

ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Авторы номера

Белокриницкая Т. Е.
Фролова Н. И.
Календжян А. С.
Хамошина М. Б.
Базина М. И.
Егорова А. Т.
Алексанова Е. М.
Аксененко В. А.
Радзинский В. Е.
Шестакова И. Г.
Гурьев Д. Л.
Волкова Т. А.
Лебедева О. П.
Пахомов С. П.
Курмачёва Н. А.
Верижникова Е. В.
Петунина Н. А.
Мартиросян Н. С.
Калинченко С. Ю.
Тюзиков И. А.
Минаева А. В.
Лебедева М. Г.
и другие

Марина Борисовна Хамошина

Интервью с профессором кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, главным редактором журнала «Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология читайте на с. 1–3

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 14 (115), 2015

«Без любви к людям и к своей профессии работать акушером-гинекологом невозможно...»

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН, доктор медицинских наук, профессор. Председатель диссертационного совета РУДН по специальностям «Акушерство и гинекология» и «Урология», главный редактор журнала «Доктор.Ру» Гинекология Эндокринология. Имеет 399 публикаций, из них 27 учебно-методических работ и три научных монографии используются в педагогической практике. В качестве научного руководителя подготовила 16 кандидатов наук. Лауреат премии «Репродуктивное завтра России» (за заслуги в сфере укрепления репродуктивного потенциала страны).



— **Марина Борисовна, Вы из врачебной семьи. Расскажите о ней, пожалуйста. Почему Вы решили стать акушером-гинекологом?**

— Врачом и учителем я хотела стать с раннего детства, всегда, сколько себя помню. Моя мама, Кайгородова Лилия Андреевна, — акушер-гинеколог, виртуозный хирург и педагог с большим стажем, заслуженный врач РФ. Брат Андрей много лет работал врачом на судах Дальневосточного морского пароходства. Отец, Борис Михайлович, был кадровым военным, но судьба распорядилась так, что почти всю жизнь он готовил морских офицеров из студентов на военной кафедре Владивостокского мединститута. Папа был человеком веселым и большим шутником, он часто говаривал: «У нас в семье два врача на „Х“ и два — на „Г“», — потому что брат стал хирургом и замуж я вышла за хирурга-колопроктолога. Так и получилось — два гинеколога (мы с мамой) и два хирурга. Сам же себя папа с юмором называл «акушером-геологом». Если учесть, что моя бабушка, не имевшая специального образования, была в деревне бабкой-повитухой, то получается, что я не только потомственный врач, но еще и потомственный акушер.

Со школьной скамьи я всерьез мечтала, что смогу победить рак. Мне даже на выпускном вечере «нагадали», что я стану профессором-онкологом. Однако,

придя в медицинский институт и столкнувшись с онкологическими больными, я поняла, что работать в этой области не смогу никогда. Видимо, мне нужен позитив, результат, который можно получить, будучи акушером-гинекологом.

— **Кто все же определил Ваш выбор специальности?**

— Конечно, мама! Она все время была на работе, постоянно о ней рассказывала, ее бесконечно вызывали по ночам. Мама и сейчас, в своем элегантном возрасте, активно оперирует и преподает. Я практически выросла в роддоме, со старших классов на летних каникулах пропадала в гинекологической операционной (в акушерскую попасть было невозможно): меня брали постоять «на крючках», и не было большего удовольствия. Потом в эту же операционную я пришла в ординатуре, когда начала оперировать самостоятельно. Мне очень повезло с клиникой и коллективом курса ФПК Владивостокского государственного медицинского института (ныне — Тихоокеанский государственный медицинский университет, ТГМУ), где я окончила ординатуру и осталась преподавать ассистентом-стажером: работы было невообразимо много, и опыт, который я там приобрела, востребован до сих пор.

Придя на работу, я тут же была командирована в Москву — в Московский

медико-стоматологический институт (ныне — Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) имени А. И. Евдокимова), на кафедру Игоря Борисовича Манухина, и первым наставником, приоткрывшим мне завесу тайн гинекологической эндокринологии, стала Марианна Арамовна Геворкян. По субботам мы ходили к ней на лапароскопические операции (тогда это была инновация!), а потом участвовали в клинических разборах. Много из того, что я почерпнула от Марианны Арамовны, я использую до сих пор и в преподавании специальности. В это же время мне впервые довелось услышать лекции Веры Петровны Сметник, Веры Ефимовны Балан и Веры Николаевны Прилепской. Они заставили меня окончательно «поверить» в «сказку» гинекологической эндокринологии. После специализации мне сразу пришлось практически монополю вести двухмесячный цикл повышения квалификации по гинекологической эндокринологии и читать при этом двадцать одну лекцию. Эндокринологию я обожаю и в 2007 году получила вторую специальность эндокринолога. Сейчас у меня еще есть специализация по гинекологии детского и подросткового возраста и по ультразвуковой диагностике.

— **Можете ли Вы рассказать о какой-нибудь уникальной паци-**

ентке, которая запомнилась на всю жизнь?

— Да, наверное. Это медицинская сестра, ликвидатор аварии на Чернобыльской АЭС, которую мы прооперировали по поводу синдрома поликистозных яичников. Через полгода после операции у нее развилась болезнь Иценко — Кушинга — гиперплазия поочередно обоих надпочечников, и в Киевском институте эндокринологии и обмена веществ ей удалили их один за другим с интервалом менее года. Через шесть месяцев после второй операции, лишившись обоих надпочечников, она забеременела и родила здоровую девочку. В то время гормоны определяли только через месяц, поэтому вели беременную, основываясь на клинике: пульс, давление, цвет кожного покрова. Из лекарств — только пятипроцентная глюкоза японского производства и Матерна. Больше ничего не было.

А самая потрясшая меня история болезни в эндокринологии — АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный опухолью в легком, продуцировавшей кортизол. Вся симптоматика — аменорея и рост волос над верхней губой, а затем поведенческие расстройства, из-за которых бедная женщина угодила в психиатрический диспансер на стационарное лечение. Оттуда она и поступила с сердечной и дыхательной недостаточностью в Эндокринологический научный центр.

— Если оглянуться на время, когда Вы делали первые шаги в профессии, в медицинской практике, то, наверное, сейчас многое кардинально изменилось? Как Вы считаете, врач тогда и теперь — это разные люди и специалисты?

— Как врач я формировалась во времена перестройки (и до сих пор по привычке вяжу узлы так, чтобы сэкономить нитки, хотя в этом уже давно нет необходимости). Рассуждая о современной медицине в целом, приходится буквально обо всем говорить в превосходной степени: будь то диагностика, которая сегодня просто фантастическая, хирургические техники или фармакотерапия — все стало во сто крат лучше! Теперь все компьютеризировано, информация общедоступна и владение компьютером и Интернетом входит в обязательный минимум умений клинициста.

На мой взгляд, глобальное изменение не в лучшую сторону — это то, что Врача превратили в специалиста, оказывающего медицинские услуги, такое пони-

мание не может не сказаться на эмоциональной и поведенческой составляющей общения с пациентами. Но, как мне кажется, акушеров-гинекологов (по крайней мере, пока) это коснулось меньше всего. Акушерство и гинекология была и остается специальностью элитной, требующей от врача полной отдачи. Без любви к людям и к своей профессии работать акушером-гинекологом невозможно, равно как и без любви к учебе и жажды новых знаний.

— Кстати, об учебе. Помимо клинической деятельности, Вы посвящаете себя преподаванию в Медицинском институте классического международного университета, являетесь профессором кафедры, много времени уделяете последипломному образованию врачей. Поделитесь своим мнением об изменениях в системе додипломного и последипломного медицинского образования.

— Вы затронули тему изменений, которые по большому счету еще не произошли, но грядут — 2016–2017 годы будут переломными в этом отношении. Мне довелось почти 18 лет проработать на кафедре последипломного образования во Владивостоке, и я считаю, что там процесс повышения квалификации врачей был организован идеально: каждое утро — конференция вместе с врачами краевого родблока и гинекологического отделения, где докладываются и разбираются больные, которых, по сути, направили эти же врачи, приехавшие из края. Далее практические занятия, семинары, клинические разборы, консультативные осмотры, участие врачей в операциях, бежишь с лотком из операционной показать макропрепарат, а тут уже и лекция начинается — и так каждый день. Это не говоря уже об экзаменах после цикла: на них приходили и главный краевой специалист, и администрация больницы, поблажек не было.

Но, отдежуривав в роддоме десять лет, я ушла на специализированный амбулаторный прием, потому что, даже имея уже первую врачебную категорию, получала за суточное дежурство в родблоке вдвое меньше штатного сотрудника. При этом после дежурства, как повсюду в нашей стране, надо было отработать еще день, и не только врачом (а вели по 12–16 больных!), но и преподавателем — занятие провести, лекцию прочитать... Однажды за консультацию ночью в реанимации подали вызов к оплате на сумму восемь (!) рублей. После этого вопрос просто не поднимался. Сколько

себя помню, всегда существовала проблема правового взаимодействия практического здравоохранения и кафедр, даже если кафедральные сотрудники были очень полезны базам. Все всегда держалось на энтузиазме и на любви и сострадании к пациентам. Меня это удивляет до сих пор, ведь главные врачи и администраторы тоже были студентами, зачастую того же вуза. Может быть, в какой-то степени сложившаяся ситуация обусловлена глобальной потерей академической культуры, утратой почитания учителей, возможно, она связана с проблемой выживания учреждений практического здравоохранения на фоне непрекращающегося процесса реформирования. Большинство кафедр и додипломного, и последипломного образования в стране постоянно «плывут против течения»: сокращаются площади, увеличивается количество студентов в группах. Когда в 1992 году я пришла на кафедру ФПК, на преподавателя приходилось по пять-шесть врачей, а в последние десять лет — по 25, как и студентов. Цифры говорят сами за себя.

С другой стороны, 15 лет назад я печатала билеты и методические рекомендации на печатной машинке и прятала под ключ хорошие ленты и оверхед, а сегодня у нас на рабочих местах есть Интернет, больница дает компьютер каждому врачу. Можно обсудить любые теоретические и практические вопросы посредством вебинаров, сидя за десять тысяч километров друг от друга. Нет худа без добра, и чего больше в происходящем сегодня — покажет время. Но в медицине, где не предусмотрено заочное обучение, роль личности преподавателя, наставника останется непревзойденно важной.

— Расскажите, пожалуйста, о научных направлениях работы кафедры, на которой Вы трудитесь. В каких из них Вы принимаете личное участие?

— Прежде всего следует подчеркнуть, что Российский университет дружбы народов — уникальный интернациональный вуз, дающий прекрасное университетское образование студентам, ординаторам и аспирантам из 152 стран мира. А нашей кафедре, которую возглавляет заслуженный деятель науки РФ, профессор Виктор Евсеевич Радзинский, нужно посвящать не вопрос в интервью, а целую книгу. Это кафедра с особой историей, воплощающей традиции выдающихся акушеров-гинекологов — профессоров Алексея Александровича Иванова, заслуженного

деятели науки РФ Вячеслава Ивановича Ельцова-Стрелкова, Евгения Васильевича Мареева... Коллектив, созданный Виктором Евсеевичем, необыкновенно приумножил ее высокий педагогический авторитет. Из-под пера наших преподавателей ежегодно выходят по два-три учебника или руководства для врачей, в том числе уникальных, на двух языках, которые могут использовать практикующие врачи за рубежом. Одна из таких книг — учебник «Гинекология» — в этом году получила престижную награду в сфере медицинского образования — премию Учебно-методического объединения по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России. Это очень важно сейчас, в период глобализации и стирания интеллектуальных границ. Еще одним признанием достижений научно-педагогического коллектива кафедры можно считать то, что его недавно вышедший учебник по акушерству был немедленно переведен на казахский язык.

Говоря о приоритетных направлениях деятельности научной школы профессора Виктора Евсеевича Радзинского, следует назвать стратегию акушерского и перинатального риска, отражающую традиционную для отечественного здравоохранения профилактическую направленность, преждевременные роды, инфекции в акушерстве и гинекологии, оперативные методы лечения гинекологических заболеваний, включая реконструктивно-пластические операции на тазовом дне. Неизменными приоритетами кафедры остаются доказательная медицина, пропаганда и внедрение в практику современных перинатальных технологий, таких как грудное вскармливание, совместное пребывание матери и ребенка в палате, а также минимизация акушерской и фармакологической агрессии в отношении беременной женщины и плода. Не менее важным, на мой взгляд, является углубленное изучение закономерностей формирования репродуктивного здоровья женщин всех возрастных групп: от подростков — демографического резерва страны — до женщин элегантного возраста, на плечах которых сегодня лежат все проблемы общества. Практически по всем этим направлениям под моим руководством либо уже защищены кандидатские диссертации (всего их 16), либо работы выполняются в настоящее время.

— **Вы много выступаете на специализированных научно-практических**

и образовательных семинарах, конференциях, конгрессах. Насколько, на Ваш взгляд, они важны и интересны для современного клинициста?

— Мне действительно приходится много выступать на научных и образовательных мероприятиях, прежде всего в рамках всероссийского образовательного проекта РУДН «Репродуктивный потенциал России», который реализуется в сотрудничестве с Медиабюро StatusPraesens, а также в рамках проекта «ВСЕ о здоровье женщины», который осуществляется при непосредственной информационной и организационной поддержке журнала «Доктор.Ру» (НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»). Интерес огромен, иногда залы не вмещают желающих посетить симпозиум или семинар. Здесь немалую роль играет и организация, и программа мероприятия, и, конечно, состав лекторов.

Будучи сотрудником кафедры, реализующим программы последипломного образования врачей, я в первую очередь стараюсь вложить в каждое выступление образовательный компонент, заинтересовать слушателей, чтобы врачу захотелось прийти учиться на нашу кафедру. Участвуя в подобном мероприятии, и сам непрерывно учисься. А по поводу интереса могу сказать, что одну из моих последних видеолекций за десять дней, когда она находилась в интернет-доступе на образовательном медицинском сайте, просмотрели 323 ЛПУ страны и 2516 врачей-гинекологов.

— **Какую роль в Вашей жизни играет журнал «Доктор.Ру»?**

— Это очень интересный и очень личный вопрос. Я всегда дружила с литературой, мама мечтала, что я стану журналистом. Литературное творчество мне доставляет радость. С журналом «Доктор.Ру» у меня к тому же много общего, я бы даже сказала, на мистическом уровне. Например, мы одновременно обрели признание ВАК РФ: я получила профессорскую степень, а журнал был включен в перечень изданий, рекомендуемых к публикации основных положений диссертационных исследований. Мне очень импонирует миссия «Доктор.Ру» — образование врачей — и близки принципы работы редакционного коллектива: полная самоотдача, жесткие требования к публикациям, ни единой ошибки в тексте и так далее. В результате нас сегодня читает каждый третий гинеколог страны.

Безусловно, быть главным редактором рецензируемого журнала крайне непросто, в одиночку это невозможно. Каждый новый номер — это результат труда всего коллектива, плод коллективного разума; и возможность такого рода творческой деятельности, способствующей самообразованию прежде всего, мне чрезвычайно импонирует.

— **Расскажите о своих редких, по-видимому, часах досуга. Чем Вы занимаетесь или хотели бы заниматься, если бы было свободное время?**

— Честно говоря, досужего времени практически нет. Но даже в его отсутствие я запоем читаю. При этом если раньше я читала все подряд, то сейчас выбираю по возможности менее драматичные произведения: драмы хватает в реальной жизни, на приеме, в стационаре. Хобби с детства были разные: и календарики собирала, и вязала, и спортом пыталась серьезно заниматься (даже до разряда дошла), была лауреатом конкурса бардовской песни «Приморские струны», танцевала в ансамбле балльного танца. Но всегда так или иначе все уступало главной цели — образованию, потом диссертациям, следовавшим одна за другой.

Так и сегодня: работа остается в приоритете, своего времени требует семья. На следующем месте — бассейн, беговая дорожка, чтобы выжить. А все мои увлечения связаны с искусством. Недавно соседи отдали мне старое фирменное пианино, даже с документами. Так что теперь снова могу музицировать, я очень люблю петь, любительски сочиняю музыку, порой стихоплетствую. Из телепередач я фанатка шоу «Голос», взрослого и детского. Если бы появилось свободное время, больше бы ходила в театр на комедии и оперетту, занималась спортом и в дополнение к любимому коту завела бы собаку, лабрадора. Надеюсь, когда-нибудь это произойдет.

— **Что бы Вы хотели пожелать нашим читателям?**

— Оставаться самими собой. Двигаться вперед. Не сдаваться. Помнить и почитать «тех, кто нас создал». Любить людей. Любить и беречь себя и свою семью. Верить в будущее. Ну и, конечно, оставаться нашими постоянными читателями!

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

INTERVIEW

- 1–3 Prof. M. B. Khamoshina: “Obstetrics and gynecology have always been and remain exceptional specialties, which require great dedication from a physician. Only those who really love people and their profession can become gynecologists/obstetricians...”

GYNECOLOGY

- 6–11 **Confounding Factors for Papillomavirus Infection and Cervical Dysplasia in Young Women.**
T. E. Belokrinskaya, N. I. Frolova, D. A. Tarbaeva, E. Yu. Glotova, A. A. Zolotaryova, T. V. Maltseva
- 12–20 **Treating Imbalance in Vaginal Microbiota Following Destruction of Cervix.**
A. S. Kalendgyan, M. B. Khamoshina, L. I. Shelenina, V. D. Petrova, M. A. Soyunov
- 20–27 **Chronic Endometritis: Hidden Threat to Reproduction.**
M. I. Bazina, A. T. Egorova, N. A. Khodorovich, S. A. Syromyatnikova, A. K. Kirichenko, V. A. Khorzhevsky
- 28–31 **Metalloproteinases, Vascular Factors and Adhesion Molecules in Patients with Ovarian Endometriomas and Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia.**
E. M. Alexanova, V. A. Aksenenko
- 32–37 **Menopausal Syndrome: Treatment and Prevention; Proven Properties of Phytoestrogens.**
V. E. Radzinskiy, M. B. Khamoshina, I. G. Shestakova, A. A. Osmakova

OBSTETRICS

- 38–41 **Regionalization of Perinatal Care in Yaroslavl Region: Clinical and Organizational Issues.**
D. L. Guriev, T. A. Volkova, N. V. Olenar, M. B. Okhapkin
- 42–48 **Cervical Canal Biotope and Expression of Pattern-Recognition Receptors of Innate Immunity in Pregnant Women.**
O. P. Lebedeva, S. P. Pakhomov, O. N. Ivashova, M. I. Churnosov, O. V. Golovchenko, A. V. Nagorniy
- 49–54 **Pregnancy and Polymorphisms in Folate-Cycle Genes: What Dose and Formulation of Folates to Choose?**
N. A. Kurmacheva, E. V. Verizhnikova, O. M. Kharitonova

ENDOCRINOLOGY

- 55–58 **Anti-Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Diagnosing and Treating Endocrine Ophthalmopathy and Graves' Disease.**
N. A. Petunina, N. S. Martirosyan, L. V. Trukhina, S. V. Saakyan, O. G. Panteleeva
- 59–64 **Testosterone Functions in Women. General and Age-Specific Endocrine Functions of Testosterone in Women.**
S. Yu. Kalinchenko, I. A. Tyuzikov, Yu. A. Tishova, L. O. Vorslov
- 65–70 **What Are New Therapeutic and Preventive Options for Contraceptive Pill Containing Estradiol Valerate and Dienogest?**
M. B. Khamoshina, A. V. Minaeva, M. G. Lebedeva, Z. M. Sokhova, S. M. Semyatov

71 LIST OF ABBREVIATIONS

71–76 NEWS

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru
Gynecology Endocrinology
No. 14 (115) — 2015

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

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

Editorial Board
Doctor.Ru, Gynecology Endocrinology

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

Journal Director
E. G. Antoniad,
antonjadi@rusmg.ru

Science Editors
I. N. Kostin
A. K. Ragozin
Z. M. Sokhova

Editorial Board:
doctor.ru@rusmg.ru

Photos: front cover, page c. 1, 72, 73 come from Doctor.Ru archive, Nonprofit Partnership RUSMEDICAL GROUP

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

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

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

■ This is paid promotional information.

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

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the Editorial Board. Authors are solely responsible for the factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORE Agency
Frequency: 16 issues a year
Circulation: 10,000 copies

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

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

При поддержке



Ассоциация гинекологов-эндокринологов России



Российская ассоциация
по генитальным инфекциям и неоплазиям

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал «Доктор.Ру»
Гинекология Эндокринология
№ 14 (115) — 2015 год

Включен в Перечень российских
рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых
степеней доктора и кандидата наук

Главный редактор
журнала «Доктор.Ру»
Гинекология Эндокринология
ХАМОШИНА М. Б.

Редакционный совет
журнала «Доктор.Ру»
Гинекология Эндокринология
АНДРЕЕВА Е. Н.
АНЦИФЕРОВ М. Б.
ДЕДОВ И. И.
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
ПЕТУНИНА Н. А.
ПРИЛЕПСКАЯ В. Н.
РАДЗИНСКИЙ В. Е.
САВЕЛЬЕВА Г. М.
СЕРОВ В. Н.
СУТУРИНА Л. В.
ФАТКУЛЛИН И. Ф.
ШЕСТАКОВА М. В.

Научные редакторы
Костин И. Н., д. м. н., доцент
Рагозин А. К., к. м. н.
Сохова З. М., к. м. н.

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

Редакция
doctor.ru@rusmg.ru

Фото на обложке, с. 1, 72, 73 из архива
«Доктор.Ру», НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

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

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

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

■ — на правах рекламы.

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.
За точность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».
Периодичность: 16 номеров в год.
Тираж: 10 000 экз.

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

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 14 (115) — 2015 ГОД
ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 1–3 Профессор М. Б. Хамошина: «Акушерство и гинекология была и остается специальностью элитной, требующей от врача полной отдачи. Без любви к людям и к своей профессии работать акушером-гинекологом невозможно...»

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 6–11 **Конфаундинг-факторы папилломавирусной инфекции и цервикальной дисплазии у молодых женщин.**
Белокриницкая Т. Е., Фролова Н. И., Тарбаева Д. А., Глотова Е. Ю., Золотарёва А. А., Мальцева Т. В.
- 12–20 **Коррекция нарушений биоценоза влагалища после деструкции шейки матки.**
Календжян А. С., Хамошина М. Б., Шеленина Л. И., Петрова В. Д., Союнов М. А.
- 20–27 **Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции.**
Базина М. И., Егорова А. Т., Ходорович Н. А., Сыромятникова С. А., Кириченко А. К., Хоржевский В. А.
- 28–31 **Металлопротеиназы, сосудистые факторы и молекулы адгезии у пациенток с эндометриодными кистами яичников и недифференцированной дисплазией соединительной ткани.**
Александрова Е. М., Аксененко В. А.
- 32–37 **Менопаузальный синдром — терапия и профилактика: доказанные возможности фитозестрогенов.**
Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Шестакова И. Г., Осьмакова А. А.

АКУШЕРСТВО

- 38–41 **Регионализация перинатальной помощи в Ярославской области: клинические и организационные аспекты.**
Гурьев Д. Л., Волкова Т. А., Олендарь Н. В., Охалкин М. Б.
- 42–48 **Биотоп цервикального канала и экспрессия сигнальных рецепторов врожденного иммунитета у беременных.**
Лебедева О. П., Пахомов С. П., Ивашова О. Н., Чурносков М. И., Головченко О. В., Нагорный А. В.
- 49–54 **Беременность и полиморфизмы генов фоллатного цикла: какую дозу и форму фоллатов выбрать?**
Курмачёва Н. А., Верижникова Е. В., Харитоновна О. М.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- 55–58 **Антитела к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и лечении эндокринной офтальмопатии и болезни Грейвса.**
Петунина Н. А., Мартиросян Н. С., Трухина Л. В., Саакян С. В., Пантелеева О. Г.
- 59–64 **Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин.**
Калинченко С. Ю., Тюзиков И. А., Тишова Ю. А., Ворслов Л. О.
- 65–70 **Лечебно-профилактические возможности контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест: что нового?**
Хамошина М. Б., Минаева А. В., Лебедева М. Г., Сохова З. М., Семятов С. М.

71 СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

71–76 НОВОСТИ

Конфаундинг-факторы папилломавирусной инфекции и цервикальной дисплазии у молодых женщин

Т. Е. Белокрыницкая¹, Н. И. Фролова¹, Д. А. Тарбаева¹, Е. Ю. Глотова², А. А. Золотарёва³, Т. В. Мальцева⁴

¹ Читинская государственная медицинская академия

² Забайкальский краевой перинатальный центр, г. Чита

³ Забайкальский краевой консультативно-диагностический центр, г. Чита

⁴ Медицинский центр «Академия здоровья», г. Чита

Цель исследования: выявить конфаундинг-факторы вируса папилломы человека (ВПЧ) и плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки (squamous intraepithelial lesion — SIL) у женщин фертильного возраста.

Материалы и методы. Проанализированы медико-социальные характеристики 141 пациентки с ВПЧ высокого риска и 145 ВПЧ-негативных женщин в возрасте 18–35 лет, результаты обследования на генитальные инфекции и цитологического исследования цервикальных мазков.

Результаты. Факторами риска инфицирования ВПЧ женщин раннего фертильного возраста являются использование комбинированных оральных контрацептивов в течение 5 лет и более (ОР = 15,42), хронический тонзиллит (ОР = 4,63), частые острые респираторные инфекции (ОР = 3,65), курение (ОР = 3,36), хронический пиелонефрит (ОР = 3,09), хроническая железодефицитная анемия (ОР = 3,09), возраст 20–26 лет (ОР = 1,56), отказ от использования презерватива (ОР = 1,46), колонизация генитального тракта условно-патогенными (ОР = 4,59) и патогенными (ОР = 2,4) микроорганизмами.

У носительниц ВПЧ высокого риска по сравнению с ВПЧ-негативными женщинами более часто выявляли патогенную и условно-патогенную флору, общая частота встречаемости патогенных микроорганизмов составила 14,9% и 6,2% соответственно. Наиболее часто с ВПЧ ассоциировались вирус простого герпеса 2-го типа (ОР = 6,17), *Chlamydia trachomatis* (ОР = 3,09), цитомегаловирусная инфекция (ОР = 3,09). У пациенток с ВПЧ зафиксирована более высокая распространенность SIL: 5,0% против 0,7% в группе сравнения. SIL высокой степени были обнаружены только у ВПЧ-положительных женщин (n = 2; 1,4%). SIL низкой степени чаще диагностировали у инфицированных ВПЧ женщин (3,6% против 0,7% в группе сравнения).

