате лекций, семинаров, симпозиумов и дискуссий. Об актуаль-

ности освещенных тем свидетельствовали продолжительные сессии «вопрос — ответ» после выступлений.

На мероприятии удалось затронуть следующие темы: преэклампсия, прегравидарная подготовка, экстрагенитальные причины материнских потерь, фолатная профилактика и гравидопротекция, беременность при хронической болезни почек, гиперпролактинемия, инфекции мочевыводящих путей у беременных, иммунотерапия, менопаузальная гормональная терапия, антитромботическая терапия, анемия, нарушения мозгового кровообращения у беременных, плацентарные нарушения, миома матки, позитронно-эмиссионная томография опухолей женской репродуктивной системы, дисменорея, онкозаболевания, биоценоз влагалища, вагинальные инфекции, метаболический синдром, недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани.

Особый научный интерес у аудитории вызвал видеоклад Ходжаевой З. С. (д. м. н., профессор НИИЦ АГиП им. академика В. И. Кулакова) Минздрава РФ, Москва) по теме «Преждевременные роды».

Кроме лекционной части на протяжении всего дня мероприятия действовала выставка продукции фармацевтических компаний. Особое внимание гостей привлек стенд главного партнера конференции — компании Abbott.

В мероприятии приняли участие более 400 специалистов из Брянска, Воронежа, Железногорска, Курска, Липецка и других городов. Для делегатов из Белгорода, Орла и Старого Оскола был организован трансфер.

По окончании мероприятия всем зарегистрированным практикующим врачам, прослушавшим полный курс лекций, были выданы Свидетельства Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава РФ. Конференция была аккредитована на 6 баллов (кредитов).

III межрегиональная конференция РОАГ «Женское здоровье» получила высокую оценку как среди профессорского состава, так и среди делегатов. Подробности и фотоотчет с мероприятия — на сайте www.whfordoctors.ru.

Предлагаем вам ознакомиться с календарем межрегиональных конференций «Женское здоровье» на 2018 г. ■



Дегтярева Е. И.



Календарь мероприятий проекта «Женское здоровье» 2018 г.

Оргкомитет проекта «Женское здоровье»
mice@rusmg.ru
 РУСМЕДИКАЛ