Заключение. Возраст, метод контрацепции, экстрагенитальные заболевания, курение, биоценоз влагалища детерминируют индивидуальную восприимчивость к ВПЧ-инфекции. Коинфекция ВПЧ 16, 18, 33-го типов, цитомегаловирусной и хламидийной инфекций — это конфаундинг-фактор развития SIL высокой степени.

Ключевые слова: генитальные инфекции, плоскоклеточные поражения шейки матки, высокоонкогенные типы вируса папилломы человека.

Confounding Factors for Papillomavirus Infection and Cervical Dysplasia in Young Women

T. E. Belokrinitskaya¹, N. I. Frolova¹, D. A. Tarbaeva¹, E. Yu. Glotova², A. A. Zolotaryova³, T. V. Maltseva⁴

¹ Chita State Medical Academy

² Transbaikal Regional Perinatal Center, Chita

³ Transbaikal Regional Consultative and Diagnostic Center, Chita

⁴ Health Academy Medical Center, Chita

Study Objective: To identify confounding factors for the human papillomavirus (HPV) infection and cervical squamous intraepithelial lesions (SIL) in women of early childbearing age.

Materials and Methods: The study included an analysis of the medical and social characteristics of 141 patients infected with high-risk oncogenic HPV and 145 HPV-negative women, aged 18 to 35, and an analysis of the results of their tests for genital infections and cervical cytology.

Study Results: Risk factors for HPV infection in women of early childbearing age include the use of COC for 5 years or longer (HR = 15.42); chronic tonsillitis (HR = 4.63); frequent acute respiratory infections (HR = 3.65); smoking (HR = 3.36); chronic pyelonephritis (HR = 3.09); chronic iron-deficiency anemia (HR = 3.09); age 20 to 26 years old (HR = 1.56); the unwillingness to use condoms (HR = 1.46); and genital-tract colonization with pathogenic (HR = 2.4) and opportunistic (HR = 4.59) microorganisms. In women infected with high-risk oncogenic HPV, pathogenic and opportunistic microorganisms were detected more frequently than in HPV-negative women. The overall incidence of infection with pathogenic microorganisms was 14.9% and 6.2%, respectively.

In most cases, HPV infection was associated with HSV-2 (HR = 6.17), *Chlamydia trachomatis* (HR = 3.09) and CMV (HR = 3.09) infections. Patients with HPV infection more frequently had SIL (5% vs. 0.7% in the comparator group). High-grade SIL were detected only in HPV-positive women (n = 2; 1.4%). Low-grade SIL were more often found in women infected with HPV (3.6% vs. 0.7% in the comparator group).

Conclusion: Individual sensitivity to HPV infection is determined by a woman's age, methods of contraception, extragenital conditions, smoking, and the status of her vaginal microbiota. Co-infection with HPV-16, 18 or 33, CMV and *Chlamydia* is a confounding factor for developing high-grade SIL.

Keywords: genital infection, cervical squamous intraepithelial lesions, high-risk oncogenic HPV types.

Неблагоприятной и тревожной тенденцией современности является прогрессивное увеличение распространенности заболеваний шейки матки у женщин раннего и оптимального фертильного возраста [5, 7]. В свете современных представлений важнейший фактор канцерогенеза шейки матки — инфицирование ВПЧ: различные типы ВПЧ

Белокрыницкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО ЧГМА Минздрава России. 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: tanbell24@mail.ru (Окончание на с. 7.)

выявлены в 99,7% биоптатов, взятых у больных раком шейки матки по всему миру [2, 5, 7]. Наиболее часто встречаются ВПЧ 16, 18, 45, 31 и 33-го типов: они обнаружены у 80% пациенток с плоскоклеточным раком и у 94% с аденокарциномой шейки матки [7, 9, 11]. Из более чем 35 типов ВПЧ, выявленных в цервикальном секрете, в большинстве стран ВПЧ-16 зафиксирован в 50–60% случаев рака шейки матки, ВПЧ-18 — в 10–20%, ВПЧ-45 — в 4–8% и ВПЧ-31 — в 1–5% случаев [8].

Известно, что микробиота влагалища оказывает существенное влияние на женское здоровье и может быть коморбидным фоном развития ряда заболеваний [3, 13]. Бактериальный вагиноз — наиболее распространенный вариант нарушения биоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста [4, 5, 10, 18]. Неблагоприятными последствиями бактериального вагиноза могут стать цервицит [5] и повышенная восприимчивость к различным патогенным микроорганизмам, таким как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* и ВПГ-2 [5, 6, 10].

Генитальные инфекции значительно повышают вероятность трансмиссии ВПЧ и способны привести к плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям шейки матки (squamous intraepithelial lesion — SIL) [1, 2, 5, 12].

Хорошо известны эпидемиологические факторы, связанные с большей распространенностью ВПЧ-инфекции: молодой возраст женщин, раннее начало половой жизни, большое число половых партнеров, курение [7, 16]. Однако существует мнение о взаимосвязи между контаминацией ВПЧ и другими генитальными микроорганизмами [17].

Цель исследования: выявить конфаундинг-факторы ВПЧ и SIL у женщин фертильного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование было одобрено этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 64 от 23 июня 2014 г.), проведено в июне — июле 2014 г. В одномоментное исследование были включены две группы сексуально активных женщин раннего и оптимального репродуктивного возраста (18–35 лет): 141 пациентка с ВПЧ высокого онкогенного риска (*основная группа*) и 145 ВПЧ-негативных женщин (*группа сравнения*). Средний возраст участниц обеих групп был сопоставимым, он составил в основной группе $30,0 \pm 4,6$ года, в группе сравнения — $31,1 \pm 3,8$ года ($p > 0,05$).

На первом этапе исследования с целью оценки социальных, бытовых и медицинских характеристик был проведен опрос пациенток по специально составленной анкете, включавшей вопросы о социальном статусе, возрасте, времени начала половой жизни, паритете, методах контрацепции, вредных привычках, имеющихся заболеваниях и т. п.

На втором этапе было выполнено обследование на генитальные инфекции. Наличие *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *T. vaginalis*, *N. gonorrhoeae* определяли в вагиналь-

ных и цервикальных мазках, окрашенных по Граму. Для идентификации возбудителей ИППП в цервикальном секрете применяли метод ПЦР с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. Определяли пять типов ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 45-й типы), *Ureaplasma urealyticum*, *C. trachomatis*, наличие цитомегаловирусной инфекции и ВПГ. Образцы, положительные на ВПГ, были представлены для повторной ПЦР для выявления ДНК ВПГ-2 (система ФЕМОФЛОР СКРИН, Москва).

Лабораторные исследования проводили в специализированных лабораториях Забайкальского краевого кожно-венерологического диспансера (главный врач — к. м. н. Л. Ю. Бердицкая), Забайкальского краевого консультативно-диагностического центра (главный врач — Б. В. Коржов), НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор — д. м. н., профессор Ю. А. Витковский). Каждый биологический образец был надлежащим образом маркирован и упакован. Риск перекрестного загрязнения во время транспортировки и хранения до обработки был расценен как низкий.

Образцы крови для исследования на ВИЧ и сифилис доставляли в иммунологическую лабораторию Забайкальского краевого центра профилактики ВИЧ и инфекционных заболеваний г. Читы (главный врач — к. м. н. Е. Э. Миргород). Для выявления сифилиса использовали серологический тест (диагностическую систему IFA-fynb-LUES, Нижний Новгород, Россия); ВИЧ — ELISA-метод (DS-EIA-HIV-AGAB-SCREEN, Нижний Новгород, Россия).

Экзоцитивные цервикальные мазки готовили в соответствии с общепринятой методикой, высушивали на воздухе и окрашивали азур-эозином. Результаты цитологического исследования ранжировали по системе Bethesda 2001: high-grade SIL (HSIL) — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки высокой степени; low-grade SIL (LSIL) — низкой степени [5].

Статистический анализ данных был осуществлен с использованием пакета программы Statistica 6.1. Проводили проверку нормальности распределений показателей в группах по критерию Колмогорова — Смирнова. При анализе взаимосвязи качественных признаков применяли анализ таблиц сопряженности нескольких признаков с вычислением значения χ^2 , при малом числе наблюдений использовали точный критерий Фишера. Об ассоциативной связи ВПЧ с другими генитальными инфекциями и интраэпителиальной неоплазией шейки матки судили по ОР при 95%-м ДИ. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке медико-социальных и бытовых характеристик выявлена значимая ассоциативная связь между ВПЧ высокого онкогенного риска и использованием КОК в течение 5 лет и более (ОР = 15,42; $p = 0,0003$), хроническим тонзиллитом

Глотова Елена Юрьевна — заведующая поликлиническим отделением ГБУЗ ЗабКПЦ. 672038, г. Чита, ул. Коханского, д. 16. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Золотарёва Антонина Артемьевна — врач акушер-гинеколог ГУЗ ЗабКДЦ. 672038, г. Чита, ул. Коханского, д. 6. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Мальцева Татьяна Вениаминовна — врач акушер-гинеколог МЦ «Академия здоровья». 672038, г. Чита, ул. Коханского, д. 13. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Тарбаева Долгорма Александровна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО ЧГМА Минздрава России. 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Фролова Наталия Ивановна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО ЧГМА Минздрава России. 672090, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru
(Окончание. Начало см. на с. 6.)

(OR = 4,63; p = 0,0015), частыми острыми респираторными инфекциями (OR = 3,65; p < 0,00001), курением (OR = 3,36; p < 0,00001), хроническим пиелонефритом (OR = 3,09; p = 0,0042), возрастом 20–26 лет (OR = 1,56; p = 0,0137), отказом от использования презерватива (OR = 1,46; p = 0,0047). Среди пациенток с хронической железодефицитной анемией число ВПЧ-инфицированных было выше (OR = 3,09), а нерегулярное использование презерватива не предупреждало трансмиссии ВПЧ (OR = 0,73; p = 0,0047) (табл. 1). Более чем один фактор риска был выявлен у 63 участниц основной группы, что составило 44,7%. Ранний возраст сексуального дебюта и число сексуальных партнеров в течение жизни не имели значимых взаимосвязей с ВПЧ-инфицированием, что, вероятно, обусловлено относительно молодым возрастом (18–35 лет) включенных в исследование женщин.

Ни у одной из пациенток обеих групп не были обнаружены сифилис и ВИЧ.

Исследуемые условно-патогенные микроорганизмы в диагностически значимом титре в целом выявляли в 4,6 раза чаще у ВПЧ-инфицированных женщин (41,1% против 9,0% в группе сравнения; p = 0,0002). Генитальный тракт ВПЧ-позитивных пациенток был чаще колонизирован *C. albicans* (23,4% против 2,1% в группе сравнения; p < 0,00001) и *G. vaginalis* (14,2% против 2,8% в группе сравнения; p = 0,0005). Среди женщин обеих групп, у которых в цервикальном секрете были найдены *U. urealyticum*, в большинстве случаев уреоплазмы обнаружены в диагностически значимом титре (> 10⁴). При этом частота встречаемости *U. urealyticum* (титр > 10⁴) у ВПЧ-положительных пациенток была в 3,6 раза выше, чем у женщин без ВПЧ: 14,9% и 4,1% соответственно (p = 0,0019) (табл. 2).

Общая частота выявления патогенных микроорганизмов была в 2,4 раза выше в группе носительниц ВПЧ по сравнению с группой сравнения: 14,9% и 6,2% соответственно (p = 0,0165). У пациенток с ВПЧ более чем в 3 раза чаще получали положительные результаты на *C. trachomatis*: 6,4% против 2,1% в группе сравнения (p = 0,0689). Генитальная цитомегаловирусная инфекция была обнаружена у 4,3% ВПЧ-инфицированных и у 1,4% женщин в группе сравнения (p = 0,1403); ВПГ-2 — в 4,3% и 0,7% случаев соответственно (p = 0,0511). *T. vaginalis* присутствовала в вагинальных мазках только 3 (2,1%) ВПЧ-негативных женщин. *N. gonorrhoeae* не зарегистрирована ни в одном случае (см. табл. 2).

У пациенток, инфицированных ВПЧ высокоонкогенных типов, отмечена большая частота аномальных цервикальных мазков. У них в 7,1 раза чаще обнаруживали SIL (5% против 0,7% в группе сравнения; p = 0,0284). HSIL выявлены только у ВПЧ-положительных женщин (n = 2; 1,4%); у обеих пациенток они ассоциировались с ВПЧ 16, 18, 33-го типов, цитомегаловирусом и *C. trachomatis*. LSIL были найдены у 3,6% ВПЧ-положительных пациенток и у 0,7% женщин в группе сравнения (p = 0,092) (см. табл. 2).

Существует предположение, что альтерация влажной эпителии *G. vaginalis* может предрасполагать к ВПЧ-инфицированию и повышать восприимчивость к различным патогенным микроорганизмам, таким как *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis* и ВПГ-2 [5, 6, 7, 10], которые, в свою очередь, значительно увеличивают риск передачи ВПЧ [1, 5, 12].

Полученные нами данные о высокой колонизации *C. albicans* у ВПЧ-позитивных пациенток совпадают со сведе-

Таблица 1

Факторы риска инфицирования вирусом папилломы человека у обследованных пациенток

Факторы риска	Основная группа (n = 141)		Группа сравнения (n = 145)		χ ²	P (χ ²)	Отношение рисков	95%-й доверительный интервал
	n	%	n	%				
Хронический тонзиллит	18	12,8	4	2,8	10,1	0,0015	4,63*	1,29–7,04
Хроническая железодефицитная анемия	3	2,1	1	0,7	1,1	0,3005	3,09*	0,95–9,18
Хронический пиелонефрит	21	14,9	7	4,8	8,2	0,0042	3,09*	0,82–5,30
Частые острые респираторные инфекции	39	27,7	11	7,6	20,0	< 0,00001	3,65*	1,81–5,22
Курение	60	42,6	21	14,5	27,8	< 0,00001	3,36*	2,09–4,50
Возраст 20–26 лет	53	37,6	35	24,1	6,1	0,0137	1,56*	0,23–2,18
Использование комбинированных оральных контрацептивов в течение 5 лет и более	15	10,6	1	0,7	13,4	0,0003	15,42*	1,97–15,90
Отказ от использования презерватива	75	53,2	53	36,6	8,0	0,0047	1,46*	0,30–1,74
Нерегулярное использование презерватива	66	46,8	92	63,4	8,0	0,0047	0,73*	0,24–1,71
Начало половой жизни до 18 лет	28	19,9	27	18,6	0,07	0,7906	1,06	0,08–1,47
Три половых партнера и более	43	30,5	46	31,7	0,05	0,8226	0,96	0,57–1,02

* Различия между группами по отношению рисков статистически значимы.

Примечание. Здесь и в таблице 2: основная группа — пациентки с ВПЧ высокого онкогенного риска, группа сравнения — ВПЧ-негативные женщины.

Частота встречаемости условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и интраэпителиальных поражений шейки матки у обследованных пациенток

Выявленные патологии	Основная группа (n = 141)		Группа сравнения (n = 145)		χ^2	P (χ^2)	Отношение рисков	95%-й доверительный интервал
	n	%	n	%				
Условно-патогенные микроорганизмы (> 10 ⁴)	58	41,1	13	9,0	13,75	0,0002	4,59*	2,63–5,65
• <i>Candida albicans</i>	33	23,4	3	2,1	29,57	< 0,00001	11,31*	3,44–11,74
• <i>Gardnerella vaginalis</i>	20	14,2	4	2,8	12,14	0,0005	5,14*	1,60–7,30
• <i>Ureaplasma urealyticum</i>	21	14,9	6	4,1	9,67	0,0019	3,60*	1,09–5,87
Патогенные микроорганизмы	21	14,9	9	6,2	5,75	0,0165	2,40*	0,35–4,41
• <i>Chlamydia trachomatis</i>	9	6,4	3	2,1	3,31	0,0689	3,09*	0,16–4,04
• цитомегаловирусная инфекция	6	4,3	2	1,4	2,17	0,1403	3,09*	0,43–6,5
• вирус простого герпеса 2-го типа	6	4,3	1	0,7	3,81	0,0511	6,17*	1,24–7,37
• <i>Trichomonas vaginalis</i>	–	–	3	2,1	–	–	–	–
Squamous intraepithelial lesion (SIL)	7	5,0	1	0,7	4,80	0,0284	7,20*	1,24–7,37
• high-grade SIL	2	1,4	–	–	–	–	–	–
• low-grade SIL	5	3,6	1	0,7	2,84	0,0920	5,14*	1,35–10,25

* Различия между группами по отношению рисков статистически значимы.

ниями литературы, согласно которым кандидозная инфекция может способствовать трансмиссии ВПЧ-инфекции за счет воспаления и нарушения локальной иммунной защиты [5, 17].

L. Mendoza и соавт. (2013) не выявили значимой связи между ВПЧ и *U. urealyticum*, *T. vaginalis*, *G. vaginalis* или кандидозной инфекцией [14]. Данные нашего исследования согласуются с результатами этих авторов только относительно патогенного микроорганизма *T. vaginalis*, который не был найден у ВПЧ-положительных женщин. Что касается других инфекционных агентов, то мы, напротив, обнаружили ассоциативную связь между инфицированием высокоонкогенными типами ВПЧ и контаминацией *U. urealyticum* (титр > 10⁴) (ОР = 3,60), *G. vaginalis* (ОР = 5,14), *C. albicans* (ОР = 11,31).

В свете современных представлений роль ВПЧ в этиологии SIL несомненна [2, 5, 7], однако имеются сообщения об участии в канцерогенезе и других микробных агентов, например ВПГ и *C. trachomatis* [1, 12, 13, 15].

L. Mendoza и соавт. (2013) сделали вывод, что существует ассоциация между инфицированием *C. trachomatis* и ВПЧ, которую следует учитывать при диагностике и лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии [14]. Мы также выявили высокий риск сочетания высокоонкогенных типов ВПЧ с хламидийной инфекцией (ОР = 3,09) и ВПГ-2 (ОР = 6,17).

Следует отметить, что среди обследованных нами женщин в одном наблюдении не был идентифицирован патогенный микроорганизм *N. gonorrhoeae*. L. Mendoza и соавт. (2013) также не обнаружили его ни у ВПЧ-положительных, ни у ВПЧ-отрицательных пациенток [14]. Такие результаты, возможно, обусловлены методикой бактериоскопии, примененной в обоих исследованиях, и позволяют сделать вывод о необходимости совершенствования методов тестирования и диагностики *N. gonorrhoeae* в целях повышения качества

ее выявления, особенно в популяциях с высокой частотой встречаемости других ИППП.

Сифилис и ВИЧ-инфекция не были диагностированы у обследованных нами женщин. В то же время многие исследователи отмечают более высокую частоту их встречаемости у ВПЧ-инфицированных пациенток и делают заключение о необходимости периодического скрининга на эти инфекции, поскольку они являются факторами риска развития патологической трансформации цервикального эпителия [5, 7].

Роль коинфекции *C. trachomatis* и ВПЧ как фактора риска развития цервикального интраэпителиального поражения широко обсуждается в литературе [12]. В нашем исследовании все случаи HSIL у носительниц высокоонкогенных типов ВПЧ ассоциировались с *C. trachomatis* и генитальной цитомегаловирусной инфекцией. Коинфекция *C. trachomatis* и ВПЧ является значимым фактором развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий за счет возникновения хронического воспаления и влияния на иммунитет хозяина [1, 15, 18].

Нами выявлена значимая ассоциативная связь между ВПЧ высокого онкогенного риска и частотой встречаемости SIL (ОР = 7,20). ОР развития LSIL у ВПЧ-положительных женщин составил 5,14, а HSIL зарегистрированы только в группе носительниц ВПЧ высокоонкогенных типов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторами риска инфицирования ВПЧ женщин раннего и оптимального фертильного возраста являются использование КОК в течение 5 лет и более, хронический тонзиллит, частые острые респираторные инфекции, курение, хронический пиелонефрит, хроническая железодефицитная анемия, возраст 20–26 лет, отказ от использования презерватива, колонизация генитального тракта условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Коинфекция ВПЧ 16, 18,

33-го типов, цитомегаловирусной и хламидийной инфекций — это конфаундинг-фактор развития плоскоклеточ-

ных интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокриницкая Т. Е., Пономарева Ю. Н., Бунина Е. Н., Ладыгина Н. М. Генитальные инфекции и локальная продукция цитокинов при диспластических процессах шейки матки // Сиб. мед. журн. 2005. № 7. С. 29–31.
2. Короленкова Л. И. Роль ВПЧ-тестирования методом гибридного захвата (Hybrid Capture 2) в оценке эффективности органосохраняющего лечения тяжелых интраэпителиальных неоплазий, преинвазивного и микроинвазивного рака шейки матки // Вопр. онкологии. 2011. Т. 57. № 3. С. 322–326.
3. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Чотчаева А. И., Календжян А. С. Держим оборону. Коррекция нарушений биоценоза влагалища // StatusPraesens. 2011. № 2 (5). С. 70–74.
4. Хамошина М. Б., Радзинский В. Е., Календжян А. С., Рубцова А. Ю. Нарушения микробиоценоза уrogenитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8. № 5. С. 69–74.
5. Шейка матки, влагалище, вульва: физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / Под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. М.: Status Praesens, 2014. 832 с.
6. Allsworth J. E., Peipert J. F. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection // Am. J. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 205. N 2. P. 113.
7. Bosch F. X., Broker T. R., Forman D., Moscicki A. B. et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases // Vaccine. 2013. Vol. 31. Suppl. 7. P. H1–31.
8. Castellsague X., Diaz M., de Sanjose S., Munoz N. et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention // J. Natl. Cancer Inst. 2006. Vol. 98. N 5. P. 303–315.
9. Ciapponi A., Bardach A., Glujovsky D., Gibbons L. et al. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2011. Vol. 6. e25493. Цум. no: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3186785/> (дата обращения — 15.12.2014).
10. Kenyon C. R., Osbak K. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 26. N 6. P. 448–454.
11. Khan M. J., Castle P. E., Lorincz A. T., Wacholder S. et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice // J. Natl. Cancer Inst. 2005. Vol. 97. N 14. P. 1072–1079.
12. Malhotra M., Sood S., Mukherjee A., Muralidhar S., Bala M. Genital Chlamydia trachomatis: an update // Indian J. Med. Res. 2013. Vol. 138. N 3. P. 303–316.
13. Martin D. H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease // Am. J. Med. Sci. 2012. Vol. 343. N 1. P. 2–9.
14. Mendoza L., Mongelos P., Paez M., Castro A. et al. Human papillomavirus and other genital infections in indigenous women from Paraguay: a cross-sectional analytical study // BMC Infect. Dis. 2013. Vol. 9. N 13. P. 531.
15. Paba P., Bonifacio D., Di Bonito L., Ombres D. et al. Co-expression of HSV2 and Chlamydia trachomatis in HPV-positive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia lesions is associated with aberrations in key intracellular pathways // Intervirology. 2008. Vol. 51. N 4. P. 230–234.
16. Remschmidt C., Kaufmann A. M., Hagemann I., Vartazarova E. et al. Risk factors for cervical human papillomavirus infection and high-grade intraepithelial lesion in women aged 20 to 31 years in Germany // Int. J. Gynecol. Cancer. 2013. Vol. 23. N 3. P. 519–526.
17. Roeters A. M., Boon M. E., van Haften M., Vermooij F. et al. Inflammatory events as detected in cervical smears and squamous intraepithelial lesions // Diagn. Cytopathol. 2010. Vol. 38. N 2. P. 85–93.
18. Shipitsyna E., Roos A., Datcu R., Hallén A. et al. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age — sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? // PLoS One. 2013. Vol. 8. N 4. e60670. Цум. no: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3621988/> (дата обращения — 15.12.2014). ■

Библиографическая ссылка:

Белокриницкая Т. Е., Фролова Н. И., Тарбаева Д. А., Глотова Е. Ю. и др. Конфаундинг-факторы папилломавирусной инфекции и цервикальной дисплазии у молодых женщин // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 14 (115). С. 6–11.

Коррекция нарушений биоценоза влагалища после деструкции шейки матки

А. С. Календжян¹, М. Б. Хамошина², Л. И. Шеленина³, В. Д. Петрова^{2, 4}, М. А. Союнов²

¹ Городская поликлиника № 8 Департамента здравоохранения города Москвы

² Российский университет дружбы народов, г. Москва

³ Городская клиническая больница № 64 Департамента здравоохранения города Москвы

⁴ Городская клиническая больница имени В. М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы

Цель исследования: улучшение исходов деструктивного хирургического лечения доброкачественных заболеваний шейки матки (ДЗШМ).

Дизайн: когортное наблюдательное проспективное исследование.

Материалы и методы. Из 411 пациенток репродуктивного возраста с ДЗШМ, требовавшими деструктивного лечения, методом слепой рандомизации были отобраны 168 женщин, которых в зависимости от метода деструкции шейки матки стратифицировали на группы радиоволнового воздействия (n = 63), криодеструкции (n = 57) и диатермокоагуляции или диатермокоагуляции (ДЭК) шейки матки (n = 48). Обследование включало сбор анамнеза, общеклиническое и гинекологическое исследования, оценку биоценоза влагалища, состояния промежности и функции кишечника, расширенную кольпоскопию, цитологическое и морфологическое исследования. Состояние биоценоза влагалища оценивали в динамике — до оперативного вмешательства, через месяц и через три месяца после деструкции шейки матки.

Результаты. Установлено, что для пациенток с ДЗШМ характерна исходно высокая частота сопутствующих нарушений биоценоза влагалища, в том числе бактериального вагиноза (44,6%) и вагинита (26,8%). Предикторы послеоперационных нарушений биоценоза влагалища у женщин с ДЗШМ, требующими деструктивного лечения: метод деструкции ($\chi^2 = 6,64$), нарушение состоятельности мышц промежности и тазового дна ($\chi^2 = 3,86$), курение ($\chi^2 = 8,15$), папилломавирусная инфекция ($\chi^2 = 8,51$), наличие нарушений биоценоза влагалища накануне деструкции ($\chi^2 = 3,81$), аборт в анамнезе ($\chi^2 = 6,04$), хронические запоры на фоне дисбактериоза кишечника ($\chi^2 = 16,35$). Последовательная терапия хлоргексидином и аскорбиновой кислотой интравагинально (Вагинорм-С) позволяет восстановить нормоценоз на этапе предоперационной подготовки у 85,4% женщин. Последовательное применение комбинированного препарата хлоргексидин + декспантенол и аскорбиновой кислоты интравагинально (Вагинорм-С) с 15-х суток после операции способствует восстановлению нормоценоза через месяц у 77,4%, через 3 месяца — у 90,6% пациенток. Эффективность этой терапии в группе лиц, перенесших радиоволновую деструкцию, в 1,2 раза выше ($p < 0,05$).

Заключение. В основе нарушений влагалищного биотопа после деструктивного лечения ДЗШМ лежит контаминация микрофлорой кишечника в условиях повышения pH влагалища, степень выраженности которой коррелирует с вероятностью развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде ($r = 0,68$). Изменения биоценоза влагалища зависят от метода деструкции шейки матки ($r = 0,81$), самая благоприятная динамика наблюдается при использовании радиоволнового метода. Обязательным компонентом коррекции нарушений биоценоза до и после деструктивного лечения ДЗШМ, помимо использования противомикробных препаратов, является нормализация pH влагалищного секрета.

Ключевые слова: нарушения биоценоза влагалища, доброкачественные болезни шейки матки, деструкция шейки матки, послеоперационные осложнения, факторы риска, бактериальный вагиноз, вагинит.

Treating Imbalance in Vaginal Microbiota Following Destruction of Cervix

A. S. Kalendzhan¹, M. B. Khamoshina², L. I. Shelenina³, V. D. Petrova^{2, 4}, M. A. Soyunov²

¹ City Outpatient Clinic No. 8, Moscow Department of Healthcare

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

³ City Clinical Hospital No. 64, Moscow Department of Healthcare

⁴ V. M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To improve the outcome of surgical destruction of the cervix in women with benign cervical conditions (BCC).

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

Materials and Methods: In a group of 411 patients of child-bearing age who had BCC that required a destructive treatment, a blind randomization was used to select 168 women. Depending on the technique used to destroy the cervical tissue, these subjects were further stratified into the following three groups: radio-wave surgery (n = 63), cryodestruction (n = 57), and diathermo-coagulation or diathermo-coagulation of the cervix (n = 48).

Study examination included medical history; basic clinical examinations; a gynecological examination; an assessment of vaginal microbiota, the perineal area and bowel functioning; colposcopy with acetic acid or Lugol's solution; cytology; and morphology. The state of vaginal microbiota was assessed based on the changes that occurred in the preoperative period and at months 1 and 3 after the destructive procedure.

Study Results: This study showed that patients with BCC initially had high rates of concomitant imbalance in vaginal microbiota, including bacterial vaginosis (44.6%) and vaginitis (26.8%). In women with BCC that require a destructive treatment, the following factors were considered to be predictors of imbalance in vaginal microbiota in the postoperative period: a destruction technique ($\chi^2 = 6.64$), dysfunction of the perineal and pelvic-floor muscles ($\chi^2 = 3.86$), smoking ($\chi^2 = 8.15$), HPV infection ($\chi^2 = 8.51$), imbalances in vaginal microbiota before destructive treatment ($\chi^2 = 3.81$), a history of abortion ($\chi^2 = 6.04$), and chronic constipation associated with intestinal bacterial overgrowth ($\chi^2 = 16.35$).

The study treatment included chlorhexidine followed by ascorbic acid administered intravaginally (Vaginorm-C). As part of preoperative preparation, this treatment helped restore normal vaginal microbiota in 85.4% of women. Chlorhexidine in combination with Dexpanthenol, given from day 15 post-surgery, followed by ascorbic acid administered intravaginally (Vaginorm-C), helped restore normal vaginal flora in 77.4% (in one month) and in 90.6% (in three months) of women. In the group of subjects who had a radio-wave procedure, the efficacy of this treatment was 1.2-fold higher ($p < 0.05$).

Conclusion: The key pathway underlying an imbalance in vaginal microbiota that develops after a destructive treatment for BCC is vaginal contamination with intestinal flora associated with an increase in vaginal pH. The severity of this contamination correlates with the risk of inflammatory complications in the postoperative period ($r = 0.68$). The changes in vaginal microbiota depend on the destructive technique ($r = 0.81$) — the most positive changes are seen when a radio-wave technique is used. Apart from using antimicrobial agents, restoration of vaginal microbiota before and after destructive treatment for BCC requires normalization of vaginal pH.

Keywords: imbalances of vaginal microbiota, benign cervical conditions, destruction of the cervix, postoperative complications, risk factors, bacterial vaginosis, vaginitis.

В связи со сложившейся в настоящее время угрозой депопуляции населения проблема охраны репродуктивного здоровья женщин детородного возраста выходит за традиционные рамки оценки ее актуальности [21]. Красной нитью сквозь эту проблему проходит аспект инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, неотъемлемой частью развития которых являются нарушения биоценоза влагалища — основной составляющей системы биологической противoinфекционной защиты гениталий [3, 7, 14, 23, 28].

К развитию дисбиотических сдвигов в составе влагалищной микрофлоры предрасполагают многочисленные факторы, в том числе доброкачественные болезни шейки матки, распространенность которых среди женщин детородного возраста достигает 15–20% [7, 17, 20, 25]. В свою очередь, нарушения биоценоза влагалища рассматривают как фактор риска развития и прогрессирования заболеваний шейки матки, поэтому необходимость их коррекции, в том числе с использованием деструктивных методов, у пациенток с доброкачественными болезнями шейки матки признана и одобрена учеными и клиницистами [2, 6, 9, 13]. Сам факт влияния ятрогенного повреждения эндо- и эктоцервикса на состояние микрорекосистемы влагалища не подлежит сомнению. Вместе с тем нарушение микробиоты влагалища служит одной из основных предпосылок к развитию осложнений после операций на половых органах [8, 13, 14]. Течение послеоперационного периода после манипуляций на шейке матки напрямую зависит от состояния влагалищного биотопа, определяющего защитный потенциал и репаративные возможности эпителия эндо- и эктоцервикса. Со своей стороны, деструкция шейки матки, транзитная неполноценность эпителия, воспалительный процесс, обусловленный операционной травмой, могут повлечь за собой и отдаленные негативные последствия для микрорекосистемы влагалища.

Целью настоящего исследования явилось улучшение исходов деструктивного хирургического лечения доброкачественных болезней шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН) «Репродуктивное здоровье населения

Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер государственной регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712) в 2006–2011 гг. на базе женской консультации ГБУЗ «Городская поликлиника № 8» УЗ ЗАО г. Москвы (зав. женской консультацией — М. С. Устинова) и на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН (зав. кафедрой — засл. деятель науки РФ, д. м. н., проф. В. Е. Радзинский) — в гинекологическом отделении ГКБ № 12 г. Москвы (зав. отделением — д. м. н., проф. В. Д. Петрова) и гинекологическом отделении № 40 ГКБ № 64 г. Москвы (зав. отделением — Л. А. Шеленина). В соответствии с существующими критериями описательно-оценочных методов медицинских исследований проведенное исследование было когортным проспективным [16].

Исследуемую группу составили 168 женщин, отобранных методом слепой рандомизации (каждая третья) из числа обследованных 411 пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями шейки матки, соответствовавших критериям включения: возраст 18–45 лет; наличие доброкачественного невоспалительного заболевания шейки матки согласно МКБ-10 (N86 — эктропион шейки матки; N88.0 — лейкоплакия шейки матки; N88.1 — старые разрывы шейки матки; N88.4 — гипертрофия шейки матки; слабо выраженная (N87.0), умеренная (N87.1) и резко выраженная (N87.2) дисплазия шейки матки); наличие показаний к деструктивному лечению заболеваний шейки матки; согласие участвовать в исследовании. Критериями исключения были рак шейки матки, наличие абсолютных противопоказаний к деструктивному хирургическому лечению и несоблюдение рекомендаций врача.

В зависимости от метода деструкции шейки матки пациентки были стратифицированы на три группы: в *первую* вошли женщины, подвергшиеся радиоволновому воздействию ($n = 63$), во *вторую* — криодеструкции ($n = 57$), *третью* составили пациентки, которым производили диатермокоагуляцию или диатермоконизацию (ДЭК) шейки матки ($n = 48$). Эксцизию и конизацию выполняли при наличии аномальных кольпоскопических картин либо неблагоприятных результатов цитологического исследования. При возможности полноценного удаления всех кольпоскопически измененных тканей отдавали предпочтение эксцизии, вместе с тем конизация шейки матки в первой, второй и третьей группах была произведена соответственно у 66,7%,

Календжян Ашхен Сетраковна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГП № 8 ДЗМ». 119602, г. Москва, Мичуринский пр-т, д. 16, корп. 1. E-mail: ashchen75@yandex.ru

Петрова Вера Дмитриевна — д. м. н., заведующая гинекологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. В. М. Буянова ДЗМ», профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: vdpetrova@mail.ru

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

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: mbax999@mail.ru

Шеленина Людмила Ивановна — заведующая гинекологическим отделением № 40 ГБУЗ «ГКБ № 64 ДЗМ». 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61. E-mail: milada14@yandex.ru

63,2% и 68,8% пациенток (радиоволновая конизация — у 42 женщин, с применением метода криодеструкции — у 36, ДЭК — у 33).

Обследование женщин включало сбор анамнеза, общеклиническое и гинекологическое исследования, оценку биоценоза влагалища, состояния промежности и функции кишечника, расширенную кольпоскопию, цитологическое и морфологическое исследования.

Состояние биоценоза влагалища оценивали в динамике — до оперативного вмешательства, через месяц и через три месяца после деструкции шейки матки — по категориям: норма, носительство, бактериальный вагиноз (БВ) и вагинит. Интегральная оценка включала бактериоскопическое и бактериологическое исследования отделяемого влагалища с использованием стандартных методик и сред, определение pH влагалищного секрета с помощью индикаторной бумаги с диапазоном измерений 3,8–5,4 и 5,4–7,0 (артикул 1.09555.0003, Merck), обследование на урогенитальную инфекцию и ИППП методом ПЦР. Определяли наличие *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Streptococcus* spp., *Veillonella* spp., *Mobiluncus curtisii*, *Fusobacterium* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Herpes simplex virus* 1-го и 2-го типа, *Cytomegalovirus*, *Human papillomavirus* (HPV) 6, 11, 16, 18, 31, 42, 43-го серотипов.

За норму принимали отсутствие жалоб, микроскопически — наличие клеток плоского эпителия и лактобактерий, лейкоцитов не более 10 в п/зр, pH в пределах 4,0–4,5, концентрацию условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) не выше 10^5 – 10^6 КОЕ/мл, содержание лактобактерий 10^7 КОЕ/мл и более. При выявлении УПМ, уреамикоплазм или грибов в концентрациях, превосходивших физиологические, и при отсутствии критериев БВ и воспалительной реакции констатировали носительство микроорганизмов. Диагноз БВ выставляли при отсутствии клинико-лабораторных признаков воспаления и наличии трех или четырех из следующих критериев: обильные прозрачные и гомогенные выделения, часто с неприятным запахом, покрывающие всю слизистую влагалища и шейки матки, легко удаляемые тампоном; pH более 4,5; обнаружение при микроскопии ключевых клеток; положительный аминный тест [11, 25]. Вагинит диагностировали на основании жалоб на патологические бели и другие симптомы воспаления, а также учитывая микроскопические признаки в отделяемом влагалища: эпителиальных клеток мало; содержание лактобактерий менее 10^6 КОЕ/мл, вплоть до полного отсутствия; лейкоцитов от 30–40 до сплошь в п/зр; pH в пределах 5,6–6,5; концентрация УПМ выше 10^7 КОЕ/мл.

При выявлении БВ или вагинита пациенткам проводили предоперационную подготовку и лечение в послеоперационном периоде. С учетом показаний в соответствии с Реестром лекарственных средств России для предоперационной коррекции нарушений биоценоза влагалища использовали хлоргексидина биглюконат (Гексикон, суппозитории вагинальные, ОАО «Нижфарм», Россия) по 1 суппозиторию интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней, при необходимости курс лечения продлевали до 14 дней. Для профилактики нарушений биоценоза и коррекции выявленных нарушений с 15-го дня после деструктивного вмешательства с учетом наличия дополнительного метаболического и регенерирующего действия применяли комбинированный препарат хлоргексидина биглюконат + декспантенол (Депантол,

суппозитории вагинальные, ОАО «Нижфарм», Россия) по 1 суппозиторию интравагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней.

По окончании лечения антимикробным препаратом определяли pH влагалищной среды, при уровне выше 4,5 в целях его нормализации использовали аскорбиновую кислоту для интравагинального введения (Вагинорм-С®, таблетки вагинальные, «Артезан Фарма ГмбХ и Ко.КГ», Германия) по 1 вагинальной таблетке 1 раз в сутки на ночь в течение 6 дней.

Расширенную кольпоскопию выполняли по общепринятой методике [18] при 12, 16, 25-кратном увеличении с применением кольпоскопа Opton (Германия). При оценке кольпоскопической картины использовали Международную классификацию кольпоскопических терминов (VII Всемирный конгресс по патологии шейки матки и кольпоскопии, Рим, 1990), в которой выделены нормальные и аномальные кольпоскопические образования.

Цитологическое исследование соскобов с поверхности шейки матки и из цервикального канала производили с помощью щетки Endobrush. Для оценки результатов использовали описательную систему характеристики мазков и классифицировали их по методу Папаниколу (PAP-smear test).

Морфологические исследования были проведены по общепринятым методикам, гистологическому исследованию подвергали ткани шейки матки, взятые посредством прицельной биопсии, эксцизии, конизации, а также материал, полученный в результате кюретажа цервикального канала.

Для статистической обработки результатов исследования в качестве основного программного обеспечения применяли пакет прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США). Значимость различий оценивали с помощью непараметрических критериев Вилкоксона — Манна — Уитни для несвязанных совокупностей и методами вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента (t) и χ^2 , различие между величинами признавали статистически значимым при $p < 0,05$ ($t > 2,0$). Для корреляционного анализа применяли методы Пирсона и Спирмена, при абсолютном значении коэффициента корреляции $r \geq 0,75$ связь оценивали как сильную, при $0,25 < r < 0,75$ — как умеренную, при $r \leq 0,25$ — как слабую. Для выявления факторов риска формирования нарушений биоценоза влагалища и предикторов развития БВ и вагинита после деструкции шейки матки использовали логистический регрессионный анализ. На первом этапе исследовали вероятность отсутствия ассоциации каждого фактора с событием (БВ и вагинитом). При $p < 0,05$ принимали гипотезу о значимости фактора для изучаемого бинарного события. Независимые предикторы вычисляли с помощью критерия χ^2 [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе настоящего исследования результаты подтвердили точку зрения большинства авторов, считающих, что доброкачественные заболевания шейки матки характерны для молодых женщин [2, 5]. Средний возраст 168 обследованных пациенток составил $34,4 \pm 8,2$ года и не различался в группах ($p > 0,1$).

Средний возраст сексуального дебюта женщин исследуемой когорты составил $17,9 \pm 3,9$ года ($p > 0,1$) и варьировал во всех группах от 14 до 27 лет.

Аборты в анамнезе отмечены у 64,3% пациенток ($p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} > 0,1$), в том числе у 35,2% — неоднократные ($p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} > 0,1$), каждая пятая женщина (20,2%)

перенесла три аборта и более ($p > 0,1$). У 5,4% женщин ранее были самопроизвольные выкидыши, 2,4% страдали привычным невынашиванием беременности ($p > 0,1$). Роды в анамнезе отмечены у 88,1% пациенток ($p > 0,1$), в том числе у 72,0% — осложненные ($p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} > 0,1$). У каждой десятой пациентки (11,5%) родоразрешение было несвоевременным ($p > 0,1$): у 8,1% имели место преждевременные роды, у 3,4% — переношенная беременность ($p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} > 0,1$). Акушерские травмы промежности перенесли 28,6% женщин ($p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} > 0,1$), в том числе 14,3% — разрыв промежности 2-й степени ($p_{1-2, 2-3} > 0,1$; $p_{1-3} < 0,1$). Разрывы шейки матки в родах отмечены у 44,0% пациенток ($p_{1-2, 2-3} > 0,1$; $p_{1-3} < 0,1$), причем у половины из них (23,2%) — 2-й степени (17,2%) и 3-й степени (6,0%) ($p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} < 0,05$). Операции и оперативные пособия в родах (акушерские щипцы, ручное обследование полости матки) в анамнезе выявлены у 11,3% пациенток ($p > 0,1$), каждой пятой женщине (22,6%) в родах производили перинеотомию, эпизиотомию ($p_{1-2, 1-3, 2-3} < 0,1$). У 5,4% рожавших женщин были роды крупным плодом ($p > 0,1$).

Использовали контрацепцию лишь 63,2% пациенток ($p < 0,1$), в том числе презерватив — 45,8% ($p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} > 0,1$), доля внутриматочных и гормональных контрацептивов оказалась одинаковой (соответственно 7,2% и 7,2%), спермициды применяли 3,0% ($p > 0,1$).

Наличие вредных привычек выявлено у 45,2% женщин ($p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} > 0,1$), преимущественно табакокурение (44,0%; $p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} > 0,1$), негативное влияние которого на заболевания шейки матки, особенно ассоциированные с HPV-инфекцией, активно обсуждается [5, 27].

Хронические экстрагенитальные заболевания (ХЭГЗ) отмечены у 97,0% пациенток ($p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} > 0,1$), их распространенность в изучаемой когорте составила 1747,2‰ (по группам: 1713,4‰, 1778,2‰ и 1749,4‰; $p_{1-2, 1-3, 2-3} < 0,1$). В структуре ХЭГЗ ($p_{1-2, 2-3} < 0,1$; $p_{1-3} > 0,1$) лидировали классы болезней органов и систем, обеспечивающих функциональную активность репродуктивной системы: органов пищеварения — 17,4% ($p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} > 0,1$); эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ — 16,9% ($p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,1$); органов дыхания — 15,3% ($p_{1-2} < 0,1$; $p_{1-3, 2-3} > 0,1$); системы кровообращения — 15,3% ($p > 0,1$); мочевыделительной системы — 10,1% ($p_{1-2, 2-3} > 0,1$; $p_{1-3} < 0,1$). ХЭГЗ, протекающие с развитием иммунной дисфункции и формированием очагов латентной инфекции (хронический тонзиллит, хронический гайморит, хронический пиелонефрит, хронический энтероколит, аллергические заболевания, анемия), выявлены у каждой третьей женщины во всех группах (34,5%, $p > 0,1$), что созвучно данным ряда исследований [1, 24, 26].

Жалобы на запоры предъявляли 53,0% пациенток исследуемой группы ($p > 0,1$), при этом у каждой третьей женщины (36,3%; $p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} > 0,1$) запоры носили хронический характер. У 32,1% пациенток ($p > 0,1$) в анамнезе имелись указания на верифицированный дисбактериоз кишечника.

Гинекологические болезни отмечены у всех обследованных женщин (100,0%), их распространенность составила 1428,9‰ (по группам: 1413,7‰, 1452,4‰ и 1419,6‰; $p_{1-2, 1-3, 2-3} < 0,1$), при этом на каждую пациентку в среднем приходилось по 2,1 заболевания. В структуре сопутствующих гинекологических болезней преобладали расстройства менструации (24,3%, $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,1$), миома матки (17,5%; $p_{1-2, 1-3} < 0,1$; $p_{2-3} > 0,1$), сальпингит, оофорит (10,7%,

$p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,1$) и пролапс гениталий (10,7%, $p_{1-2, 1-3, 2-3} < 0,1$). Объективные признаки несостоятельности мышц промежности и тазового дна (снижение тонуса мышц, зияние половой щели, уменьшение длины передней промежности) выявлены у 17,3% пациенток без различия по группам ($p < 0,1$).

Расстройства менструации имели место у 38,1% женщин, при этом преобладали обильные нерегулярные менструации ($p_{1-2} > 0,1$; $p_{1-3, 2-3} < 0,1$) и дисменорея (14,9%, $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,1$), что созвучно данным аналогичных исследований [6, 8].

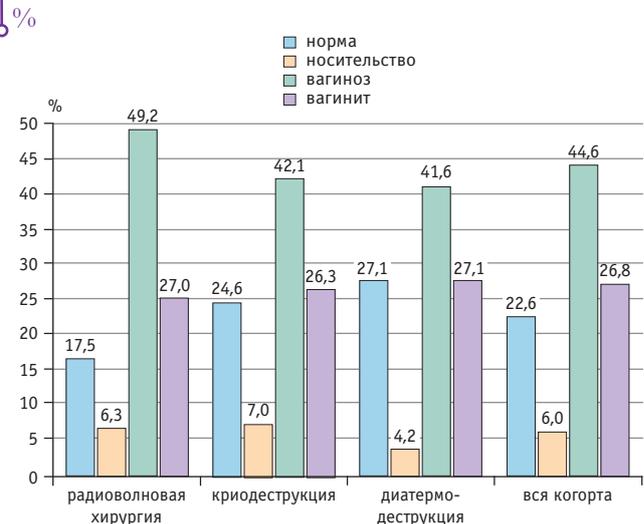
Обращает на себя внимание высокая частота в анамнезе перенесенных пациентками полостных операций на органах брюшной полости и малого таза (32,1%, $p > 0,1$), что может способствовать формированию вторичной дисфункции тазовых органов, в том числе кишечника; при этом каждая третья из таких операций (13,1%; $p_{1-2} > 0,1$; $p_{1-3, 2-3} < 0,1$) была проведена на половых органах, преимущественно на придатках матки.

Выявлено, что 95,3% пациенток имели в анамнезе доброкачественные болезни шейки матки (в группах: 95,2%, 94,7% и 95,8%; $p > 0,1$), по поводу которых они получали лечение, в том числе деструктивное. Подобный факт отмечают многие авторы [4, 8]. Среди доброкачественных заболеваний шейки матки в анамнезе преобладали воспалительные болезни шейки матки (43,8%, $p > 0,1$), рубцовая деформация (20,0%, $p > 0,1$) и гипертрофия шейки матки (20,0%, $p > 0,1$), реже отмечены дисплазия (10,6%; $p_{1-2} > 0,1$; $p_{1-3, 2-3} < 0,1$) и лейкоплакия шейки матки (9,1%, $p > 0,1$). По поводу всех перечисленных заболеваний 50,0% женщин ранее подвергались деструктивному воздействию ($p > 0,1$), в том числе у 23,2% пациенток производили ДЭК, у 26,2% — радиоволновую эксцизию, у 3,0% — криодеструкцию, у 1,8% — лазерокоагуляцию, у 1,8% — химическую деструкцию.

Перенесенные сексуально-трансмиссивные инфекции, в том числе ИППП, выявлены в анамнезе у 32,1% женщин исследуемой когорты ($p > 0,1$), наиболее часто отмечены хламидийная (17,3%) и HPV-инфекция (16,1%), что не противоречит данным других исследователей [4, 6–8].

Комплексная оценка биоценоза влагалища до деструктивного лечения шейки матки (рис. 1) позволила установить, что для женщин, страдающих невоспалительными доброкачественными болезнями шейки матки, характерна высокая

Рис. 1. Биоценоз влагалища у женщин исследуемой когорты до медикаментозной коррекции и до начала деструктивного лечения шейки матки, %



частота его нарушений (77,4%), в том числе вагиноза (44,6%) и вагинита (26,8%).

На момент исследования урогенитальные инфекции были выявлены у 41,9% женщин изучаемой когорты, в том числе HPV (16, 18, 31-й серотипы) — у 20,0%, кандидоз — у 16,7%, уреамикоплазменная инфекция — у 6,7%, герпетическая — у 10,0%. Различий между группами не получено ($p > 0,1$).

После поэтапной терапии хлоргексидином и аскорбиновой кислотой интравагинально пациентки жалоб не предъявляли, доля женщин с нормоценозом в исследуемой когорте возросла в 3,9 раза ($p < 0,01$), удельный вес дисбиотических состояний снизился в 5,3 раза ($p < 0,01$), вагинита — в 15,8 раза ($p < 0,01$) (рис. 2). Динамика во всех группах была сопоставимой ($p > 0,1$), пациенткам с вагинитом курс лечения был продлен до 14 дней.

Полученные в ходе исследования результаты позволяют констатировать преимущества радиоволнового метода лечения в отношении влияния на биоценоз влагалища. Через месяц после деструктивного вмешательства нарушения биоценоза имели место у каждой пятой пациентки (22,6%) (рис. 3). При этом выявлено различие между группами женщин, перенесших радиоволновую деструкцию и ДЭК, по доле лиц с нормоценозом ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-2, 2-3} > 0,1$) и вагинитом ($p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-2, 2-3} > 0,1$).

Мы согласны с мнением целого ряда исследователей [4, 6, 8, 19, 22], что предпосылки к этому, по всей видимости, создаются особенностями заживления операционной раны при радиоволновом воздействии на ткани шейки матки, которое происходит под фибриновой пленкой, отторгающейся на 8–14-е сутки и сопровождается незначительными кровянистыми или сукровичными выделениями. Уже к 4–5-му дню послеоперационного периода под пленкой начинается эпителизация, которая к 4-й неделе после деструкции практически завершается. Включение в комплекс реабилитационных мер с 15-го дня местно комбинированного препарата хлоргексидина биглюконат + декспантенол, обладающего, помимо антисептического, метаболическим и регенерирующим действием, у пациенток после радиоволновой деструкции является максимально физиологичным, что не противоречит результатам многочисленных исследований [12, 15]. Нормализация pH влагалищной среды по окончании его применения путем использования таблеток аскорбиновой кислоты для интравагинального введения усиливает регенераторный потенциал слизистой влагалища, что отмечают многие авторы (рис. 4) [10, 25, 29].

В результате через 3 месяца после деструкции шейки матки и завершения комплексной реабилитационной терапии удельный вес лиц с нарушениями биоценоза в сравнении с обследованием через месяц снизился более чем вдвое (до 9,6%, $p < 0,05$). При этом сохранилось различие между группой женщин, перенесших радиоволновую деструкцию, и другими группами по доле лиц с нормоценозом ($p_{1-2, 1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,1$).

Средний уровень pH влагалищного секрета до выполнения деструкции шейки матки составил $4,6 \pm 0,72$ и был выше в группе пациенток, перенесших радиоволновую деструкцию шейки матки. Как видно из данных, представленных в таблице, в этой группе уровень pH влагалища плавно снижался в динамике и статистически значимо различался по всем трем позициям ($p < 0,01$), что свидетельствовало об эффективности реабилитационной терапии.

Вместе с тем в группах женщин, подвергшихся криодеструкции и ДЭК, несмотря на проведение соответствующей-

Рис. 2. Биоценоз влагалища у женщин исследуемой когорты после медикаментозной коррекции до начала деструктивного лечения шейки матки, %



Рис. 3. Биоценоз влагалища у женщин исследуемой когорты через месяц после деструктивного лечения шейки матки, %

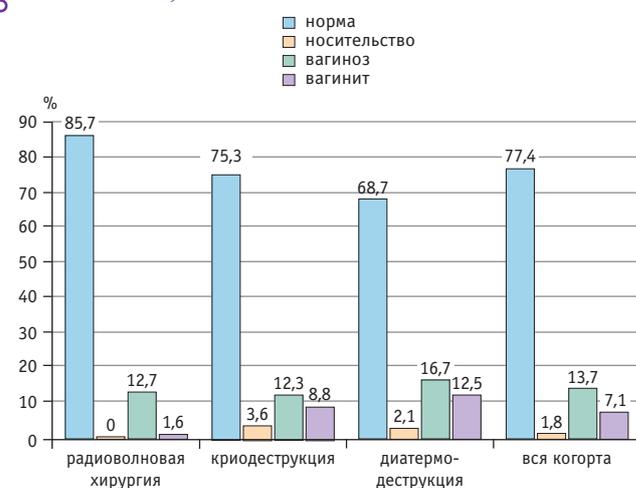
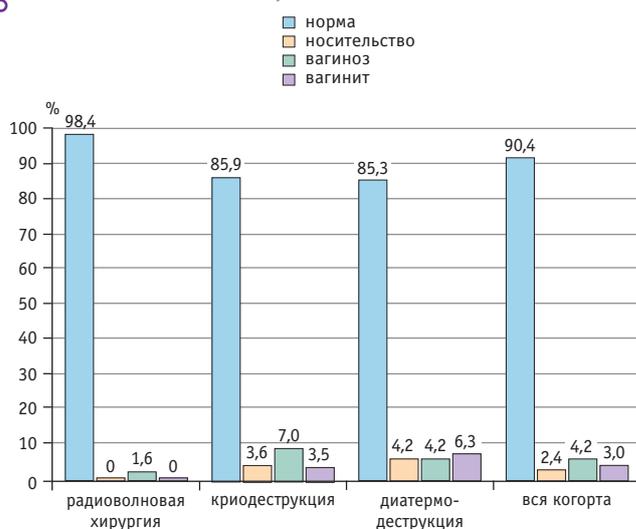


Рис. 4. Биоценоз влагалища у женщин исследуемой когорты через 3 месяца после деструктивного лечения шейки матки, %



терапии, имела место схожая негативная динамика — повышение уровня pH через месяц после деструкции, — что создавало предпосылки к развитию дисбиотических состояний. По-видимому, основное препятствие к нормализации pH и биоценоза — выраженность операционной травмы эпителия шейки матки.

Таблица

Динамика рН-метрии секрета влагалища до и после деструкции шейки матки ($M \pm m$)

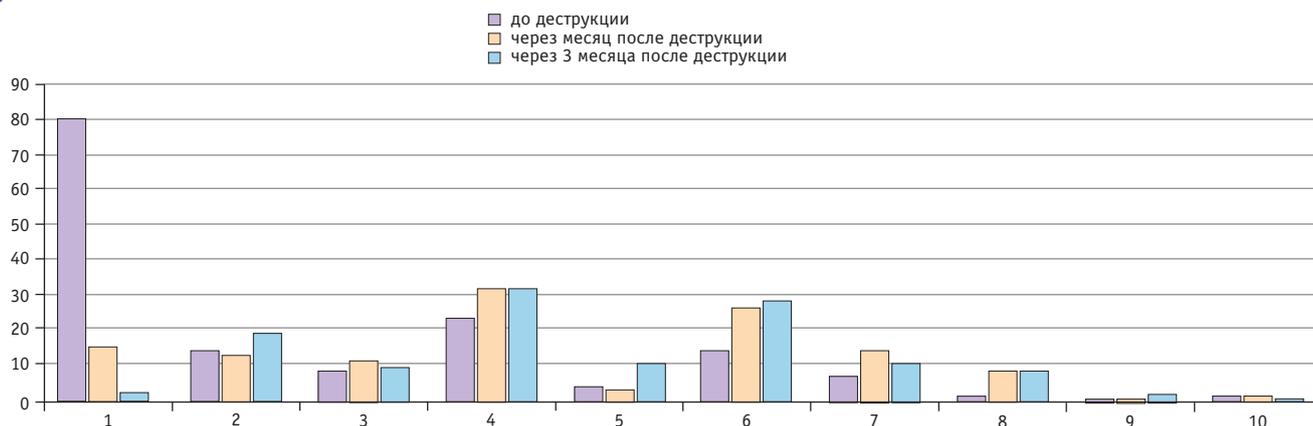
Метод деструкции	Показатель рН влагалища		
	накануне деструкции	через месяц после деструкции	через 3 месяца после деструкции
Группа 1 — радиоволновое воздействие	4,80 ± 0,57	4,60 ± 0,27	4,20 ± 0,37
Группа 2 — криодеструкция	4,53 ± 0,71	5,28 ± 0,42	4,53 ± 0,71
Группа 3 — диатермодеструкция	4,52 ± 0,64	5,34 ± 0,64	4,58 ± 0,45
P	$p_{1-2, 1-3} < 0,05$, $p_{2-3} > 0,1$	$p_{1-2, 1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,1$	$p_{1-2, 1-3} < 0,01$, $p_{2-3} < 0,1$

Рис. 5. Выделение *Lactobacillus* spp. в титрах <math> < 10^7 </math> КОЕ/мл и более у женщин исследуемой когорты до и после деструкции, %



Рис. 6. Суммарная обсемененность влагалища у женщин исследуемой когорты до и после деструкции (содержание в титрах >math> > 10^3 </math> КОЕ/мл по данным бактериологического исследования).

Примечание. 1 — *Lactobacillus* spp. (10^7 КОЕ/мл); 2 — *Staphylococcus epidermidis*; 3 — *Streptococcus* spp.; 4 — *Enterococcus faecalis*; 5 — *Enterobacter*; 6 — *Escherichia coli*; 7 — *Candida albicans*; 8 — *Klebsiella* spp.; 9 — *Citrobacter*; 10 — *Proteus mirabilis*



Комплексное микробиологическое исследование показало, что доминирующими в микрофлоре влагалища у пациенток изучаемой когорты перед деструкцией являются лактофлора и УПМ. В динамике изменение концентрации *Lactobacillus* spp. в титрах менее 10^7 КОЕ/мл и более — основного маркера нормоценоза влагалища — во всех группах носило сходный характер и демонстрировало рост после выполненной деструкции. Такой факт подчеркивают и другие авторы [8]. На наш взгляд, этому способствовала и антимикробная терапия. Положительная динамика была более выраженной в группе пациенток, перенесших радиоволновую деструкцию (рис. 5).

После деструкции шейки матки отмечалась тенденция к возрастанию бактериальной контаминации влагалища от 10^4 – 10^5 до 10^6 – 10^7 КОЕ/мл (рис. 6). При этом появились микроорганизмы, которые до вмешательства в высоких титрах не определялись (преимущественно кишечная микрофлора: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* spp., *Candida albicans*, *Klebsiella* spp.).

На основании полученных данных можно предположить наличие патогенетической связи между развитием нарушенной биоценоза влагалища после деструкции шейки матки, функций кишечника и состоянием промежности. В ходе поиска такой взаимосвязи установлена корреляция между нарушениями биоценоза и несостоятельностью мышц промежности и тазового дна ($r = 0,74$). Проведенный анализ показал, что нарушение анатомии промежности, зияние половой щели и пролапс тазовых органов у женщин изучаемой когорты являются факторами риска развития БВ после деструкции независимо от ее метода (через месяц — 53,7%, $p < 0,05$; через 3 месяца — 71,4%, $p < 0,05$). При сочетании хронических запоров и дисбактериоза кишечника независимо от метода деструкции шейки матки имеет место почти прямая корреляция ($r = 0,89$) с возникновением вагинита (до деструкции — 95,6%, после нее — 100,0%, $p < 0,01$).

Полученные данные нашли свое подтверждение и в результате логистического регрессионного анализа. Установлено влияние на развитие БВ и вагинита после деструкции шейки матки таких факторов, как нарушение состоятельности мышц промежности и тазового дна ($p = 4,98\%$), курение ($p = 4,49\%$), метод деструктивного вмешательства ($p = 1,0\%$),

хронические запоры на фоне дисбактериоза кишечника ($p = 0,01\%$), наличие урогенитальной инфекции и/или ИППП ($p = 1,96\%$), HPV-инфекции ($p = 0,35\%$); нарушения биоценоза влагалища накануне деструкции ($p = 5,0\%$), аборт в анамнезе ($p = 4,07\%$). Независимыми предикторами развития БВ и вагинита после деструкции шейки матки оказались несостоятельность мышц промежности и тазового дна ($\chi^2 = 3,86$), метод деструктивного вмешательства ($\chi^2 = 6,64$), хронические запоры на фоне дисбактериоза кишечника ($\chi^2 = 16,35$), курение ($\chi^2 = 8,15$), HPV-инфекция ($\chi^2 = 8,51$), наличие БВ или вагинита до деструкции шейки матки ($\chi^2 = 3,81$), аборт в анамнезе ($\chi^2 = 6,04$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают существующие представления о том, что для пациенток с доброкачественными болезнями шейки матки характерна высокая частота сопутствующих нарушений биоценоза влагалища, в том числе бактериального вагиноза и вагинита, частота которых, по нашим данным, составила 44,6% и 26,8% соответственно.

В основе нарушений влагалищного биотопа после деструктивного лечения доброкачественных болезней шейки матки лежит контаминация микрофлорой кишечника в условиях повышения pH влагалища, степень выраженности которой коррелирует с вероятностью развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде ($r = 0,68$). Изменения биоценоза влагалища после деструктивного лечения шейки матки зависят от метода деструкции ($r = 0,81$). Самая благоприятная динамика наблюдается при использовании радиоволнового метода, когда стабильно сохраняется максимальная доля лиц с нормоценозом (85,7% через месяц, $p_{1-3} < 0,05$; 98,4% через 3 месяца, $p_{1-2, 1-3} < 0,05$), pH колеблется в пределах 4,1–4,8, бактериальный вагиноз выявляется не более чем у 12,7% женщин, вагинит — у 1,6%, в то время как после криодеструкции и диатермодеструкции на фоне повышения pH влагалища до 4,8–5,7 бактериальный вагиноз отмечается у 12,3% и 16,7% пациенток соответ-

ственно, вагинит — у 8,8% и 12,5%. Схожее влияние методов криодеструкции и диатермокоагуляции (ДЭК) на биоценоз влагалища реализуется через идентичные изменения pH влагалищной среды.

Нарушение анатомии и функциональной состоятельности промежности и тазового дна у женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки, требующими деструктивного лечения, независимо от его метода является фактором высокого риска ($r = 0,74$) развития бактериального вагиноза после деструкции (53,7–71,4%, $p < 0,05$), нарушение функции кишечника — фактором высокого риска развития вагинита (95,6–100,0%, $p < 0,01$). Негативное влияние этих факторов возрастает при использовании криодеструкции ($p_{1-2, 1-3} < 0,05$; $p_{2-3} > 0,1$) и ДЭК ($p_{1-2, 1-3} < 0,01$).

Предикторами нарушений биоценоза у женщин с доброкачественными болезнями шейки матки, требующими деструктивного лечения, служат метод деструкции ($\chi^2 = 6,64$), нарушение состоятельности мышц промежности и тазового дна ($\chi^2 = 3,86$), курение ($\chi^2 = 8,15$), HPV-инфекция ($\chi^2 = 8,51$), наличие нарушений биоценоза влагалища накануне деструкции ($\chi^2 = 3,81$), аборт в анамнезе ($\chi^2 = 6,04$), хронические запоры на фоне дисбактериоза кишечника ($\chi^2 = 16,35$).

Обязательным компонентом коррекции нарушений биоценоза до и после деструкции шейки матки является нормализация pH влагалищного секрета. Последовательная терапия хлоргексидином и аскорбиновой кислотой интравагинально (Вагинорм-С) позволяет восстановить нормоценоз на этапе предоперационной подготовки у 85,4% женщин. Последовательное применение комбинированного препарата хлоргексидин + декспантенол и аскорбиновой кислоты интравагинально (Вагинорм-С) с 15-х суток после операции способствует восстановлению нормоценоза через месяц у 77,4%, через 3 месяца — у 90,6% пациенток. Эффективность этой терапии в группе лиц, перенесших радиоволновую деструкцию, в 1,2 раза выше ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Демина Т. Н., Сухурова Л. С., Петренко С. А., Черняева Ю. В. Микроэкология кишечника и влагалища у женщин с синдромом раздраженного кишечника в период гестации // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. Т. 145. Ч. III. Симферополь, 2009. С. 52–56.
2. Доброхотова Ю. Э., Венедиктова М. Г., Гришин И. И., Саранцев А. Н. и др. Эффективность комплексного подхода к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования вирусом папилломы человека // Фарматека. 2015. № 3. С. 44–47.
3. Елисеева Е. В., Торговицкая И. П., Хамошина М. Б. Эмпирическая антибиотикотерапия острого сальпингоофорита. Владивосток: Дальнаука, 2009. 96 с.
4. Журкова И. В. Особенности хирургического лечения доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 22 с.
5. Кошель Е. Н. Особенности течения беременности у женщин с папилломавирусной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 24 с.
6. Кравинская Т. А. Лечебно-диагностическая тактика при доброкачественных заболеваниях шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 19 с.
7. Кулага О. К. Современные аспекты патогенеза, диагностики, лечения и профилактики инфекций, ассоциированных с патологией репродуктивной системы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Витебск, 2008. 44 с.
8. Легков В. А. Радиохирургическое лечение доброкачественных заболеваний шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 16 с.
9. Минкина Г. Н. Тактика ведения пациенток с гистологически подтвержденной цервикальной интраэпителиальной неоплазией или аденокарциномой *in situ* // Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / Под ред. Сухих Г. Т., Прилепской В. Н. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 99–104.
10. Оганян К. А., Лебедева С. Н., Аржанова О. Н. Оценка эффективности применения препарата «Вагинорм-С» у беременных женщин // Мать и дитя: мат-лы IV Регион. науч. форума. М., 2010. С. 215–216.
11. Прилепская В. Н., Довлетханова Э. Р., Байрамова Г. Р., Фоханова И. Ю. Современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза и лечения бактериального вагиноза // Гинекология. 2010. Т. 12. № 2. С. 44–48.
12. Радзинский В. Е., Петрова В. Д., Хамошина М. Б., Салимова Л. Я. и др. Оптимизация заживления раны после пластических хирургических операций // Акушерство и гинекология. 2011. № 1. С. 89–94.
13. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Соловьёва А. В. Санация перед родами и гинекологическими операциями: нужна? Не нужна? Вредна? Диагностика и коррекция нарушений влагалищного биоценоза в программах подготовки к родоразрешению и гинекологическим операциям (клини-

- ческая лекция). М.: Редакция журнала *StatusPraesens*, 2013. 48 с.
14. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Чотчаева А. И., Календжян А. С. Держим оборону. Коррекция нарушений биоценоза влагалища // *StatusPraesens*. 2011. № 2 (5). С. 70–74.
 15. Рамзина Т. Н., Евка А. А. Применение препарата «Депантол» после лазерных операций на шейке матки и лабиопластики // *Новые технологии в акушерстве и гинекологии*: сб. науч. трудов Дальневосточной регион. науч.-практ. конференции. Хабаровск, 2011. С. 195–197.
 16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2003. 312 с.
 17. Роговская С. И., Бадалова Л. А., Гончаревская З. Л. Клинико-экономические аспекты выявления CIN в амбулаторных условиях // *Мать и дитя: мат-лы IV Регион. науч. форума*. М., 2010. С. 373–374.
 18. Роговская С. И., Минкина Г. Н. Кольпоскопическая классификация // *Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей* / Под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2012. С. 46–52.
 19. Соколова Е. А., Рамзина Т. Н. Опыт лечения обширных лейкоплакий шейки матки с использованием высокочастотной радиоволновой хирургии // *Новые технологии в акушерстве и гинекологии*: сб. науч. трудов Дальневосточной регион. науч.-практ. конференции. Хабаровск, 2011. С. 156–158.
 20. Токтар Л. Р. Хирургическая коррекция тазового дна после акушерской травмы промежности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 25 с.
 21. Тулупова М. С., Хамошина М. Б., Календжян А. С., Чотчаева А. И. и др. Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные потери в России в первой декаде XXI в. // *Вестн. РУДН*. 2011. № 5. С. 280–283.
 22. Узденова З. Х., Шогенова Ф. М., Шаваева В. А., Гилясова З. М. Радиохирургическое лечение патологии шейки матки аппаратом «Сургитрон» // *Мать и дитя: мат-лы XI Всерос. науч. форума*. М., 2010. С. 535.
 23. Фофанова И. Ю. Роль генитальной условно-патогенной микрофлоры в акушерстве и гинекологии // *Гинекология*. 2008. Т. 10. № 2. С. 52–58.
 24. Хамадьянов У. Р., Гайнутдинов Ф. М., Тихонова Т. Ф., Муллагалина А. З. Современные принципы лечения дисбиозов влагалища и толстой кишки у больных хроническим неспецифическим язвенным колитом // *Мат-лы IV съезда акушеров-гинекологов России*. М., 2008. С. 510–511.
 25. Хамошина М. Б., Радзинский В. Е., Календжян А. С., Рубцова А. Ю. Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009. Т. 8. № 5. С. 69–74.
 26. Щербань М. Р. Иммунодефицитные состояния с вирусным синдромом в патологии шейки матки // *Мать и дитя: мат-лы XI Всерос. науч. форума*. М., 2010. С. 565–566.
 27. De Vuyst H., Clifford G. M., Nascimento M. C., Madeleine M. M. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta analysis // *Int. J. Cancer*. 2009. Vol. 124. N 7. P. 1626–1636.
 28. Krauss-Silva L., Moreira M. E. L., Alves M. B., Braga A. et al. A randomised controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with bacterial vaginosis: preliminary results // *Trials*. 2011. Vol. 12. N 1. P. 239.
 29. Petersen E. E., Magnani P. Efficacy and safety of Vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomized, double blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004. Vol. 117. N 1. P. 70–75. ■

Библиографическая ссылка:

Календжян А. С., Хамошина М. Б., Шеленина Л. И., Петрова В. Д. и др. Коррекция нарушений биоценоза влагалища после деструкции шейки матки // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015. № 14 (115). С. 12–20.

Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции

М. И. Базина¹, А. Т. Егорова¹, Н. А. Ходорович², С. А. Сыромятникова³, А. К. Кириченко^{1, 4}, В. А. Хоржевский⁵

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого

² Российский университет дружбы народов, г. Москва

³ Медицинский центр гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца», г. Красноярск

⁴ Дорожная клиническая больница, г. Красноярск

⁵ Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро

Цель исследования: выявить патогенетические особенности формирования хронического эндометрита (ХЭ) у женщин с трубным бесплодием (ТБ) или невынашиванием беременности (НБ) в анамнезе.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Исследованная группа была сформирована из числа 283 женщин, планировавших беременность. Все обследованные были стратифицированы на три группы. В первую вошли 100 женщин с ТБ и верифицированным ХЭ; во вторую — 100 пациенток с НБ в анамнезе и верифицированным ХЭ; в группу контроля — 83 женщины, которые не имели нарушений репродуктивного здоровья. В ходе исследования был проведен подробный клинико-анамнестический анализ, в том числе результатов обследования на урогенитальные инфекции, изучены причины ТБ и НБ, факторы риска развития ХЭ. При эхографии и гистероскопии выделяли три макротипа ХЭ — гиперпластическую, гипопластическую формы и ХЭ без гипер- и гипоплазии; при морфологическом исследовании — полную и неполную формы ХЭ. Иммуногистохимическими методами исследовали рецептивность эндометрия. Период прекоцептивного наблюдения составил 18 месяцев.

Результаты. Установлена частота ХЭ у пациенток с ТБ и НБ (64,5% и 71,4% соответственно, $p < 0,05$). По результатам проведенного исследования представлена модель формирования патологического процесса в эндометрии при хронизации воспаления. Выявлен феномен недостаточной регенерации эндометрия. На основании данных корреляционного анализа показано, что нарастание цитогенности эндометрия запускает каскад структурных изменений во всех компонентах ткани. Полученные данные позволили индивидуализи-

ровать тактику ведения пациенток на этапе прекоцепции. В первой группе у 46% женщин беременность наступила после проведения ЭКО и переноса эмбриона; во второй группе беременность наступила естественным путем в 97% наблюдений; в группе контроля беременность наступила естественным путем в 80 (96,4%) наблюдениях.

Заключение. Отличительной патогенетической особенностью ХЭ у женщин с ТБ и НБ в анамнезе является несоответствие строения эндометрия стадии менструального цикла. Формирование данного феномена обусловлено нарастанием цитогенности. Нарушение рецептивности эндометрия вызвано значительным снижением экспрессии рецепторов к эстрогену и ранней гиперэкспрессией рецепторов к прогестерону, что приводит к формированию дисхроноза эпителия желез и ухудшает адгезивные способности ткани. Происходит фиброзирование стромы эндометрия, запускается сложная цепочка патологического ангиогенеза, что вызывает ишемию ткани и усугубляет процессы активации фибробластов и нарушения рецептивности эндометрия. Полученные сведения позволяют расширить представления о патогенезе ХЭ у женщин с ТБ или НБ в анамнезе, оптимизировать систему лечебно-оздоровительных мероприятий на прегравидарном этапе, что способствует реализации репродуктивной функции в исследованной когорте женщин.

Ключевые слова: хронический эндометрит, патогенез, репродукция, причины бесплодия, невынашивание беременности, прегравидарная подготовка.

Chronic Endometritis: Hidden Threat to Reproduction

M. I. Bazina¹, A. T. Egorova¹, N. A. Khodorovich², S. A. Syromyatnikova³, A. K. Kirichenko^{1, 4}, V. A. Khorzhevsky⁵

¹ V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

³ Three Hearts, Medical Center for Gynecological Endocrinology and Reproduction, Krasnoyarsk

⁴ Road Clinical Hospital, Krasnoyarsk

⁵ Krasnoyarsk Territorial Pathology Autopsy Service

Study Objective: To identify the specific pathogenetic features in the development of chronic endometritis (CE) in women with a history of tubal infertility (TI) or miscarriage.

Study Design: This was a prospective, cohort study.

Materials and Methods: The study included 283 women who were planning to become pregnant. All women underwent examination and were stratified into three groups: Group I included 100 women with TI and confirmed CE; Group II included 100 women with a history of miscarriage and confirmed CE; and the control group consisted of 83 women who did not have any reproductive disorders. The study included a comprehensive analysis of clinical and medical-history data, including the results of tests for urogenital infections, and an investigation of the causes leading to TI and miscarriage, as well as risk factors of CE. The following three major types of CE were identified based on ultrasound and hysteroscopy findings: hyperplastic CE, hypoplastic CE, and CE with no hyper- or hypoplasia.

Based on morphology data, we identified complete and incomplete forms of CE. Immunohistochemistry techniques were used to evaluate endometrial receptivity. A pre-conception follow up lasted 18 months.

Results: The study revealed the following frequency of CE: 64.5% in patients with TI and 71.4% in patients who had miscarried ($p < 0.05$). Based on study results, the authors created a model of the pathogenic process in the endometrium in the presence of chronic inflammation. The study showed an incomplete regeneration of the endometrium. Correlation-analysis data showed that an increase in the number of cells in the endometrium triggers a cascade of structural changes in all tissue components. The study findings helped individualize preconception care provided to these patients. In Group I, 46% of women became pregnant following an IVF procedure with embryo transfer. In Group II, 97% of women became pregnant naturally. In the control group, 80 women (96.4%) became pregnant naturally.

Conclusion: A mismatch between the menstrual phase and endometrial morphology is a specific pathogenic feature of CE in women with a history of TI or miscarriage. This phenomenon is caused by an increase in the number of cells in the endometrium. Defects in endometrial receptivity is caused by a considerable reduction in estrogen-receptor expression and an early hyperexpression of progesterone receptors. These changes affect the biological rhythms of glandular epithelium and tissue adhesive properties. Fibrosis develops in the endometrial stroma, and a complicated cascade of abnormal angiogenesis is triggered, resulting in tissue ischemia, enhanced fibroblast activation, and more severe defects in endometrial receptivity.

This information enhanced current knowledge about the pathogenesis of CE in women with a history of TI or miscarriage. It also assisted in improving the system of pre-conception therapeutic and health-restoration measures, which helped study participants restore their reproduction function and, in some cases, have babies.

Keywords: chronic endometritis, pathogenesis, reproduction, causes of infertility, miscarriage, pre-conception care.

Многочисленные исследования последних лет указывают на значительную распространенность хронического эндометрита (ХЭ) в популяции женщин репродуктивного возраста. Частота его выявления варьирует от 2,5% до 85%. Именно ХЭ при крайней скудности клинической симптоматики приводит к тяжелым последствиям — невынашиванию беременности (НБ), неразвивающейся беременности, бесплодию, неудачам имплантации в программах ВРТ,

акушерским осложнениям [6, 8–10, 13, 15]. Отсутствие тенденции к снижению распространенности ХЭ многие исследователи объясняют неизменно высокой частотой прерывания беременности путем кюретажа, необоснованными повторными хирургическими вмешательствами в полости матки и неполноценной реабилитацией травмированного эндометрия. В стране с «абортным менталитетом» особую актуальность приобретают реабилитация женщин, перенес-

Базина Марина Ивановна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660034, г. Красноярск, пр-т Красноярский Рабочий, д. 170. E-mail: sonya189@mail.ru

Егорова Антонина Тимофеевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660034, г. Красноярск, пр-т Красноярский Рабочий, д. 170. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru (Окончание на с. 22.)

ших хирургической аборт или потерю желанной беременности, и их прегравидарная подготовка к каждой последующей беременности [1, 2, 4, 5, 12].

В настоящее время доказано, что вмешательства в полость матки могут провоцировать деструктивное воздействие иммунокомпетентных клеток на ткани эндометрия и развитие хронического аутоиммунного процесса. Существует понятие рецептивности эндометрия, ее определяют как комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими временными и пространственными константами, характеризующими его способность к имплантации и возможность вынашивания беременности [6, 9].

Однако все еще отсутствует единая концепция патогенеза ХЭ, раскрывающая механизм его формирования и взаимосвязи различных изменений в эндометрии, что препятствует стандартизации терапии и усугубляет имеющееся репродуктивное нездоровье женщин фертильного возраста на популяционном уровне [3, 7, 11, 17, 18, 20, 21].

Анализ литературы последних лет показал, что авторы не акцентируют внимание на необходимости сохранения и восстановления репродуктивного здоровья пациенток после потери беременности и неудачных попыток ВРТ, которые определяют рост распространенности ХЭ. Совершенствование комплекса диагностических и лечебных мероприятий возможно на основе расширения существующих представлений о механизмах развития изучаемого заболевания [14, 16, 19].

Цель исследования: выявить патогенетические особенности ХЭ у женщин с трубным бесплодием (ТБ) или НБ в анамнезе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в период 2012–2014 гг. на клиникских базах кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (зав. кафедрой — д. м. н., профессор А. Т. Егорова), Медицинского центра гинекологической эндокринологии и репродукции «Три сердца» (директор — С. А. Сыромятникова), патолого-анатомического отделения Дорожной клинической больницы г. Красноярск (зав. отделением — д. м. н., профессор А. К. Кириченко). В исследовании на этапе прегравидарной подготовки приняли участие 385 женщин в возрасте 19–42 лет, планировавших беременность. Методом дискриминантного анализа когорты исследованных была разделена на три группы: 155 женщин с бесплодием; 140 женщин с НБ в анамнезе; 90 женщин без нарушений репродуктивного здоровья, которые составили группу контроля.

Критерием включения в исследование было морфологическое и иммуногистохимическое подтверждение ХЭ.

Критерии исключения: тяжелые экстрагенитальные заболевания, являющиеся противопоказаниями для наступления

и пролонгирования беременности; генетические и приобретенные значимые тромбофилии; аномалии развития матки; миома матки и эндометриоз; туберкулез и острые инфекционные заболевания.

В группе пациенток с бесплодием из исследования были исключены 55 женщин, из группы НБ — 40, частота выявления ХЭ в данных группах составила 64,5% и 71,4% соответственно ($p < 0,05$).

Далее сформировали группы исследования: *первая группа* — 100 женщин, готовившихся к ЭКО, с ТБ и ХЭ; *вторая группа* — 100 женщин с НБ в анамнезе и ХЭ.

В группе контроля из 90 пациенток из исследования исключили 7: у 2 (2,2%) были выявлены аномалии развития матки, у 5 (5,6%) отмечали эхографические признаки ХЭ.

Группу контроля в итоге составили 83 женщины, не имевшие тяжелых экстрагенитальных заболеваний и заболеваний репродуктивной системы.

У всех участниц было получено информированное согласие на проведение комплексного обследования и лечения.

В изучаемой когорте пациенток применен комплексный подход к диагностике ХЭ и заболеваний полости матки, включавший неинвазивное эхографическое исследование в сочетании с доплерометрической оценкой маточной гемодинамики, гистероскопию, морфологическое и иммуногистохимическое исследование образцов эндометрия, взятых на 7–11-й день менструального цикла путем вакуум-аспирации из полости матки, а также аспириатов эндометрия, полученных в ходе гистероскопии. При эхографии и гистероскопии были выделены три макротипа ХЭ: гиперпластическая, гипопластическая формы и ХЭ без гипер- и гипоплазии [9, 11].

Имуногистохимическое окрашивание производили с использованием панели моноклональных антител, представленных в *таблице 1*, согласно протоколу с применением двухшаговой полимерной системы визуализации EnVision + Dual Link System-HRP (Dako Cytomation, Дания). Уровень экспрессии выражали полуколичественно («слабая», «умеренная», «выраженная») в соответствующем морфологическом элементе.

После прегравидарной подготовки в течение трех менструальных циклов были спланированы фертильные циклы.

Подготовка включала:

- удаление патологических образований эндометрия при гистероскопии под оптическим контролем; антибактериальное лечение по показаниям;
- назначение ЦОГ-2-селективных НПВП;
- коррекцию метаболических и иммунологических нарушений полимерным иммуномодулятором, действующим на фагоцитарное и гуморальное звенья иммунитета, с антиоксидантной активностью (свечи азоксимера бромид 12 мг интравагинально ежедневно в течение 10 дней);
- реабилитационную терапию антисептиками с учетом обсемененности генитального тракта патогенными инфекциями;

Кириченко Андрей Константинович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии им. П. Г. Подзолкова ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; заведующий патолого-анатомическим отделением НУЗ ДКБ на станции Красноярск ОАО РЖД. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 16. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Сыромятникова Светлана Анатольевна — врач акушер-гинеколог, репродуктолог, директор ООО «МЦГЭиР “Три сердца”». 660072, г. Красноярск, ул. 60 Лет Октября, д. 50. E-mail: medcentr96@mail.ru

Ходорович Надежда Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: nkhodorovich@mail.ru

Хоржевский Владимир Алексеевич — к. м. н., заместитель начальника по патолого-анатомической работе КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро». 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3. E-mail: vladpatholog@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 21.)

- восстановление и сохранение нормальной микрофлоры влагалища (эубиотики *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* в составе препаратов для перорального применения по 1 капсуле 1 раз сутки 7–14 дней или для вагинального использования по 1 таблетке 7 дней);
- гормональную терапию (17β-эстрадиол 1–2–4 мг, дидрогестерон 20–40 мг),
- физиотерапию, магнитотерапию (ПОЛИМАГ, Россия).

Пациенткам первой группы проведены программа ЭКО и перенос эмбрионов с индукцией суперовуляции по короткому протоколу с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (фоллитропина альфа) и антагониста ГнРГ цетрореликса. Эффективность прегравидарных оздоровительных мероприятий определяли по результатам программ ВРТ и естественных фертильных циклов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета стандартных программ Statistica for Windows 5.5. Использовали дескриптивную статистику, анализ связей и различий. Для оценки достоверности различий количественных признаков с распределением, близким к нормальному (по критерию Колмогорова — Смирнова), применяли критерии t Стьюдента и F Фишера, при анализе более двух групп — поправку Бонферрони для множественного сравнения, для ненормально распределенных величин — критерий U Манна — Уитни. Анализ сопряженности изучаемых признаков произведен с помощью критерия Пирсона с поправкой Йетса на численность. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки связей между признаками определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для ряда факторов рассчитывали показатели ОР по Mantel — Haensel способом, принятым при эпидемиологических исследованиях по методу «случай — контроль».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных женщин колебался от 19 до 42 лет. Средний возраст пациенток с ТБ составил $33,17 \pm 0,42$ года, с НБ — $31,95 \pm 0,45$ года ($p < 0,05$), контрольной группы — $28,30 \pm 0,71$ года ($p < 0,001$ для отличия от первой группы, $p < 0,01$ для отличия от второй). Доля женщин позднего репродуктивного возраста в исследованных группах — 39%, 22% и 4,8% соответственно. Значимые различия по возрасту женщин обследованных групп объясняются тем, что пациентки с ТБ и НБ имели отягощенный репродуктивный анамнез, бесплодие, потери беременности (самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся и внематочные беременности), переносили длительное лечение ВЗОМТ и хирургические вмешательства на органах репродуктивной системы.

В первой группе продолжительность бесплодия колебалась от 2 до 15 лет и в среднем к моменту проведения исследования и программ ВРТ составила $7,15 \pm 0,44$ года. Доля первичного бесплодия — 26,0%, вторичного — 74,0% ($p < 0,001$). У 33 (44,6%) пациенток с вторичным ТБ в анамнезе имели место срочные роды, эктопическая беременность была также у 44,6% женщин. Медицинские аборт перенесли 37 (50,0%) участниц с вторичным бесплодием. По поводу неразвивающейся беременности (8,1%) и самопроизвольного выкидыша (9,5%) женщинам с вторичным бесплодием было проведено выскабливание стенок полости матки.

Среди пациенток второй группы первичные потери беременности имели место у 58,0%, вторичное невынашивание — у 42,0%. Срочные роды ранее произошли у 42% женщин, преждевременные — у 14%. Частота неразвивающейся беременности составила 71,0%, превысив таковую в первой группе почти в 9 раз ($p < 0,001$). Самопроизвольный выкидыш наблюдался более чем в 5 раз чаще, его частота составила 51,0% ($p < 0,001$). Различий по частоте медицинских абортов не было ($p > 0,05$). Эктопическая беременность имела место в 5,0% случаев ($p < 0,001$).

Таблица 1

Панель моноклональных специфических антител, использованных в исследовании

Антитело	Клон	Тип	Изотип	Разведение	pH	Специфичность
Anti-Human FLT-1/VEGFR1*	поликлональные	RbAb	IgG	RTU	6,0	рецептор 1-го типа фактора роста эндотелия сосудов
Anti-Human FLK-1/KDR/VEGFR2*	поликлональные	RbAb	IgG	RTU	9,0	рецептор 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов
Anti-Human VEGF**	VG1	MoAb	IgG1, kappa	RTU	6,0	фактор роста эндотелия сосудов
CD31 (PECAM-1)**	JC70A	MoAb	IgG1, kappa	1 : 30	6,0	эндотелий сосудов, мегакариоциты, плазматические клетки костного мозга, Т-, В-лимфоциты зоны мантии
CD20**	L26	MoAb	IgG1, kappa	RTU	6,0	пан-В-клеточный антиген
CD138**	—	MoAb	IgG1, kappa	RTU	6,0	плазматические клетки (исключая зрелые В-лимфоциты)
CD4**	1F6	MoAb	IgG1, kappa	RTU	9,0	субпопуляция Т-лимфоцитов (хелперы/индукторы)
ERα**	1D5	MoAb	IgG1, kappa	1 : 250	6,0	рецептор к эстрогену
PR**	PgR636	MoAb	IgG1, kappa	1 : 100	6,0	рецептор к прогестерону

* Производитель — Spring Bioscience (США).

** Производитель — DAKO Cytomation (Дания).

Примечание. MoAb — мышинные моноклональные антитела, RbAb — кроличьи поликлональные антитела, RTU — раствор, готовый к использованию.

У 18 (21,7%) женщин контрольной группы в анамнезе были первые физиологические роды, у 8 (9,6%) первая беременность была прервана медикаментозным абортom без осложнений, что не привело к развитию заболеваний репродуктивной системы. Среднее число беременностей на одну пациентку в группах составило $1,6 \pm 0,020$; $2,3 \pm 0,020$ и $0,3 \pm 0,003$ соответственно ($p < 0,05$ для отличий от первой группы, $p < 0,001$ для отличий от второй группы).

Анализ факторов риска развития ХЭ с определением ОР и силы связи был проведен в объединенной когорте пациенток первой и второй групп (табл. 2). Показано, что клиничко-анамнестическими факторами риска развития ХЭ являются острый послеабортный эндометрит (ОР = 1,439) и послеоперационный перитонит, обусловленный осложнениями аппендэктомии (ОР = 1,430). В то же время ДИ с высокой вариабельностью значений и выявленная сила связи не показали значимого влияния воспалительных заболеваний придатков (ОР = 45,132; ДИ: 6,151–331,167) и хламидийной инфекции (ОР = 2,646; ДИ: 0,987–7,093) на возникновение ХЭ, но они явились значимыми факторами риска развития ТБ (ОР = 1,539; ДИ: 1,325–1,545). Полученные нами данные не отличались от ранее представленных исследований, изучавших вопросы эпи-

демиологии и структуры бесплодия и причины его развития [7, 9–11].

Анализ репродуктивных неудач как факторов риска ХЭ у женщин с ТБ и НБ показал значимый ОР при преждевременных родах в анамнезе (ОР = 1,44; $p = 0,039$), повторных абортах (ОР = 1,503; $p < 0,001$), самопроизвольном выкидыше (ОР = 1,572; $p = 0,001$), неразвивающейся беременности (ОР = 1,597; $p = 0,001$) (табл. 3). Результаты аналогичны данным ранее представленных работ, в которых авторы рассматривали неразвивающуюся беременность как проявление недиагностированного ХЭ [6, 10].

По результатам эхографии и гистероскопии была проведена стратификация по макротипам ХЭ. В группе с ТБ преобладающим явился гиперпластический макротип ХЭ (42,5%), при НБ — ХЭ без признаков гипер- и гипоплазии (58,2%). Для гипопластического макротипа были характерны очаговый фиброз эндометрия и внутриматочные синехии. По совокупности гистероскопических признаков диагноз ХЭ был правомочен у 80,0% пациенток с ТБ и у 81,1% с НБ.

Морфологическое подтверждение ХЭ в группах с репродуктивными неудачами показало ряд различий между пациентками с бесплодием и НБ. Совокупность известных морфологических критериев позволила констатировать, что

Таблица 2

Оценка риска развития хронического эндометрита при воспалительных заболеваниях органов малого таза у обследованных женщин

Признаки	Пациентки с хроническим эндометритом (n = 200)		Группа контроля (n = 83)		Относительный риск [95%-й доверительный интервал]	Сила связи
	абс.	%	абс.	%		
Острый послеабортный эндометрит	11	5,5	0	0	1,439 [1,330–1,557]	0,130 ($p = 0,029$)
Воспалительные заболевания придатков матки	71	35,5	0	0	45,132 [6,151–331,167]	0,358 ($p = 0,001$)
Послеоперационный перитонит	7	3,5	0	0	1,430 [1,324–1,545]	0,103 ($p = 0,084$)
Хламидийная инфекция	29	14,5	5	6,0	2,646 [0,987–7,093]	0,119 ($p = 0,046$)
Уреаплазменная инфекция	45	22,5	4	4,8	5,734 [1,991–6,515]	0,213 ($p < 0,0001$)
Микоплазменная инфекция	31	15,5	12	14,5	1,085 [0,527–2,234]	0,013 ($p = 0,824$)

Таблица 3

Оценка факторов риска развития хронического эндометрита, связанных с репродуктивным анамнезом обследованных женщин

Факторы риска	Пациентки с хроническим эндометритом (n = 200)		Группа контроля (n = 83)		Относительный риск [95%-й доверительный интервал]	Сила связи
	абс.	%	абс.	%		
Срочные роды	68	34,0	19	22,9	1,735 [0,962–3,130]	0,110 ($p = 0,065$)
Преждевременные роды	13	6,5	0	0	1,440 [1,330–1,560]	0,141 ($p = 0,017$)
Артифициальный аборт	73	36,5	0	0	0,990 [0,591–1,659]	0,450 ($p = 0,001$)
Медикаментозный аборт	0	0	9	10,8	–	–
Первый аборт	29	14,5	7	8,4	1,841 [0,773–4,388]	0,083 ($p = 0,163$)
Повторные аборты	35	17,5	0	0	1,503 [1,376–1,642]	0,242 ($p = 0,001$)
Самопроизвольный выкидыш	55	27,5	0	0	1,572 [1,425–1,735]	0,316 ($p = 0,001$)
Неразвивающаяся беременность	61	30,5	0	0	1,597 [1,443–1,768]	0,338 ($p = 0,001$)

Примечание. Относительный риск не вычисляется, так как хронический эндометрит является константой b.

в группе ТБ преобладала неполная морфологическая форма ХЭ (81,0%), в группе НБ — полная (68,0%) ($p < 0,05$). В группе контроля сочетаний признаков, характерных для ХЭ, не отмечено.

Корреляционный анализ показал, что независимо от макротипа между основными морфологическими признаками ХЭ существует корреляционная зависимость, при которой вслед за повышением уровня инфильтрации лимфоидными элементами стромы эндометрия формируется неблагоприятное микроокружение — фибротическая реакция стромы, обусловленная формирующимся профибротическим цитокиновым каскадом при ХЭ (выявлена умеренная положительная корреляция: $r = 0,69$; $p < 0,05$).

У пациенток с неполной морфологической формой ХЭ диагностическая ценность метода возрастает при иммуногистохимическом определении субпопуляций лимфоцитов эндометрия — плазматических клеток с фенотипом CD138, Т-лимфоцитов CD4, В-лимфоцитов CD20. Специфическим

иммуногистохимическим признаком ХЭ в когортах женщин с ТБ и НБ явилось увеличение численной плотности данных субпопуляций лимфоцитов в множественных перигландулярных и периваскулярных лимфоплазматических воспалительных инфильтратах. Это несколько отличается от результатов ранее представленных исследований, в которых более детально рассмотрено влияние плазматических клеток на развитие ХЭ [14–17].

Показана роль дисбаланса уровня экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor — VEGF) и его рецепторов 1-го и 2-го типов (VEGFR-1, VEGFR-2) в различных компонентах эндометрия и CD31 в эндотелии сосудов стромы эндометрия всех типов (артерии, вены, лимфатические сосуды) в формировании патологического эндометриального ангиогенеза (табл. 4):

- значительное снижение уровня экспрессии VEGF в цитоплазме эпителия желез и в цитоплазме стромаль-

Таблица 4

Иммуногистохимические показатели факторов ангиогенеза у обследованных пациенток на 7–11-й день менструального цикла (50-й процентиль, min — max)

Показатели		Первая группа, n = 30 (1)	Вторая группа, n = 30 (2)	Группа контроля, n = 30 (3)	P
CD31	эндотелий сосудов стромы	24 21–30	45 21–45	22,5 15–24	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,001$
Фактор роста эндотелия сосудов	цитоплазма эпителия желез	110 0–160	0 0–180	180 150–180	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,001$
	цитоплазма стромальных клеток	200 45–210	20 20–210	180 150–210	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$
	эндотелий сосудов стромы	14 5–14	14 10–20	14 10–15	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$
Рецептор 1-го типа фактора роста эндотелия сосудов	цитоплазма эпителия желез	30 0–140	10 0–160	16 0–140	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
	цитоплазма стромальных клеток	38 0–80	16 0–160	78 16–140	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,001$
	эндотелий сосудов стромы	10 0–10	10 0–14	10 10–14	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$
Рецептор 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов	цитоплазма эпителия желез	35 0–70	35 0–140	70 0–140	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$
	цитоплазма стромальных клеток	35 0–80	140 0–160	70 0–140	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,001$
	эндотелий сосудов стромы	6,5 0–16	16 3–45	3 0–10	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$

Примечания.

1. Первая группа — 100 женщин с трубной формой бесплодия (ТБ) и хроническим эндометритом (ХЭ), вторая группа — 100 женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и ХЭ, группа контроля — 83 женщины, не имевшие нарушений репродуктивного здоровья.

2. Иммуногистохимическое исследование проведено примерно у каждой третьей пациентки исследованных групп.

ных клеток сопровождается склеротические изменения стенок спиральных артерий;

- повышение уровня экспрессии VEGFR-2 во всех компонентах эндометрия способствует формированию сосудов стромы, а низкий уровень экспрессии VEGFR-1 не обеспечивает ремоделирование сосудов и приводит к патологическому ангиогенезу в эндометрии;
- высокий уровень экспрессии CD31 при ХЭ вызывает выраженный ангиогенез в строме эндометрия.

Корреляционный анализ между уровнями экспрессии VEGF и CD31, определяющими степень васкуляризации эндометрия, показал минимально выраженную положительную корреляцию в группе контроля. При ТБ выявлена значимая ($p < 0,05$) умеренная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,38$) между уровнем экспрессии VEGF и степенью васкуляризации эндометрия CD31. В группе НБ между исследованными параметрами имела место более выраженная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,82$; $p < 0,05$).

Результаты корреляционного анализа позволяют предположить, что хронический воспалительный процесс в эндометрии оказывает альтеративное влияние на сосуды стромы, способствует снижению уровня экспрессии VEGF (пускового фактора ангиогенеза) и ограничивает развитие нормальной сосудистой сети в эндометрии пациенток с НБ и, в меньшей мере, у женщин с ТБ. В ряде ранее представленных работ показано влияние на ангиогенез эндометрия менее специфичного маркера эндотелия сосудов CD34 [18–21].

Отличительной особенностью ХЭ при репродуктивных неудачах является несоответствие строения эндометрия стадии менструального цикла (дисхроноз пролиферации железистого эпителия), которое обнаруживали при ТБ в 66,0% случаев, при НБ — в 94,0% и у 20,0% пациенток группы контроля с медикаментозным прерыванием предшествующей беременности. Формирование данного морфологического признака обусловлено закономерными изменениями:

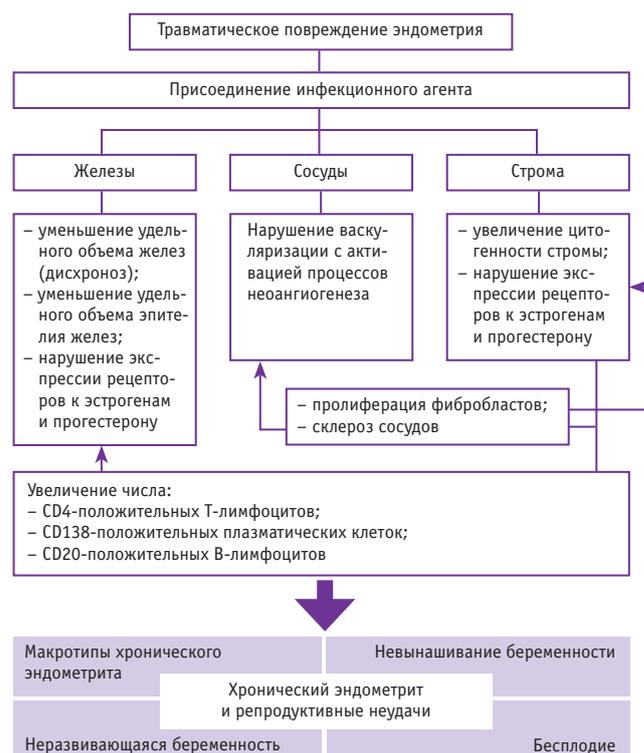
- умеренно выраженной отрицательной корреляционной связью ($r = -0,4$; $p < 0,05$) между уровнем экспрессии рецепторов к эстрогену желез и выраженностью лимфоплазматичной инфильтрации эндометрия;
- общей тенденцией среди пациенток с ТБ и НБ — снижением уровня экспрессии рецепторов к эстрогену желез при нарастании степени инфильтрации эндометрия лимфоидными элементами, в том числе с плазмитоидными чертами дифференцировки, которые обеспечивают реализацию иммунного ответа по гуморальному типу.

Сопоставление уровня экспрессии рецепторов к эстрогену желез и степени фиброза стромы эндометрия позволило прояснить патологическую цепочку образования гипопластического макротипа ХЭ:

- корреляционный анализ показателей уровня экспрессии рецепторов к эстрогену желез и фиброза стромы эндометрия выявил умеренно выраженную отрицательную связь ($r = -0,24$; $p < 0,05$);
- нарастание фиброза стромы приводит к снижению уровня экспрессии рецепторов к эстрогену желез и к торможению процессов пролиферации эндометрия;
- полученные данные позволяют предположить, что посттравматическое фиброзирование стромы эндометрия более значимо влияет на снижение уровня экспрессии рецепторов к эстрогену желез, чем воспалительные инфильтраты.

На основании проведенного исследования нами представлена концептуальная модель формирования патологи-

Рис. Модель патогенеза хронического эндометрита при репродуктивных потерях



ческого процесса в эндометрии при хронизации воспалительного процесса (рис.).

Полученные результаты позволили унифицировать и апробировать комплекс оздоровительных мероприятий в когортах пациенток с учетом репродуктивных неудач в прекоцепционном периоде и с высокой эффективностью спланировать проведение программ ВРТ при ТБ и фертильных циклов после НБ. Частота наступления беременности на эмбриоперенос при определении уровня хорионического гонадотропина составила 48,0%, маточная беременность подтверждена у 46,0% женщин. У пациенток второй группы беременность наступила естественным путем в 97,0% наблюдений, в группе контроля — в 96,4%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленного исследования можно заключить, что комплексный подход к диагностике хронического эндометрита (ХЭ) при репродуктивных неудачах должен быть основан на стратификации ХЭ по морфо- и макротипам в сочетании с иммуногистохимической детализацией рецептивности эндометрия.

Отличительной патогенетической особенностью ХЭ у женщин с трубным бесплодием (ТБ) и невынашиванием беременности (НБ) в анамнезе является несоответствие строения эндометрия стадии менструального цикла (дисхроноз пролиферации железистого эпителия). Формирование данного феномена обусловлено снижением уровня экспрессии рецепторов к эстрогену желез при нарастании уровня инфильтрации эндометрия лимфоидными элементами и процессов фиброирования стромы. Ранняя гиперэкспрессия рецепторов к прогестерону желез и стромы эндометрия обуславливает нарушения механизмов нормальной пролиферации ткани и способствует развитию гиперпластических процессов. Нарастание цитогенности эндометрия

запускает каскад структурных изменений в железистом, стромальном и сосудистом компонентах ткани. Нарушение рецептивности эндометрия связано со значительным снижением уровня экспрессии рецепторов к эстрогену в железах и ранней гиперэкспрессией рецепторов к прогестерону в железах и строме, что ведет к формированию дисхроноза эпителия желез и нарушает адгезивные способности ткани. Происходит фиброзирование стромы эндометрия

и запускается сложная цепочка патологического ангиогенеза, что вызывает ишемию ткани и усугубляет процессы активации фибробластов, нарушает рецептивность эндометрия.

Полученные данные позволили расширить представления о патогенезе ХЭ у женщин с ТБ или НБ в анамнезе, оптимизировать систему лечебно-оздоровительных мероприятий на прегравидарном этапе, что способствовало реализации репродуктивной функции в исследованной когорте женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вартамян Э. В., Самойлов М. В., Серебренникова К. Г., Цатурова К. А. Особенности экспрессии рецепторов эндометрия к стероидным гормонам у пациенток с бесплодием // *Вестн. НГУ. Серия: Биология, клин. медицина.* 2010. Т. 8. № 4. С. 52–56.
2. Герилевич Л. А., Салмина А. Б., Егорова А. Т., Базина М. И. и др. Роль маркеров ангиогенеза у пациенток с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий // *Пробл. репродукции.* 2013. № 5. С. 60–63.
3. Дюжева Е. В., Коган Е. А., Калинина Е. А., Кузьмичев Л. Н. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО // *Акушерство и гинекология.* 2011. № 7–2. С. 39–45.
4. Казачков Е. Л., Воропаева Е. В., Коваленко В. Л., Казачкова Э. А. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза // *Арх. патологии.* 2010. № 1. С. 23–26.
5. Овчарук Э. А., Хадарцева К. А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии // *Вестн. новых мед. технологий.* 2010. Т. XVII. № 1. С. 181–182.
6. Радзинский В. Е., Запертова Е. Ю., Полина М. Л. Иммунная партитура беременности. Привычное невынашивание и хронический эндометрит // *StatusPraesens.* 2011. Т. 5. № 2. С. 30–35.
7. Серебренникова К. Г., Лапшихин А. А., Кузнецова Е. П., Самойлов М. В. и др. Хронический эндометрит. Особенности подготовки к программам ВРТ // *Репродуктивные технологии сегодня и завтра: мат-лы XXI междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека.* СПб., 2011. С. 65–67.
8. Слепнева Г. З., Хоменко Н. В., Елизарьева Т. Ю., Глинская Т. Г. Развитие службы материнства и детства. Организация акушерско-гинекологической помощи в Красноярском крае: информ. письмо. Красноярск, 2013. 62 с.
9. Сухих Г. Т., Шуршалова А. В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 64 с.
10. Тулупова М. С., Хамошина М. Б., Календжян А. С., Чотчаева А. И. и др. Гинекологическая заболеваемость и репродуктивные потери в России в первой декаде XXI в. // *Вестн. РУДН.* 2011. № 5. С. 280–283.
11. Феоктистов А. А., Овсянникова Т. В., Камилова Д. П. Оценка частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения // *Гинекология.* 2009. Т. 11. № 3. С. 31–34.
12. Хамошина М. Б., Савельева И. С., Зорина Е. А., Тулупова М. С. и др. Послеабортная реабилитация — грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы // *Гинекология.* 2013. Т. 15. № 1. С. 60–63.
13. Fatemi H. M., Popovic-Todorovic B., Ameryckx L., Bourgain C. et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. N 4. P. 1293.e9–1293.e11.
14. Gargett C. E., Healy D. L. Generating receptive endometrium in Asherman's syndrome // *J. Hum. Reprod. Sci.* 2011. Vol. 4. N 1. P. 49–52.
15. Johnston-Macananny E. B., Hartnett J., Engmann L. L., Nulsen J. C. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 93. N 2. P. 437–441.
16. Lash G. E., Naruse K., Robson A., Innes B. A. et al. Interaction between uterine natural killer cells and extravillous trophoblast cells: effect on cytokine and angiogenic growth factor production // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. N 9. P. 2289–2295.
17. Matteo M., Cicinelli E., Greco P., Massenzio F. et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 61. N 5. P. 322–329.
18. Okada H., Tsutsumi A., Imai M., Nakajima T. et al. Estrogen and selective estrogen receptor modulators regulate vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in human endometrial stromal cells // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. N 8. P. 2680–2686.
19. Piltonen T., Puurunen J., Hedberg P., Ruokonen A. et al. Oral, transdermal and vaginal combined contraceptives induce an increase in markers of chronic inflammation and impair insulin sensitivity in young healthy normal-weight women: a randomized study // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. N 10. P. 3046–3056.
20. Tang A. W., Alfirevic Z., Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. N 8. P. 1971–1980.
21. Vacca P., Vitale C., Montaldo E., Conte R. et al. CD34+ hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells // *PNAS.* 2011. Vol. 108. N 6. P. 2402–2407. **D**

Библиографическая ссылка:

Базина М. И., Егорова А. Т., Ходорович Н. А., Сыромятникова С. А. и др. Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология.* 2015. № 14 (115). С. 20–27.

Металлопротеиназы, сосудистые факторы и молекулы адгезии у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Е. М. Алексанова, В. А. Аксененко

Ставропольский государственный медицинский университет

Цель исследования: определение роли недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в прогрессировании эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ); расширение представлений о патогенезе ЭКЯ с определением уровней васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A), его растворимого рецептора 1 (sVEGF-R1), матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 (TIMP-2), растворимых межклеточных (sICAM-1) и внутрисосудистых (sVCAM-1) молекул адгезии.

Материалы и методы. В исследование включили 100 женщин: основная группа — 35 пациенток с ЭКЯ и с шестью и более признаками НДСТ; группа сравнения — 35 женщин с ЭКЯ и с пятью и менее признаками НДСТ; контрольная группа — 30 здоровых женщин репродуктивного возраста без ЭКЯ и НДСТ. Всем участницам определяли уровни VEGF-A, sVEGF-R1, MMP-2 и MMP-9, TIMP-2, sICAM-1 и sVCAM-1 в перитонеальной жидкости (ПЖ).

Результаты. У пациенток с ЭКЯ и НДСТ выявлено увеличение по сравнению с показателями в группах сравнения и контроля уровней sVEGF-R1 (в 2,4 и в 5,1 раза соответственно) и VEGF-A (в 1,2 и 1,8 раза соответственно), тогда как концентрация sICAM-1, участвующей в реализации процессов апоптоза, при ЭКЯ, вне зависимости от наличия НДСТ, была снижена. Значимых различий между группами по содержанию sVCAM-1 не обнаружено. Наблюдала возрастание активности MMP в ПЖ у пациенток с ЭКЯ, особенно выраженное при НДСТ. Обращает на себя внимание уменьшение содержания TIMP-2 в ПЖ при ЭКЯ, что следует рассматривать как одно из условий для инвазии эндометриоидных гетеротопий.

Заключение. Рост уровней MMP, участвующих в разрушении межклеточного матрикса, при одновременном снижении апоптоза в ПЖ и повышение концентрации sVEGF-R1, усиливающего ангиогенез, могут быть причиной большей инвазивности клеток эктопического эндометрия у пациенток с ЭКЯ в сочетании с НДСТ.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, матриксные металлопротеиназы, факторы сосудистого роста, молекулы адгезии.

Metalloproteinases, Vascular Factors and Adhesion Molecules in Patients with Ovarian Endometriomas and Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia

Е. М. Alexanova, V. А. Aksenenko

Stavropol State Medical University

Study Objectives: 1) To determine the role of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) in the progression of ovarian endometriomas (OE); 2) to identify new pathogenic pathways underlying endometriosis; and 3) to measure levels of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), its soluble receptor 1 (sVEGF-R1), matrix metalloproteinases (MMP 2 and MMP 9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 (TIMP-2), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in patients with OE, depending on the presence of UCTD.

Materials and Methods: The study involved 100 women: The main group included 35 patients with OE who had six or more characteristics of UCTD. The comparator group included 35 women with OE who had five or less characteristics of UCTD. The control group consisted of 30 healthy women of reproductive age who did not have OE or UCTD. VEGF-A, sVEGF-R1, MMP-2, MMP-9, TIMP-2, sICAM-1, and sVCAM-1 levels were measured in peritoneal fluid (PF) all the participants.

Study Results: Patients with OE and UCTD had higher levels of sVEGF-R1 (2.4- and 5.1-fold higher, respectively) and VEGF-A (1.2- and 1.8-fold higher, respectively) than women in the comparator and control groups. However, levels of sICAM-1, which is involved in apoptosis, were lower in women with OE, irrespective of the presence of UCTD. Levels of sVCAM-1 did not significantly differ between the study groups. All patients with OE showed increased activity of MMP in PF; in women with UCTD this increase was particularly marked. Notably, patients with OE had lower levels of TIMP-2 in PF, which can be considered a prerequisite for the invasion of endometrioid heterotopic elements.

Conclusion: Elevated levels of MMP that contribute to the destruction of the intercellular matrix associated with reduced apoptosis in PF may explain the higher invasiveness of ectopic endometrial cells in patients with OE and UCTD.

Keywords: ovarian endometriomas, undifferentiated connective tissue dysplasia, matrix metalloproteinases, vascular growth factors, adhesion molecules.

Среди поражений половой системы женщины эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ) занимают второе место по частоте встречаемости [1, 9]. Эндометриоз яичников

нередко приводит к нарушению репродуктивной функции [3, 10, 12]. Даже после адекватного двухэтапного хирургического и гормонального лечения часто наблюдаются рецидивы

Аксененко Виктор Алексеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СтГМУ Минздрава России. 355100, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: aksenenko@mail.ru

Алексанова Екатерина Мильтиадовна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СтГМУ Минздрава России. 355100, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: alexanova@mail.ru

заболевания [1, 6, 13]. Таким образом, в настоящее время проблема ЭКЯ остается актуальной.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных различным аспектам патогенеза и терапии эндометриоза, до сих пор до конца не выяснены многие механизмы, лежащие в основе его возникновения и прогрессирования [4, 13, 16].

В последние годы большое внимание уделяется проблеме недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), что связано с высокой распространенностью ее в популяции. По данным разных авторов, частота встречаемости НДСТ колеблется от 20% до 80% [7, 11].

НДСТ — генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани, приводящее к изменению ее структуры и функций и реализующееся в клиническом многообразии фенотипических признаков и органных проявлений. Она приводит к нарушению иммунитета, способствует прогрессированию патологических изменений внутренних органов. Результаты многочисленных исследований последних лет подтверждают значимость НДСТ и в развитии гинекологических заболеваний [2, 5, 7, 18].

В настоящее время имеются работы, свидетельствующие о важной роли факторов сосудистого роста, матричных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9), молекул адгезии в формировании генитального эндометриоза [4, 8, 14–17, 19]. Однако в доступной литературе нами не найдена информация о клинической значимости сопутствующей НДСТ и изменениях уровней факторов сосудистого роста, MMP, молекул адгезии у пациенток с ЭКЯ.

Цель исследования: определение роли НДСТ в прогрессировании ЭКЯ; расширение представлений о патогенезе ЭКЯ с определением уровней васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A), его растворимого рецептора 1 (sVEGF-R1), MMP-2 и MMP-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 (TIMP-2), растворимых межклеточных (sICAM-1) и внутрисосудистых (sVCAM-1) молекул адгезии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 100 женщин, госпитализированных в гинекологическое отделение ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» в 2008–2012 гг. Основную группу составили 35 пациенток с ЭКЯ, у которых было выявлено шесть и более фенотипических признаков НДСТ, группу сравнения — 35 женщин с ЭКЯ и с пятью и менее признаками НДСТ (согласно международной фено-

типической шкале М. J. Glesby признаки в количестве менее шести не являются основой для диагноза НДСТ). В контрольную группу вошли 30 здоровых женщин репродуктивного возраста без ЭКЯ и НДСТ, поступивших для выполнения хирургической стерилизации.

В перитонеальной жидкости (ПЖ) всех участниц определяли уровни VEGF-A, sVEGF-R1, sICAM-1, sVCAM-1, MMP-2, MMP-9 и TIMP-2. Для исследования внешнего фенотипа применяли модифицированную фенотипическую карту с 63 показателями. Оценку степени тяжести НДСТ осуществляли по международной фенотипической шкале М. J. Glesby. Женщинам всех групп проведены клиникалабораторное и инструментальное обследования, лечебно-диагностическая лапароскопия. Диагноз ЭКЯ подтвержден гистологически.

Концентрацию VEGF-A в ПЖ измеряли методом твердофазного ИФА с использованием наборов Bioscience (США — Австрия), уровни sVEGF-R1, sICAM-1, sVCAM-1 и MMP-9 — с применением наборов Bender MedSystems (Австрия), содержание MMP-2 и TIMP-2 — с помощью наборов R&D Systems (США) согласно прилагаемым к ним методикам.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США), серийный номер — AXAR306F596204FA-J. В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных выполняли: расчет элементарных показателей — средних значений (M), ошибки средних (m), долей (%), стандартной ошибки долей (N); сравнение количественных данных с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении содержания фактора сосудистого роста и его рецептора в ПЖ установлено, что у пациенток группы сравнения уровень VEGF-A значимо не отличался от такового у здоровых женщин, а показатель sVEGF-R1 был выше, чем в контроле ($p = 0,001$) (табл. 1). У участниц основной группы наблюдали значимое увеличение концентрации sVEGF-R1 относительно ее значений у пациенток группы сравнения и здоровых женщин (см. табл. 1). Эти данные согласуются с результатами аналогичных исследований [15].

В ПЖ при ЭКЯ, независимо от наличия НДСТ, имели место значительное повышение содержания MMP-9 и снижение уровня TIMP-2 ($p = 0,001$). У пациенток группы сравнения содержание MMP-2 значимо не отличалось от такового

Таблица 1

Уровни васкулоэндотелиального фактора роста А и его растворимого рецептора 1 в перитонеальной жидкости обследованных женщин (M ± m), пкг/мл

Показатели	Группа контроля, n = 30 (1)	Основная группа, n = 35 (2)	Группа сравнения, n = 35 (3)
Васкулоэндотелиальный фактор роста А	166,30 ± 17,40 $p_{1-2} = 0,028$ $p_{1-3} = 0,138$	308,60 ± 60,90 $p_{2-3} = 0,512$	254,10 ± 55,90
Растворимый рецептор 1 васкулоэндотелиального фактора роста А	1,35 ± 0,27 $p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$	6,89 ± 0,51 $p_{2-3} = 0,001$	2,93 ± 0,37

Примечание. В таблицах 1–3: группа контроля — здоровые женщины репродуктивного возраста без эндометриозных кист яичников (ЭКЯ) и недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ); основная группа — пациентки с ЭКЯ и с шестью и более признаками НДСТ; группа сравнения — женщины с ЭКЯ и с пятью и менее признаками НДСТ.

Таблица 2

Уровни матричных металлопротеиназ 2 и 9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы 2 в перитонеальной жидкости обследованных женщин ($M \pm m$), пкг/мл

Показатели	Группа контроля, n = 30 (1)	Основная группа, n = 35 (2)	Группа сравнения, n = 35 (3)
Матриксная металлопротеиназа 2	27,41 ± 5,83 p ₁₋₂ = 0,050 p ₁₋₃ = 0,718	41,00 ± 4,01 p ₂₋₃ = 0,006	24,84 ± 4,01
Матриксная металлопротеиназа 9	31,26 ± 6,24 p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,001	130,00 ± 25,74 p ₂₋₃ = 0,199	92,90 ± 12,46
Тканевой ингибитор металлопротеиназы 2	245,70 ± 11,63 p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,001	111,30 ± 22,43 p ₂₋₃ = 0,038	144,90 ± 17,70

Таблица 3

Уровни растворимых молекул адгезии в перитонеальной жидкости обследованных женщин ($M \pm m$), пкг/мл

Показатели	Группа контроля, n = 30 (1)	Основная группа, n = 35 (2)	Группа сравнения, n = 35 (3)
Растворимые межклеточные молекулы адгезии 1	192,70 ± 9,39 p ₁₋₂ = 0,025 p ₁₋₃ = 0,001	161,50 ± 9,69 p ₂₋₃ = 0,166	145,80 ± 5,62
Растворимые внутрисосудистые молекулы адгезии 1	981,20 ± 98,40 p ₁₋₂ = 0,435 p ₁₋₃ = 0,928	888,20 ± 69,85 p ₂₋₃ = 0,327	992,50 ± 79,38

у здоровых женщин. У женщин основной группы концентрация MMP-2 была существенно выше, а TIMP-2 — ниже, чем у участниц групп сравнения и контроля ($p < 0,05$) (табл. 2). Таким образом, результаты не противоречат данным аналогичных исследований [17].

Согласно полученным данным, в ПЖ женщин с ЭКЯ, вне зависимости от наличия НДСТ, уровень sICAM-1 был достоверно ниже, чем у здоровых женщин, тогда как значимых различий между группами по содержанию sVCAM-1 не выявлено (табл. 3).

Подтверждением повышенной проангиогенной активности ПЖ у женщин с ЭКЯ и НДСТ является выявленное увеличение по сравнению с показателями участниц групп сравнения и контроля уровней sVEGF-R1 (в 2,4 и в 5,1 раза соответственно, в обоих случаях $p = 0,001$) и VEGF-A (в 1,2 ($p > 0,05$) и 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно).

У пациенток с ЭКЯ наблюдается возрастание активности MMP-9 в ПЖ, особенно выраженное при НДСТ: ее концентрация в основной группе превышала показатели в группах сравнения и контроля в 1,4 и 4,2 раза соответственно. Содержание MMP-2 в ПЖ участниц основной группы было в 1,6 раза выше, чем у пациенток группы сравнения, и в 1,5 раза выше, чем у здоровых женщин. Обращает на себя внимание статистически значимое уменьшение содержания TIMP-2 в ПЖ при ЭКЯ, что следует рассматривать как одно из условий инвазии эндометриодных гетеротопий. При этом при НДСТ уровень TIMP-2 в ПЖ был в 1,3 раза ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В то же время концентрация sICAM-1, участвующих в реализации процессов апоптоза, в ПЖ пациенток с ЭКЯ была значимо снижена по сравнению с таковой у здоровых женщин. Таким образом, рост уровней MMP, принимающих участие в разрушении межклеточного

матрикса, при одновременном снижении апоптоза в ПЖ и активации ангиогенеза может быть причиной большей инвазивности клеток эктопического эндометрия при НДСТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя представленные данные, можно утверждать, что у пациенток с эндометриодными кистами яичников (ЭКЯ) сопутствующая недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) должна рассматриваться как фактор риска более агрессивного течения заболевания, что подтверждается значимым увеличением у таких пациенток уровней матричных металлопротеиназ 9 и 2, разрушающих внеклеточный матрикс, при одновременном снижении содержания тканевого ингибитора металлопротеиназы 2, создающем условия для инвазии эндометриодных гетеротопий. Вместе с тем повышение уровня усиливающего ангиогенез растворимого рецептора 1 васкулоэндотелиального фактора роста А свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания.

Практические рекомендации:

- необходимо выявлять признаки НДСТ у всех пациенток с ЭКЯ как дополнительный критерий активности эндометриодного процесса;
- при их наличии патогенетически обоснованным является назначение в качестве длительной противорецидивной терапии препаратов с антиангиогенными свойствами (диенгест).

Углубленное изучение особенностей патогенеза различных форм эндометриоза у пациенток с сопутствующей НДСТ, возможно, позволит разработать качественно новые, патогенетически обоснованные алгоритмы ведения этой когорты больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриозы: руководство для врачей. М., 2006. 416 с.
2. Баранов В. С. Эндометриоз как проблема системной генетики // Журн. акушерства и женских болезней. 2013. Т. XIII. № 1. С. 71–78.
3. Богуславская Д. В., Lebovič D. I. Эндометриоз и бесплодие // Пробл. репродукции. 2011. Т. 17. № 2. С. 69–74.
4. Брусницина В. Ю. Генетический полиморфизм и эндометриоз // Вестн. Уральской мед. акад. науки. 2009. № 4. С. 7–10.
5. Верещагина Г. Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Методическое пособие для врачей. Новосибирск, 2008. С. 35.
6. Геворкян М. А. Профилактика рецидива наружного генитального эндометриоза // Пробл. репродукции. 2008. Т. 14. № 1. С. 78–80.
7. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. 701 с.
8. Качалина Т. С. Особенности иммунного и гормонального статуса больных наружным генитальным эндометриозом в сочетании с гипотиреозом // Современ. технологии в медицине. 2010. № 4. С. 73–76.
9. Линде В. А., Татарова Н. А., Лебедева Н. Е., Гришанина О. И. Эпидемиологические аспекты генитального эндометриоза // Пробл. репродукции. 2008. Т. 14. № 3. С. 68–72.
10. Нажмутдинова Д. К., Матчанова Н. П. Методические подходы к диагностике рецидива после операции по поводу эндометриоза яичников // Врач-аспирант. 2010. Т. 39. № 2. С. 66–72.
11. Нечаева Г. И., Викторова И. А., Друк И. В. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями // Врач. 2006. Т. 1. № 3. С. 19–23.
12. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б. Эндометриоз: лечить или не лечить, а если да, то чем? // Фарматека. 2009. № 9. С. 64–67.
13. Шорохова М. А., Бурлев В. А., Самойлова Т. Е. Патогенетическое обоснование современных принципов лечения больных с эндометриозом: за и против // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2008. Т. 8. № 4. С. 23–30.
14. Barcz E. Peritoneal cytokines and adhesion formation in endometriosis: an inverse association with vascular endothelial growth factor concentration // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. N 6. P. 1380–1386.
15. Bilotas M. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls // J. Reprod. Immunol. 2010. Vol. 84. N 2. P. 193–198.
16. Hey-Cunningham A. J. Angiogenesis, lymphangiogenesis and neurogenesis in endometriosis // Front. Biosci. 2013. Vol. 1. N 5. P. 1033–1056.
17. Pino M. Association between MMP1 and MMP9 activities and ICAM1 cleavage induced by tumor necrosis factor in stromal cell cultures from eutopic endometria of women with endometriosis // Reproduction. 2009. Vol. 138. N 5. P. 837–847.
18. Pyeritz R. E. Small molecule for a large disease // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. N 26. P. 2829–2831.
19. Wang Y. Q. Role of epidermal growth factor signaling system in the pathogenesis of endometriosis under estrogen deprivation conditions // Zhonghua Fu Chan KeZaZhi. 2013. Vol. 48. N 6. P. 447–452. **D**

Библиографическая ссылка:

Алексанова Е. М., Аксененко В. А. Металлопротеиназы, сосудистые факторы и молекулы адгезии у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 14 (115). С. 28–31.

Менопаузальный синдром — терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов

В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, И. Г. Шестакова, А. А. Осьмакова

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель обзора: обобщение существующей доказательной базы терапевтической эффективности и безопасности фитоэстрогенов при их использовании с целью коррекции менопаузальных расстройств.

Основные положения. В последние десятилетия опубликованы результаты целого ряда рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке терапевтической эффективности изофлавонов при различных проявлениях менопаузального синдрома (приливы, урогенитальные расстройства, нарушения костного метаболизма у женщин в перименопаузе). Расширены существующие представления о положительном влиянии фитоэстрогенов на липидный спектр, жировой обмен; установлены их ангиопротекторные и антиоксидантные свойства; доказана безопасность изофлавонов в отношении гепатотоксичности, развития эстрогензависимых опухолей молочной железы и эндометрия.

Заключение. Доказанные терапевтические эффекты и безопасность применения фитоэстрогенов расширяют перспективы оказания лечебно-профилактической помощи женщинам в пери- и постменопаузе.

Ключевые слова: менопауза, фитоэстрогены, изофлавоны, генистеин, Менорил, дайдзеин, экстракт красного клевера, экстракт цимицифуги BNO 1056.

Menopausal Syndrome: Treatment and Prevention; Proven Properties of Phytoestrogens

V. E. Radzinskiy, M. B. Khamoshina, I. G. Shestakova, A. A. Osmakova

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Review: To summarize the currently available evidence about the therapeutic efficacy and safety of phytoestrogens in women with menopausal disorders.

Key Points: A large body of randomized, placebo-controlled, clinical studies about the therapeutic efficacy of isoflavones in women with different manifestations of menopausal syndrome (flushing, urogenital disorders and impaired bone metabolism in perimenopause) have been published over the last few decades. This information has extended current knowledge about the positive effects of phytoestrogens on the lipid profile and lipid metabolism, proven antioxidant properties of these substances and their protective effects on vessels, and confirmed the safety of isoflavones in terms of hepatotoxicity and estrogen-dependent breast and endometrial tumors.

Conclusion: The proven therapeutic effects and safety of phytoestrogens provide more opportunities to prevent and treat various conditions in perimenopause and postmenopause.

Keywords: menopause, phytoestrogens, isoflavones, genistein, Menoril, daidzein, red clover extract, Cimicifuga extract BNO 1056.

В последние десятилетия во всем мире отмечается тенденция к увеличению средней продолжительности жизни, что сопровождается неуклонным постарением населения, прежде всего женского [5, 9]. По данным Росстата, доля лиц старше трудоспособного возраста в общей структуре населения страны к началу 2014 г. достигла 23,1%, средний возраст мужчин составил 36,64 года, а средний возраст женщин — 41,73 года. При этом еще в 2010 г. россиянки были на полгода моложе (41,1 года) [11]. С учетом сложившихся как в России, так и в большинстве стран мира стойких негативных демографических тенденций это объясняет глобальный интерес медицинской науки к феномену женского репродуктивного старения [5, 22].

Старение женского организма — длительный и весьма разнородный процесс, который по-особому протекает у различных индивидуумов, но в то же время имеет ряд общих принципиальных характеристик, выявленных в ходе крупных когортных проспективных исследований здоровья женщин

среднего возраста (35–60 лет), проведенных в последние 10 лет. Эти характеристики в 2011 г. были обобщены группой экспертов, усовершенствовавших критерии этапов репродуктивного старения женщин STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop), опубликованные в 2001 г., и предложивших шкалу STRAW+10 (десять лет спустя) [22].

Ключевым моментом новых положений послужил факт, что основным признаком, позволяющим разграничить периоды жизни женщины, ассоциированные с «этапами репродуктивного старения», является характер менструального цикла. Его типичные нарушения с последующим полным прекращением менструаций (аменорея в течение года — менопауза) позволяют выделить у женщин среднего возраста период менопаузального перехода, перименопаузу, раннюю постменопаузу и позднюю постменопаузу, впоследствии переходящую в старость. В STRAW+10 были упрощены критерии для ранней и поздней стадий переходного периода, основанные на оценке менструальных кровотечений; внесены

Осьмакова Анна Андреевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: pancy1808@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич — заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: doctor.ru@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: tbaх999@mail.ru

Шестакова Ирина Геннадьевна — доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, к. м. н. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21а. E-mail: i_shestakova@yahoo.com

корректирующие изменения в критерии для позднего этапа репродуктивного периода (стадия –3), а также для ранней постменопаузы (стадия +1); представлена информация о продолжительности поздней переходной стадии (стадия –1) и ранней постменопаузы (стадия +1), которую теперь разделяют на три фазы (+1a, +1b и +1c). Термин «перименопауза» остается правомочным, этот период начинается на стадии –2 и завершается через 12 месяцев с момента последней менструации, однако ранняя постменопауза, согласно критериям STRAW+10, продолжается в течение 6–8 лет [22].

Изменения, развивающиеся в организме женщины на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов в связи с генетически детерминированным процессом выключения функции репродуктивной системы, объединяют в понятие «менопаузальный синдром». Цель практического врача в контексте менопаузального синдрома — предупреждение и лечение заболеваний, сохранение и укрепление здоровья женщин среднего возраста, в том числе устранение симптомов менопаузальных расстройств, снижение риска болезней, ассоциированных с наступлением старости [5, 14].

Основной лечебно-профилактической технологией, имеющей патогенетическую направленность, служит менопаузальная гормонотерапия — предмет споров и опасений гормонофобов [5, 9, 13].

Различные проявления менопаузального синдрома (раздел МКБ-10: N95 — «Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде») в случае наступления естественной менопаузы имеют определенную закономерность: вначале, как правило в период менопаузального перехода, возникают ранневременные расстройства (обусловленные утратой обратной связи за счет снижения продукции эстрадиола яичниками), затем, как правило в период ранней постменопаузы, — средневременные расстройства (следствие утраты влияния эстриола). В большинстве клинических ситуаций можно купировать эти симптомы и даже на определенное время предупредить их прогрессирование, суть которого состоит в развитии со временем необратимых органических изменений в органах-мишенях, их «износе» на фоне существования без привычной поддержки эстрогенов — универсального фактора биологической пролиферации. Эти изменения — субстрат поздневременных нарушений, появление которых знаменует начало конца бесперебойного функционирования репродуктивно значимых органов и систем: ЦНС (нарушения когнитивной функции, памяти, болезнь Альцгеймера), сердечно-сосудистой (ИБС, атеросклероз, гипертензия, метаболический синдром) и костно-мышечной (остеопороз, остеоартроз) систем, слизистых оболочек [5, 12] (для мочевыделительной системы и половых путей предложены термины «урогенитальный синдром менопаузы», «генитоуринарный синдром») [13].

Вместе с тем у конкретной пациентки не обязательны все проявления — иногда это какой-то один синдром, иногда несколько; последовательность появления симптомов и их интенсивность также могут варьировать, особенно в случае искусственной менопаузы, когда шкалой STRAW пользоваться затруднительно ввиду невозможности оценить характер менструального цикла [22].

Наиболее распространенным проявлением климактерического синдрома являются «горячие приливы» (hot flashes) — приступообразно возникающий симптомокомплекс, в основе которого лежит дисфункция высшей вегетативной регуляции с развитием кардиоваскулярных, респираторных и температурных сдвигов [5, 13, 23]. Клинически значимые приливы

наблюдаются у 75% женщин климактерического возраста, причем у 25% они не прекращаются на протяжении всей ранней постменопаузы. Порой приливы настолько выражены, что резко снижают качество жизни [13, 14]. Особую остроту проблеме придает ситуация, когда в силу ряда причин женщина не может или отказывается использовать классическую терапию эстрогенсодержащими препаратами, эффективность которых в настоящее время безошибочно доказана, а прием ограничен четко определенными относительными или абсолютными противопоказаниями. На долю таких страдалиц остаются немедикаментозная терапия (коррекция рациона, психотерапия, физиолечение, рефлексотерапия) либо медикаментозная негормональная терапия и/или симптоматическое лечение (тофизопам, клонидин, метаболические и гомеопатические средства), посиндромная терапия (направленная на коррекцию метаболического, остеопенического, астенического синдромов, депрессии). Промежуточную нишу между медикаментозной негормональной терапией и классической менопаузальной гормонотерапией традиционно занимают фитогормоны (ФЭ), обладающие активностью по отношению к эстрогеновым рецепторам органов-мишеней [5, 7, 8].

Цель обзора: обобщение существующей доказательной базы терапевтической эффективности и безопасности ФЭ при их использовании для коррекции менопаузальных расстройств.

К основным классам ФЭ относят:

- а) изофлавоны (генистеин, дайдзеин, биоханин, формонетин), которые содержатся в соевых бобах и клевере. Они наиболее близки по структуре и оказываемому действию к эстрогенам (особенно генистеин и дайдзеин);
- б) лигнаны (энтеролактон, энтеродиол) — содержатся в зерновых и овощах, частично в масличных;
- в) куместаны (кумэстрол) — содержатся в клевере и люцерне [6, 25].

В течение длительного периода мнение об эффективности ФЭ оставалось разноречивым, что неоднократно подчеркивалось в международных консенсусах по менопаузе [13, 14]. Существовавшие до недавнего времени представления о низкой — сопоставимой с плацебо (33–38%) — эффективности фитогормонов, применяемых для коррекции климактерических расстройств, были сформированы на основе довольно многочисленных клинических исследований разного уровня доказательности, выполненных с использованием лекарственных препаратов и биологически активных добавок, технология изготовления которых оставляла желать лучшего [6, 8]. Вместе с тем уже в прошлом десятилетии были подтверждены такие эффекты ФЭ, как коррекция вазомоторных расстройств, терапия проявлений уrogenитального синдрома менопаузы, ангиопротективное и антиатерогенное действие, благоприятное влияние на липидный спектр крови и костный метаболизм [3, 21, 35]. Исследования последних лет позволили некоторым препаратам получить доказательную базу и в отношении эффективности и безопасности лечения широкого спектра менопаузальных расстройств.

Приливы. В 2013 г. в 12-м выпуске Кокрановской библиотеки были опубликованы результаты систематического обзора, включавшего 43 рандомизированных контролируемых исследования продолжительностью не менее 12 недель, посвященных использованию ФЭ для лечения менопаузальных вазомоторных расстройств. В этих исследованиях приняли участие 4084 женщины с приливами в менопаузе, перименопаузе

или постменопаузе. Не было получено убедительных данных о снижении любыми ФЭ частоты и тяжести приливов. Вместе с тем в рамках мультицентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было доказано влияние синтетического генистеина на частоту приливов (частота приливов в сутки снизилась вдвое, в среднем с 9,4 до 4,7, в то время как на фоне приема плацебо — лишь на 28,3%, с 9,9 до 7,1) [18]. Авторы систематического обзора отметили терапевтическую эффективность генистеина в дозах 30 мг/сут и выше в отношении снижения частоты приливов и не исключили наличия у него дозозависимого эффекта в плане влияния на их тяжесть [25]. Интересна информационная составляющая обзора, объясняющая причину низкой терапевтической эффективности многих ФЭ. Будучи по строению гликозидами, молекулы связываются с глюкозой в кишечнике при активном участии кишечной микробиоты и в результате становятся неактивными. Однако технологический прорыв, обеспечивший гарантированное качество сырья и высокую степень очистки синтетического генистеина, позволил получить агликолевую форму, благодаря чему молекула генистеина остается активной в результате метаболизма в кишечнике. В России агликолевый генистеин содержится в Менориле (30 мг в одной капсуле с режимом дозирования 1–3 раза в день).

Согласно метаанализу, проведенному К. Таки и соавт. (2012), назначение изофлавонов (в среднем 54 мг) на срок от 6 недель до 12 месяцев значимо снижает частоту приливов по сравнению с плацебо. Эффективными оказались дозы генистеина 18,8 мг и более (они в 2 раза более действенны, чем меньшие дозы) [33].

Результатам исследований с высоким уровнем доказательности не противоречат данные отечественного многоцентрового клинического исследования, в которое были включены 23 женщины с климактерическим синдромом различной степени тяжести, средний исходный показатель модифицированного менопаузального индекса (ММИ) составил $37,39 \pm 0,99$, средний индекс вегетативных расстройств — $41,39 \pm 2,13$ [4]. Все пациентки принимали синтетический активный генистеин (Менорил) в суточной дозе 60 мг в течение 6 месяцев. Установлена его высокая эффективность в коррекции менопаузальных расстройств легкой и средней степени тяжести: через 6 месяцев терапии было получено значимое снижение ММИ до $6,96 \pm 0,67$ ($p < 0,005$). Одновременно были отмечены снижение среднего индекса вегетативных расстройств до $9,65 \pm 0,47$ ($p < 0,005$) и положительная динамика самочувствия пациенток по данным анкеты MOS SF-36.

Дозозависимый эффект изофлавонов отметили также исследователи группы S. L. Crawford и соавт. (2013). По их данным, наилучшие результаты были достигнуты у женщин, получавших самые высокие дозы препарата (100–200 мг) и наиболее часто (2–3 раза в день), причем, хотя в этом исследовании были задействованы препараты разных производителей, результаты оказались идентичными [16]. Тем не менее одно из последних исследований китайских ученых не выявило значимого улучшения в отношении менопаузальных симптомов при назначении 40 г соевой муки, 40 г обезжиренного молока и 63 мг чистого дайдзеина или 40 г обезжиренного молока (плацебо) [26].

В последние годы опубликован ряд исследований эффективности препаратов, содержащих экстракт тритерпеновых гликозидов *Cimicifuga racemosa* (черный змеиный корень, клопогон кистевидный). В работе Т. S. Shams и соавт.

(2010) экстракт цимицифуги азиатской (черный змеиный корень) показал низкую эффективность в отношении менопаузальных симптомов (всего 26%), зато был признан безопасным [32]. Закономерно, что влияние азиатской цимицифуги на приливы и качество жизни женщин в перименопаузе особенно много изучают ученые Китая [36]. Но вопрос о реальной безопасности экстракта до сегодняшнего дня остается дискуссионным, так как были получены сведения о гепатотоксическом действии некоторых его метаболитов, вызывающих изменения печени, аналогичные повреждениям при аутоиммунном гепатите [17]. Тем не менее метаанализ, опубликованный в апреле 2011 г., опровергает предположение о гепатотоксичности препаратов черного змеиного корня [30]. Есть данные о более высокой эффективности экстракта красного клевера в отношении проявлений климактерических расстройств: по результатам одного из рандомизированных исследований его эффективность составила 57%, в то время как черного змеиного корня — лишь 36% [36].

Следует различать препараты цимицифуги в зависимости от сырья, обработки и технологии получения молекулы действующего вещества. Так, экстракт цимицифуги BNO 1055 (клопогон кистевидный), в отличие от своего азиатского собрата, имеет доказательную базу и высокий уровень безопасности, подтвержденный рандомизированными клиническими плацебо-контролируемыми исследованиями [1, 10]. По данным Д. В. Ельчанинова (2012), экстракт цимицифуги BNO 1055 снижает частоту приливов на 58% и благотворно влияет на психоэмоциональное состояние пациенток [2]. Заслуживают внимания данные отечественного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с участием 105 пациенток, страдавших климактерическим синдромом средней степени тяжести, которые в течение года получали экстракты красного клевера и цимицифуги BNO 1055 [10]. Автором показано, что эффективность экстрактов красного клевера и цимицифуги BNO 1055 значимо превышает плацебо, а их терапевтическое воздействие обусловлено влиянием на нейромедиаторный обмен (статистически значимое повышение содержания серотонина, дофамина, снижение уровня норадреналина) и сохраняется у 59% женщин в течение 6 месяцев, у 27,5% пациенток — в течение года.

Урогенитальный синдром менопаузы. В настоящее время доказано, что при лечении урогенитальной атрофии локальные формы эстрогенов имеют преимущества перед системной терапией [13]. В исследовании О. В. Карпович (2007) показано, что генистеин более эффективен в отношении сухости влагалища по сравнению с системной менопаузальной гормональной терапией (МГТ), выявлено снижение сухости влагалища в 5,8 раза ($p < 0,05$). Установлено, что его эффект проявляется через 2–3 недели терапии с дальнейшим снижением тяжести климактерического синдрома: на протяжении первых 6 месяцев — в 1,5 раза, в течение года — в 2 раза [3]. В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого и контролируемого конъюгированными эстрогенами исследования положительное эстрогеноподобное влияние на слизистую оболочку влагалища продемонстрировал и экстракт цимицифуги BNO 1055 [1]. Р. Fanti и соавт. (1998) в своем исследовании показали, что при атрофии слизистой влагалища на фоне постовариоэктомического синдрома эффективна доза генистеина 25 мкг, отметив дозозависимый эффект препарата [19].

Ангиопротективное и антиатерогенное действие. В ряде исследований установлено положительное влияние генистеина на сосудистую стенку, в эксперименте он подав-

лял клеточную пролиферацию, а также ангиогенез и рост опухолевых клеток [20, 35]. Способность к расширению просвета сосудов показали генистеин и эквимолар, в отличие от дайдзеина [35].

Влияние на костный метаболизм. В двойном слепом плацебо-контролируемом и контролируемом конъюгированными эстрогенами исследовании доказано, что экстракт цимицифуги BNO 1055 может препятствовать развитию остеопороза, о чем свидетельствуют значения суррогатных сывороточных маркеров метаболизма костной ткани (щелочной фосфатазы костной ткани и др.). Полученные данные о стабильной концентрации печеночных ферментов и показателей факторов свертывающей системы крови подтверждают отсутствие у экстракта цимицифуги BNO 1055 гепатотоксического действия [1].

В ряде работ были доказаны такие эффекты генистеина, как ингибирование костной резорбции и стимуляция остеогенеза. Исследовательской группой P. Fantì и соавт. (1998) обнаружено, что у женщин после овариозэктомии со сниженным исходным уровнем минеральной плотности костной ткани при приеме 5 и 25 мкг генистеина статистически значительно снижается степень деминерализации костной ткани [19]. В то же время в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования N. Morabito и соавт. (2002) отмечена статистически сходная эффективность МГТ и ФЭ, что подтверждено путем оценки минеральной плотности костной ткани, а также определения уровней пиридинолина и деоксипиридинолина в моче и др. [28]. Эффективность лечения генистеином нарушений минерального обмена костной ткани по сравнению с группой плацебо по данным лабораторных исследований (выделение пиридинолина и диоксипиридинолина в моче, увеличение уровня костно-специфической алкалин-фосфатазы, инсулиноподобного фактора роста 1) в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования была установлена также H. Marini и соавт. (2007) [27].

M. Yamaguchi (2012) показано, что генистеин в синергизме с цинком стимулирует синтез белка и образование остеобластов костной ткани. Таким образом, он подавляет остеокластогенез из стволовых клеток костного мозга и индуцирует апоптоз зрелых остеокластов, приводя к увеличению костной массы. Генистеин регулирует костный гомеостаз через воздействие на эстрогеновые рецепторы и влияние на экспрессию генов многих белков, связанных с метаболизмом костной ткани [37].

Заслуживают внимания данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования о положительном влиянии комбинации генистеина, полиненасыщенных жирных кислот и витаминов D₃ и K₁ на минеральную плотность костной ткани у женщин в постменопаузе. В этом шестимесячном двойном слепом исследовании 70 пациенток были рандомизированы и получали ежедневно либо только кальций, либо комбинацию генистеина (30 мг/сут), витамина D₃ (800 МЕ/день), витамина K₁ (150 мкг/день) и полиненасыщенных жирных кислот (1 г полиненасыщенных жирных кислот: соотношение эйкозапентаеновая кислота/докозагексаеновая кислота ≈ 2/1). Оценивались маркеры костной резорбции и минеральная плотность кости (в шейке бедра, поясничном отделе позвоночника, треугольнике Уорда) [24].

В настоящее время на российском рынке доступно комплексное средство Менорил плюс, которое содержит в одной капсуле генистеин в дозе 15 мг, ресвератрол 15 мг (активный антиоксидантный компонент с противоопухолевым, противовоспалительным, кардиопротекторным, сахаропонижающим

и гиполипидемическим действием), витамин D₃ 0,005 мг и витамин K₁ 0,06 мг. Рекомендованный режим дозирования — 2 капсулы в день. Такой состав активных веществ обуславливает комплексное действие: эстрогеноподобное, выраженное антиоксидантное с позитивным влиянием на работу, сердечно-сосудистую систему, а также протективное в отношении костной ткани.

Влияние на углеводный и жировой обмен. В рамках исследования K. Vedavanam (1999) обнаружено свойство изофлавонов сои оказывать антиоксидантное воздействие, влияя на уровень ЛПНП [34]. D. Goodman-Gruen, D. Kritzer-Silverstein (2003) выявили статистически значимую обратную связь между приемом генистеина и показателями массы тела и ИМТ [21]. В 2014 г. С. Moser и соавт. опубликовали работу, в которой была доказана положительная роль три-терпеновых гликозидов (*Cimicifuga racemosa* extract Ze 450) в лечении диабета 2 типа в эксперименте на животных [29].

Антипролиферативный эффект, отсутствие риска развития эстрогензависимых опухолей. В рамках исследования E. J. Choi, G. H. Kim (2014) продемонстрировано значительное антипролиферативное действие дайдзеина и генистеина против трех линий клеток. В эксперименте антипролиферативные эффекты были более выраженными у генистеина, чем у дайдзеина, что могло быть связано с большей выраженностью его эстрогенной активности, более сильным сродством генистеина к эстрогеновым рецепторам [15].

Интересны данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в рамках которого 401 пациентка (у каждой из них по меньшей мере одна из близких родственниц страдала раком молочной железы) в течение 3 лет принимала экстракт красного клевера или плацебо. Каждые 6 месяцев всем участницам проводили полный анализ биохимических показателей, ежегодно — маммографию, определение минеральной плотности костной ткани, а также УЗИ малого таза. Значимых межгрупповых различий обнаружено не было, но в группе, принимавшей ФЭ, наблюдали небольшое улучшение показателей денситометрии. Авторами сделан вывод, что экстракт красного клевера не повышает риск развития эстрогензависимых опухолей [31]. Этому выводу созвучны результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования И. В. Рафаэлян (2015), в котором показано, что экстракты красного клевера и цимицифуги BNO 1055 при их использовании 105 женщинами с климактерическим синдромом средней тяжести в течение года не оказывали негативного влияния на маммографическую плотность и состояние эндометрия [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема оказания лечебно-профилактической помощи женскому населению в пери- и постменопаузе сохраняет свою остроту и далека от окончательного решения. Клиффорд Саймак однажды сказал: «Ученый должен продвигаться вперед, прикладывая один кусочек знания к другому, и только тогда делать выводы». Данные последних лет в определенной степени носят новационный характер, открывая горизонты эры высоких технологий в изготовлении фитопрепаратов, в том числе фитогормонов [6]. Помимо высокого уровня доказательности, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значительном нереализованном пока еще лечебно-профилактическом потенциале различных фитострогенов последнего поколения. Учитывая тот факт, что старт классической менопаузальной гормонотерапии допустим лишь в пределах «окна терапевтических возможнос-

тей» — не позже 10 лет после наступления менопаузы, — особенно ценно для клинициста то, что терапия фитоэстрогенами возможна в разные периоды жизни женщины. К тому же при их применении, помимо уменьшения частоты приливов, можно добиться нормализации у пациентки артериального давления и либидо, купирования связанных с приливами астенических проявлений и цефалгий, улучшения настроения, получить эффект позитивного влияния на костную ткань и кожу.

Индивидуальный выбор средств и технологий (или их сочетаний) для терапии менопаузальных расстройств, наряду со знаниями и умениями, требует от врача искусства работы с конкретной пациенткой, «чувства меры», «соблюдения пропорций». В клинической практике это в значительной степени достигается путем применения препарата в соответствии с инструкцией. Тогда лечение будет безопасным не только для пациентки, но и для врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вуттке В., Горков К., Сейдлова-Вуттке Д. Влияние цимицифуги (*Cimicifuga racemosa*) на метаболизм в костной ткани, состояние слизистой оболочки влагалища и различные параметры анализа крови у женщин в постменопаузе: двойное слепое плацебо-контролируемое и контролируемое конъюгированными эстрогенами исследование // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 20. С. 1363–1372.
2. Ельчанинов Д. В. Климатический синдром в ранней постменопаузе: системные метаболические изменения и их негормональная коррекция: Дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2012. 132 с.
3. Карпович О. В. Применение фитоэстрогенов в терапии климактерических расстройств у женщин в пременопаузе: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 111 с.
4. Лаврова Л. В., Коновалов В. А., Левочкина Л. Н., Копейкина Е. А. и др. Терапия климактерического синдрома с помощью синтезированного генистеина в активной форме // Акушерство и гинекология. 2015. № 2. С. 81–87.
5. Медицина климактерия / Под ред. В. П. Сметник. Ярославль: Литера, 2006. 848 с.
6. Радзинский В. Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. М.: Эксмо, 2008. 320 с.
7. Радзинский В. Е., Радзинская Е. В., Хамошина М. Б. Фитоэстрогены в комплексной терапии предменструального синдрома // Фарматека. 2009. Т. 188. № 14. С. 59–61.
8. Радзинский В. Е., Симоновская Х. Ю. Фитотерапия в акушерстве и гинекологии. Новый век — новая идеология. Концепция фитонинга как следующий этап развития фитотерапии // Информ. бюлл. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: StatusPraesens, 2015. 16 с.
9. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Мельникова Г. Г., Кайгородова Л. А. и др. Современный подход к лечению и профилактике последствий хирургической менопаузы // Здоровье женщины. 2009. Т. 7. № 43. С. 106–110.
10. Рафаэлян И. В. Эффективность различных видов негормональной терапии климактерического синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 23 с.
11. Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b14_111/Main.htm (дата обращения — 01.08.2015).
12. Хамошина М. Б., Мельникова Г. Г., Невмержицкая И. Ю. Правила «противопожарной безопасности» (Менопаузальный метаболический синдром в практике акушера-гинеколога) // StatusPraesens. 2009. Т. 11. № 1 (2). С. 63–71.
13. 14th World Congress of the International Menopause Society 2014, Cancun, Mexico.
14. 9th World Congress of the International Menopause Society 1999, Yokohama, Japan.
15. Choi E. J., Kim G. H. Antiproliferative activity of daidzein and genistein may be related to ER α /c-erbB-2 expression in human breast cancer cells // Exp. Ther. Med. 2014. Vol. 8. N 2. P. 454–458.
16. Crawford S. L., Jackson E. A., Churchill L., Lampe J. W. et al. Impact of dose, frequency of administration, and equol production on efficacy of isoflavones for menopausal hot flashes: a pilot randomized trial // Menopause. 2013. Vol. 20. N 9. P. 911–921.
17. Enbom E. T., Le M. D., Oesterich L., Rutgers J. et al. Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): histological, immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation // Exp. Mol. Pathol. 2014. Vol. 96. N 3. P. 279–283.
18. Evans M., Elliott J. G., Sharma P., Berman R. et al. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study // Maturitas. 2011. Vol. 68. N 2. P. 189–196.
19. Fanti P., Monier-Faugere M. C., Geng Z., Schmidt J. et al. The phytoestrogen genistein reduces bone loss in short-term ovariectomized rats // Osteoporos. Int. 1998. Vol. 8. N 3. P. 274–281.
20. Fotsis T., Pepper M., Adlercreutz H., Hase T. et al. Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis // J. Nutr. 1995. Vol. 125. Suppl. 3. P. S790–797.
21. Goodman-Gruen D., Kritz-Silverstein D. Usual dietary isoflavone intake and body composition in postmenopausal women // Menopause. 2003. Vol. 10. N 5. P. 427–432.
22. Harlow S. D., Gass M., Hall J. E., Lobo R. et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // Menopause. 2012. Vol. 19. N 4. P. 387–395.
23. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology // Ann. NY Acad. Sci. 1990. Vol. 592. P. 52–86.
24. Lappe J., Kunz I., Bendik I., Prudence K. et al. Effect of a combination of genistein, polyunsaturated fatty acids and vitamins D3 and K1 on bone mineral density in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study // Eur. J. Nutr. 2013. Vol. 52. N 1. P. 203–215.
25. Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F., Roberts H. et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. 12: CD001395. doi: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
26. Liu Z. M., Ho S. C., Woo J., Chen Y. M. et al. Randomized controlled trial of whole soy and isoflavone daidzein on menopausal symptoms in equal-producing Chinese postmenopausal women // Menopause. 2014. Vol. 21. N 6. P. 653–660.
27. Marini H., Minutoli L., Polito F., Bitto A. et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2007. Vol. 146. N 12. P. 839–847.
28. Morabito N., Crisafulli A., Vergara C., Gaudio A. et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study // J. Bone Miner. Res. 2002. Vol. 17. N 10. P. 1904–1912.
29. Moser C., Vickers S. P., Brammer R., Cheetham S. C. et al. Antidiabetic effects of the *Cimicifuga racemosa* extract Ze 450 in vitro and in vivo in ob/ob mice // Phytomedicine. 2014. Vol. 21. N 11. P. 1382–1389.
30. Naser B., Schnitker J., Minkin M. J., de Arriba S. G. et al. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract // Menopause. 2011. Vol. 18. N 4. P. 366–375.
31. Powles T. J., Howell A., Evans D. G., McCloskey E. V. et al. Red clover isoflavones are safe and well tolerated in women with a family history of breast cancer // Menopause Int. 2008. Vol. 14. N 1. P. 6–12.
32. Shams T., Setia M. S., Hemmings R., McCusker J. et al. Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis // Altern. Ther. Health Med. 2010. Vol. 16. N 1. P. 36–44.
33. Taku K., Melby M. K., Kronenberg F., Kurzer M. S. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Menopause. 2012. Vol. 19. Vol. 7. P. 776–790.
34. Vedavanam K., Srijayanta S., O'Reilly J., Raman A. et al. Antioxidant action and potential antidiabetic properties of an isoflavonoid-containing soybean phytochemical extract (SPE) // Phytother. Res. 1999. Vol. 13. N 7. P. 601–608.
35. Walker H. A., Dean T. S., Sanders T. A., Jackson G. et al. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17 β -estradiol // Circulation. 2001. Vol. 103. N 2. P. 258–262.
36. Xia Y., Zhao Y., Ren M., Zhang J. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a Chinese herbal medicine preparation (Jiawei Qing'e Fang) for hot flashes and quality of life in perimenopausal women // Menopause. 2012. Vol. 19. N 2. P. 234–244.
37. Yamaguchi M. Nutritional factors and bone homeostasis: synergistic effect with zinc and genistein in osteogenesis // Mol. Cell. Biochem. 2012. Vol. 366. N 1–2. P. 201–221. ■

Библиографическая ссылка:

Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Шестакова И. Г., Осьмакова А. А. Менопаузальный синдром — терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 14 (115). С. 32–37.

Регионализация перинатальной помощи в Ярославской области: клинические и организационные аспекты

Д. Л. Гурьев¹, Т. А. Волкова¹, Н. В. Олендарь², М. Б. Охупкин³

¹ Областной перинатальный центр, г. Ярославль

² Департамент здравоохранения и фармации Ярославской области

³ Ярославский государственный медицинский университет

Цель работы: оценка эффективности регионализации перинатальной помощи в регионе с компактным проживанием населения после перехода Российской Федерации на новые критерии регистрации рождений.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ работы службы родовспоможения в Ярославской области в 2011–2014 гг. В исследование включены 59 973 женщины, родоразрешенные за этот период.

Результаты. С 2011 г. в области проводились мероприятия по регионализации перинатальной помощи, позволившие в 2014 г. родоразрешить в Областном перинатальном центре большинство беременных женщин, отнесенных к группе высокого перинатального риска: с преэклампсией (95,4%), сахарным диабетом (86,8%), с преждевременными родами в сроки до 33 недель (89,8%). Одновременно в акушерскую практику были внедрены новые клинические методики ведения беременности высокого риска. Результатом стало снижение в 2014 г. по сравнению с 2012 г. показателя младенческой смертности на 33,7%, перинатальной смертности — на 19,3%, мертворождаемости — на 4,4%, ранней неонатальной смертности — на 42,1%.

Заключение. Внедрение в регионе строгого соблюдения маршрутизации беременных, пересмотр традиционных подходов к ведению беременности и родоразрешению беременных высокого риска в соответствии с принципами доказательной медицины, дополнение акушерской практики оригинальными методиками позволяют значительно улучшить перинатальные показатели.

Ключевые слова: организация перинатальной помощи, высокий риск перинатальной патологии, младенческая и перинатальная смертность.

Regionalization of Perinatal Care in Yaroslavl Region: Clinical and Organizational Issues

D. L. Guriev¹, T. A. Volkova¹, N. V. Olendar², M. B. Okhapkin³

¹ Regional Perinatal Center, Yaroslavl

² Yaroslavl Regional Department of Healthcare and Pharmacy

³ Yaroslavl State Medical University

Objective of the Paper: To assess the effectiveness of a plan to regionalize perinatal care has been executed in a densely populated region, after new birth-registration criteria were implemented in the Russian Federation.

Materials and Methods: We performed a retrospective analysis of the childbirth service's activities in the Yaroslavl Region from 2011 to 2014. The analysis was done on the medical data of 59,973 women who gave birth during this period.

Study Results: Since 2011, the Yaroslavl Region has been taking measures to regionalize perinatal care. As a result, in 2014 most pregnant women at high risk for complications gave birth at the Regional Perinatal Center, including 95.5% of women suffering from preeclampsia, 86.8% of women who had diabetes, and 89.8% of women who delivered pre-term (before week 33). At the same time, new approaches pertaining to the clinical management of pregnant women at high risk for complications were put into practice. This led to a reduction in a number of parameters in 2014 compared to 2012: infant mortality (by 33.7%), perinatal mortality (by 19.3%), stillbirth rate (by 4.4%), and early neonatal mortality (by 42.1%).

Conclusion: In any region, perinatal and infant mortality can be reduced by implementing a rigorous system for assessing the risk level in pregnant women and by referring these women to appropriate institutions; modifying the existing approaches to pregnancy and delivery management, based on evidence-based principles; and using original techniques in obstetrical practice.

Keywords: organization of perinatal care, high risk of perinatal morbidity, infant and perinatal mortality.

Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. определила ключевые задачи, решение которых должно увеличить естественный прирост населения. Среди них — снижение младенческой смертности, улучшение показателей здоровья детей раннего возраста. В 2012 г. утверждена «Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 года», важнейшим разделом которой является подпрограмма «Охрана здоровья матери и ребенка». Основная цель подпрограммы — создание условий для оказания доступной и качественной медицинской помощи детям и матерям,

снижение их смертности, а также частоты передачи ВИЧ от матери к ребенку. Итогом реализации Государственной программы должно стать снижение показателя младенческой смертности в 2020 г. до 6,4 на 1000 [1, 3].

С 1 января 2012 г. Российская Федерация перешла на новые критерии регистрации рождений со срока беременности 22 недели и массы новорожденного 500 г. В связи с этим возникла необходимость решения проблем, с которыми наша медицина столкнулась впервые: бережного родоразрешения при экстремально недоношенной беременности, выхаживания глубоко недоношенных новорожденных, их последующей ре-

Волкова Татьяна Авенировна — директор ГБУЗ ЯО ОПЦ. 150042, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 31в. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Гурьев Дмитрий Львович — к. м. н., главный врач ГБУЗ ЯО ОПЦ. 150042, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 31в. E-mail: d_guriev@mail.ru

Олендарь Наталья Владимировна — к. м. н., начальник отдела медицинской помощи женщинам и детям ДЗФ ЯО. 150000, г. Ярославль, ул. Советская, д. 11/9. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Охупкин Михаил Борисович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России. 150042, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 31в. E-mail: redaktor@rusmg.ru

билитации. Переход на новые критерии регистрации рождений бросил вызов всей системе оказания акушерской и перинатальной помощи в стране, заставил пересмотреть отношение к некоторым принципам работы акушеров-гинекологов и неонатологов, изменил характер их профессионального мышления. В деятельности акушерско-гинекологической службы актуальной стала регионализация перинатальной помощи, которая позволяет обеспечить доступность высококвалифицированной помощи в зависимости от потребности пациента при рациональности затрат на ее оказание. Регионализация проведена и в службе родовспоможения Ярославской области.

Цель работы: оценка эффективности регионализации перинатальной помощи в регионе с компактным проживанием населения после перехода Российской Федерации в 2012 г. на новые критерии регистрации рождений.

Основными задачами исследования стали оценка показателей регионализации перинатальной помощи; анализ динамики показателей перинатальной и младенческой смертности в контексте принятых управленческих решений; определение направления дальнейшего совершенствования службы родовспоможения в регионе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ эффективности работы службы родовспоможения в Ярославской области с 2011 по 2014 г. в связи с переходом на новые критерии регистрации рождений и формированием трехуровневой системы оказания акушерской и неонатальной помощи. В исследование были включены 59 973 женщины, родоразрешенные в регионе за этот период.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Ярославской области проживает 306 000 женщин фертильного возраста, ежегодно происходит около 15 000 родов. В 2011 г. в Ярославской области был открыт Областной перинатальный центр, который позволил сформировать трехуровневую систему организации перинатальной помощи. В регионе в то время функционировали 17 акушерских стационаров, 8 из которых относились к первой группе, что составляло 8,2% от общего акушерского коечного фонда, 8 — ко второй (71,5% акушерских коек), один, Областной перинатальный центр (20,3% от всех акушерских коек), — к третьей. При этом доля родов в стационарах первой группы в 2011 г. составляла всего 3,9%, второй группы — 78,7%, третьей группы — 17,4%. Таким образом, акушерская койка на первом уровне работала с низкой степенью загруженности.

Учитывая это, а также компактность области, хорошую транспортную доступность и исходя из принципа соблюдения лицензионных требований, изложенных в Порядке оказания акушерско-гинекологической помощи (приказ Минздрава России № 572н от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»), в 2012 г. было принято решение о сокращении 26 акушерских коек в 7 маломощных центральных районных больницах. С 2013 г. в регионе функционируют один акушерский стационар первого (2,2% акушерских коек по области), 8 стационаров второго (76,0% акушерских коек по области) и один — третьего уровня (21,8% акушерских коек по области).

В 2014 г. доля родов в стационаре первой группы составляла 0,9%, в стационарах второй группы — 71,4%, третьей — 27,7% от всех родов по области. В сравнении

с 2011 г. с большей нагрузкой стал работать Областной перинатальный центр, снизилась доля родов в стационарах первой и второй групп, что обусловлено заработавшей в регионе маршрутизацией беременных.

Наибольшее расстояние между центральной районной больницей, где сокращены акушерские койки, и функционирующим акушерским стационаром в Ярославской области составляет 130 км, что соответствует критериям ВОЗ, в которых рекомендуется обеспечить доставку роженицы от места проживания до акушерского стационара за период в пределах двух часов [5].

К 2012 г. Ярославская область подошла, имея относительно низкий уровень младенческой смертности: в 2011 г. он составил 5,7 на 1000, тогда как в Российской Федерации в целом — 7,3 на 1000. Относительно невысоким был и уровень перинатальной смертности — 7,7 на 1000 (в РФ — 9,98 на 1000). При этом показатели, отражающие регионализацию перинатальной помощи, — частота преждевременных родов в стационаре третьего уровня, частота родоразрешения женщин с преэклампсией, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями на третьем уровне, а также доля нормальных родов в перинатальном центре от общего их количества по региону — были низкими (табл.).

В 2012 г. в связи с изменившимися критериями регистрации рождений перинатальная смертность в регионе выросла на 41,5% (до 10,9 на 1000), а младенческая смертность — на 45,6% (до 8,3 на 1000). В структуре младенческой смертности 45,8% составляла ранняя неонатальная смертность. Основными причинами перинатальных потерь в раннем неонатальном периоде были внутрижелудочковые кровоизлияния (31,0%), инфекционные заболевания, специфичные для перинатального периода (20,7%), врожденные пороки развития (17,2%). Внутрижелудочковые кровоизлияния чаще регистрировали у недоношенных новорожденных с экстремально и очень низкой массой тела. Показатели перинатальной и младенческой смертности в Ярославской области в 2011–2014 годах приведены на рисунке 1.

Рост младенческой смертности от управляемых причин заставил принять организационные решения, позволяющие проводить строгий учет и отбор беременных высокой степени акушерского риска для родоразрешения в перинатальном центре. Во-первых, совместно с Территориальным фондом обязательного медицинского страхования были разработаны тарифы на оказание помощи беременным, роженицам и родильницам с высокой степенью акушерского риска в Областном перинатальном центре, исключающие повышенную оплату помощи им вне стационара третьей группы.

Во-вторых, все учреждения Ярославской области, осуществляющие антенатальное ведение беременных, были включены в программу мониторинга здоровья беременных и женщин, завершивших беременность, безвозмездно предоставленную области Ивановским НИИ материнства и детства. Программа дает возможность отслеживать всех беременных, наблюдающихся у акушера-гинеколога, своевременно консультировать и направлять на родоразрешение в перинатальный центр пациенток с высокой степенью акушерского риска.

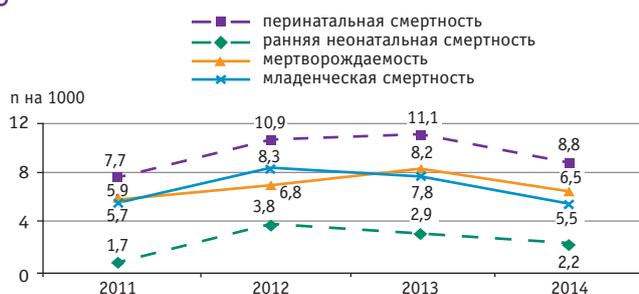
В-третьих, в регионе была организована трехуровневая система пренатальной диагностики врожденных аномалий развития, позволившая своевременно выявлять особенности развития у плода и направлять беременную на родоразрешение в специализированную клинику или своевременно ставить вопрос о прерывании беременности.

Показатели, отражающие качество регионализации акушерской помощи в Ярославской области в 2011–2014 гг.

Показатели	2011		2012		2013		2014	
	общее число по области	роды в ОПЦ, п (%)	общее число по области	роды в ОПЦ, п (%)	общее число по области	роды в ОПЦ, п (%)	общее число по области	роды в ОПЦ, п (%)
Преждевременные роды (всего)	827	276 (33,4)	943	571 (60,6)	1007	666 (66,1)	887	544 (61,3)
Преждевременные роды до 33 недель	309	134 (43,4)	296	134 (45,3)	294	272 (92,5)	295	265 (89,8)
Преэклампсия	398	190 (47,7)	431	269 (62,4)	548	478 (87,2)	482	460 (95,4)
Сахарный диабет у беременных	72	42 (58,3)	66	46 (69,7)	105	73 (69,5)	182	158 (86,8)
Сердечно-сосудистые заболевания у беременных	1358	479 (35,3)	1391	609 (43,8)	1514	818 (54,0)	1463	767 (52,4)
Нормальные роды	7020	646 (9,2)	6557	347 (5,3)	6505	215 (3,3)	6630	239 (3,6)

Примечание. ОПЦ — Областной перинатальный центр.

Рис. 1. Перинатальная и младенческая смертность в Ярославской области в 2011–2014 гг., п на 1000



В-четвертых, в структуре Областного перинатального центра была организована неонатальная реанимационно-консультативная бригада, выезжающая к детям, родившимся преждевременно, в тяжелом состоянии, что позволило начать оказывать им квалифицированную помощь с первых минут жизни, даже если они родились вне стен перинатального центра.

В-пятых, были пересмотрены подходы к родоразрешению женщин с преждевременными родами в самом перинатальном центре. Так, был внедрен в практику региональный протокол «Преждевременные роды», который базируется на федеральных клинических рекомендациях, но имеет региональные особенности; стало применяться профилактическое введение магнезии при ранних и сверхранных преждевременных родах для профилактики неврологических нарушений у недоношенных новорожденных; начато извлечение недоношенных новорожденных при кесаревом сечении (КС) в сроках до 34 недель в целом плодном пузыре.

Эти мероприятия позволили снизить в 2013 г. младенческую смертность в регионе до 7,8 на 1000 и улучшить показатели регионализации акушерской помощи. Кроме того, уменьшилась доля врожденных пороков развития в структуре причин младенческой смерти с 22% в 2012 г. до 19% в 2013 г.

Однако в 2013 г. оставалась высокой перинатальная смертность — 11,1 на 1000, прежде всего за счет мертворождаемости (8,2 на 1000, в РФ — 6,4 на 1000). С учетом структуры причин перинатальной смерти (внутриутробная гипоксия, внутрижелудочковые кровоизлияния, внутриутробная инфекция, врожденные аномалии развития) были сделаны выводы

и принят ряд организационных решений, позволивших изменить ситуацию. Во-первых, в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» в женских консультациях началось скрининговое обследование беременных на гестационный сахарный диабет, что увеличило выявляемость этой патологии в регионе в 1,8 раза, способствовало снижению на 12,6% частоты рождения крупных плодов, уменьшению ранней неонатальной смертности при крупном плоде в 3,6 раза. При этом доля родоразрешенных с сахарным диабетом в перинатальном центре выросла с 58,3% в 2011 г. до 69,5% в 2013 г. и 86,8% в 2014 г.

Во-вторых, в соответствии с международной клинической практикой [6, 7] при УЗИ в сроки от 18 до 21 недели беременным с поздним выкидышем или преждевременными родами в анамнезе в Ярославской области в обязательном порядке стала выполняться трансвагинальная цервикометрия. При укорочении шейки матки пациенткам назначали прогестероновую поддержку. Кроме того, трансвагинальная цервикометрия была рекомендована и по возможности начала проводиться всем остальным беременным в сроки от 18 до 21 недели с последующей прогестероновой поддержкой при укороченной шейке матки. Данная практика привела к уменьшению количества детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, с 97 в 2013 г. до 84 в 2014 г. и в целом к снижению частоты преждевременных родов с 6,6% в 2013 г. (1007 случаев) до 5,9% в 2014 г. (887 случаев).

В-третьих, в практику всех родовспомогательных учреждений региона был внедрен протокол «Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение», в который включены современные бережные способы подготовки к родоразрешению, реализующиеся не позднее 41 недели, так как в более поздние сроки увеличивается частота мертворождаемости.

В-четвертых, в перинатальном центре стала активно применяться методика оценки центральной гемодинамики матери при АГ во время беременности, что позволило выделить группу риска по преэклампсии и тяжелой плацентарной недостаточности и своевременно ставить вопрос о родоразрешении у таких пациенток [2].

Необходимо подчеркнуть, что в 2014 г. отмечена максимальная концентрация беременных высокого акушерского

и перинатального риска в перинатальном центре (см. табл.). Подавляющее большинство женщин с преэклампсией, сахарным диабетом, более 50% беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями были родоразрешены в учреждении родовспоможения третьей группы. При этом доля всех нормальных родов от их общего количества по области в перинатальном центре очень незначительна. Несмотря на некоторое уменьшение удельного веса преждевременных родов в перинатальном центре (с 66,1% в 2013 г. до 61,3% в 2014 г.), доля родоразрешенных в сроки до 33 недель в стационаре третьей группы оставалась высокой. Важно также отметить, что среди преждевременных родов, произошедших в стационарах первой и второй групп в 2014 г., только 10,2% — роды до 33 недель, и всего один из них (в стационаре первой группы) имели благоприятный исход для новорожденного.

Проведенные организационные мероприятия позволили в 2014 г. по сравнению с 2013 г. снизить показатель младенческой смертности в регионе на 29,5% — до 5,5 на 1000, перинатальной смертности на 20,7% — до 8,8 на 1000, мертворождаемости на 20,7% — до 6,5 на 1000, ранней неонатальной смертности на 24,1% — до 2,2 на 1000. По сравнению с 2012 г. в 2014 г. показатель младенческой смертности в области снизился на 33,7% (с 8,3 до 5,5 на 1000), перинатальной смертности — на 19,3% (с 10,9 до 8,8 на 1000), мертворождаемости — на 4,4% (с 6,8 до 6,5 на 1000), ранней неонатальной смертности — на 42,1% (с 3,8 до 2,2 на 1000).

Следует особо подчеркнуть, что среди мер по снижению младенческой и перинатальной смертности в 2014 г. отсутствует увеличение частоты проведения КС. По сравнению с 2013 г. в 2014 г. она снизилась с 12,4% до 12,2%. В целом доля абдоминального родоразрешения в регионе на протяжении последних лет остается самой низкой в Российской Федерации. В области практикуется взвешенный подход к этой серьезной акушерской операции, многие акушеры-гинекологи имеют богатый опыт родоразрешения беременных с различной акушерской и экстрагенитальной патологией через естественные родовые пути. Частота выполнения КС в Ярославской области приведена на рисунке 2.

Существует устойчивый миф, что, только расширяя показания к КС, можно добиться снижения перинатальной смертности и обеспечить здоровье новорожденного и младенца. При этом есть данные, что при частоте КС свыше 7% перинатальные исходы существенно не меняются [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основополагающую роль в структуре службы родовспоможения в Ярославском регионе играет перинатальный центр.

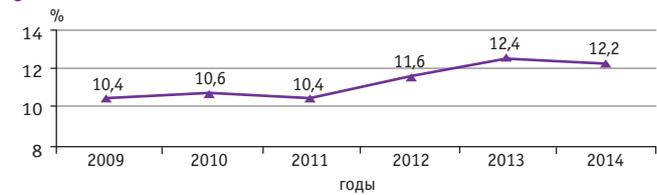
ЛИТЕРАТУРА

1. Байбарина Е. Н., Филиппов О. С., Гусева Е. В. Служба родовспоможения в Российской Федерации: достигнутые результаты и перспективы развития // *Зам. гл. врача*. 2014. № 5 (96). С. 6–14.
2. Гурьев Д. Л. Течение и исходы беременности при артериальной гипертензии с различными гемодинамическими вариантами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 160 с.
3. Итоги работы российского здравоохранения в 2012 году и перспективы его дальнейшего развития // *Главный врач*. 2013. № 3. С. 3–9.
4. Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Д., Краутер К. и др. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / Пер. англ. СПб.: Петрополис, 2003. 480 с.

Библиографическая ссылка:

Гурьев Д. Л., Волкова Т. А., Олендарь Н. В., Охупкин М. Б. Регионализация перинатальной помощи в Ярославской области: клинические и организационные аспекты // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015. № 14 (115). С. 38–41.

Рис. 2. Частота проведения кесарева сечения в Ярославской области в 2009–2014 гг., %



Однако, как показывает опыт ряда территорий (например, Тамбовской области), смертность детей первого года жизни можно уменьшить и в отсутствие учреждения третьего уровня. Для полноценного функционирования трехуровневой системы оказания перинатальной помощи необходимо строгое соблюдение конкретных клинических рекомендаций, сделанных на основании анализа причин неблагоприятных исходов.

Наша практика показывает, что благоприятно повлиять на показатели перинатальной и младенческой смертности можно, изменив систему родовспоможения, четко определив пути маршрутизации беременных в соответствии со степенью установленного акушерского и перинатального риска, пересмотрев сложившиеся подходы к ведению беременности и родоразрешению. При этом частота кесарева сечения останется неизменной.

Важно отметить, что мероприятия по регионализации акушерской помощи, проведенные в регионе после 2011 г., не потребовали дополнительных материальных затрат, однако существенно повысили эффективность работы службы родовспоможения.

На наш взгляд, следующим направлением совершенствования перинатальной помощи в регионе с учетом его компактности должно быть формирование службы родовспоможения, базирующейся только на стационарах второй и третьей групп. Это потребует подготовки квалифицированных кадров, а также определенных материальных затрат, связанных с дооснащением единственного на сегодняшний день в области стационара первой группы (дооснащение до второго уровня потребует только стационару первой группы, поскольку все остальные акушерские стационары области оснащены в соответствии с приказом Минздрава России № 572н). Однако результатами могут стать рост доступности квалифицированной акушерской и неонатальной помощи для жительниц отдаленных районов и их новорожденных, повышение безопасности материнства и улучшение здоровья детей в Ярославской области.

5. Chalmers B., Mangiaterra V., Porter R. *WHO Principles of Perinatal care: The essential antenatal, perinatal, and postpartum care course* // *Birth*. 2001. Vol. 28. N 3. P. 202–207.
6. Dodd J. M., Jones L., Flenady V., Cincotta R. et al. *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth (Review)* // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 7. CD004947.
7. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A., Tabor A. et al. *Vaginal progesterone in woman with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 206. N 2. P. 124e1–124e19. D

Биотоп цервикального канала и экспрессия сигнальных рецепторов врожденного иммунитета у беременных

О. П. Лебедева¹, С. П. Пахомов¹, О. Н. Ивашова¹, М. И. Чурносков¹, О. В. Головченко^{1,2}, А. В. Нагорный¹

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет

² Белгородская областная клиническая больница Св. Иоасафа

Цель работы: изучить особенности экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR) 1–10 в эпителии цервикального канала в сроки беременности 38–41 недели и их роль в патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений послеродового периода.

Дизайн: проспективное наблюдательное исследование.

Материалы и методы. Исследование выполнено при поддержке государственного задания Министерства образования и науки РФ № 2014/420 (научно-исследовательская работа № 572). Обследованы 85 беременных женщин в сроки 38–41 недели гестации с высокой степенью инфекционного риска. После родоразрешения пациентки были разделены на две группы: с развившимся послеродовым эндометритом (I группа, n = 21) и с нормально протекавшим послеродовым периодом (II группа, n = 64).

Для верификации видов аэробных и анаэробных микроорганизмов в цервикальном канале использовали бактериоскопический, бактериологический методы. Экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты TLR1–10 в эпителии цервикального канала определяли методом количественной полимеразной цепной реакции. Анализ различий между двумя независимыми группами производили с помощью критерия Манна — Уитни, а корреляционный анализ — с использованием критерия Спирмена.

Результаты. У пациенток, которым угрожало развитие послеродового эндометрита, на поздних сроках беременности отмечали уменьшение экспрессии TLR4 (в 3,4 раза) и TLR5 (в 28,1 раза). Установлено, что экспрессия TLR3–10 имеет отрицательную корреляционную связь с концентрацией грамположительных и грамотрицательных бактерий, а TLR1, 3, 6, 7, 9 и 10 — с количеством дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

Заключение. Нарушения местного врожденного иммунитета, в частности снижение экспрессии TLR4 (лиганд — липополисахарид грамотрицательных бактерий) и TLR5 (лиганд — флагеллин), могут являться причинами развития послеродового эндометрита. Снижение экспрессии TLR1–10 в цервикальном канале взаимосвязано с увеличением бактериальной обсемененности женских половых путей. Вероятные причины снижения экспрессии TLR включают как уменьшение количества лактобактерий, так и феномен эндотоксиновой толерантности.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы, микробиоценоз, беременность, *Candida*, лактобактерии, условно-патогенная микрофлора, эндотоксиновая толерантность.

Cervical Canal Biotope and Expression of Pattern-Recognition Receptors of Innate Immunity in Pregnant Women

O. P. Lebedeva¹, S. P. Pakhomov¹, O. N. Ivashova¹, M. I. Churnosov¹, O. V. Golovchenko^{1,2}, A. V. Nagorniy¹

¹ Belgorod State National Research University

² St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital

Objective of the Paper: To investigate patterns of the expression of Toll-like receptors (TLR) 1-10 in cervical canal epithelium between weeks 38 and 41 of gestation and to identify their role in the pathogenesis of postpartum infections and inflammation.

Study Design: This was a prospective, observational study.

Materials and Methods: This study was carried out as part of government-mandated program developed by the Russian Federation's Ministry of Education and Science No. 2014/420 (Research Project No. 572). We examined 85 pregnant women, who were at high risk of infection, between weeks 38 and 41 of gestation. After delivery, these women were divided into two groups: Group I (n = 21) included women who had developed postpartum endometritis and Group II (n = 64) included those who had had an uncomplicated postpartum period.

Bacteriology and bacterioscopy were performed to identify the aerobic and anaerobic microorganisms isolated from the cervical canal. Quantitative PCR was used to measure the expression of TLR1-10 mRNA in the epithelium of the cervical canal. Statistical significance between the two independent groups was assessed by the Mann-Whitney test, and a correlation analysis was performed using the Spearman's rank correlation coefficient.

Study Results: Patients at risk for postpartum endometritis had a lower expression of TLR4 (3.4-fold) and TLR5 (28.1-fold) in late stages of pregnancy. Our study showed that TLR 3-10 levels negatively correlated with counts of Gram-positive and Gram-negative bacteria; while TLR1, 3, 6, 7, 9 and 10 levels negatively correlated with the number of *Candida* cells.

Conclusion: Disturbances of local innate immunity, in particular, low TLR4 (its ligand is a lipopolysaccharide of Gram-negative bacteria) and TLR5 (its ligand is flagellin) expression may lead to postpartum endometritis. Low expression of TLR 1-10 in the cervical canal is associated with increased bacterial counts in the female genital tract. Possible causes of reduced TLR expression include low counts of *Lactobacillus* and endotoxin tolerance.

Keywords: Toll-like receptors, microbiota, pregnancy, *Candida*, *Lactobacillus*, opportunistic pathogens, endotoxin tolerance.

Организм человека колонизирует широкий спектр микроорганизмов. Так, в ходе проведения проекта «Микробиом человека» Национального института здо-

ровья США у 300 добровольцев с помощью секвенирования были выделены в общей сложности более 11 000 видов микроорганизмов. При этом совокупность их генов в сред-

Головченко Олег Васильевич — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии НИУ БелГУ; заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ОКБУЗ «БелОКБ Св. Иоасафа». 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru (Окончание на с. 43.)

нем в 36 раз превышала совокупность генов организма-хозяина [34].

Микробиоценоз женских половых путей представляет собой динамическую биосистему, основной задачей которой является осуществление барьерной функции в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий [10]. Нарушения микробиоценоза влагалища и цервикального канала играют большую роль в патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений гестационного процесса [5], что обуславливает актуальность изучения особенностей микробиологического пейзажа и его взаимосвязи с состоянием местной иммунореактивности.

До недавнего времени считалось, что основные функции микробиоты в организме-хозяине — это синтез ряда витаминов и жирных кислот, ферментов, способствующих лучшему усваиванию нутриентов, а также защита от патогенных микроорганизмов вследствие конкурентной адгезии к эпителиальным клеткам [12]. Однако в исследованиях последних лет обнаружено, что взаимодействие между хозяином и микробиотой намного сложнее, чем представлялось ранее. *In vivo* и *in vitro* было показано, что нормальная микрофлора способна влиять на клеточные сигнальные пути, тем самым регулируя интенсивность местного иммунного ответа [21].

Основными сигнальными рецепторами системы врожденного (неспецифического) иммунитета являются Toll-подобные рецепторы (TLR). Они способны распознавать структуры мембран бактерий, грибов и простейших (TLR1, 2, 4, 5 и 6), вирусные РНК и ДНК, а также неметилованную ДНК бактерий (TLR3, 7, 8 и 9) и эндогенные лиганды [2]. Известно, что они инициируют и определяют интенсивность не только неспецифического, но и специфического (приобретенного) иммунного ответа [23].

Наиболее хорошо изучено взаимодействие микробиоты и TLR в ЖКТ. Выявлено, что в кишечнике группу TLR, находящихся на клеточной мембране, стимулируют компоненты клеточной стенки нормальной микрофлоры. Эта базальная стимуляция поддерживает напряженность иммунного ответа, препятствуя инвазии патогенных микроорганизмов [35]. Снижение экспрессии TLR или отсутствие их лигандов блокирует способность эпителия противостоять инвазии патогенных микроорганизмов и снижает эффективность заживления повреждений [24].

Аналогичные функции выполняют и представители нормальной микрофлоры женских половых путей (лакто- и бифидобактерии), — причем во время беременности принципиально важны взаимоотношения цервикального биотопа и системы врожденного иммунитета, которые интегрально направлены на защиту матери и плода.

Цель исследования: изучить особенности экспрессии TLR1–10 в эпителии цервикального канала в сроки 38–41 недели беременности и их роль в патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений послеродового периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проспективного наблюдательного исследования, которое проводили на базе Белгородской областной клинической больницы Св. Иоасафа в 2010–2012 гг., с целью изучения факторов риска развития послеродового эндометрита авторами обследовали 85 беременных женщин в сроки 38–41 недели гестации с высокой степенью инфекционного риска.

Критериями включения были:

- клинико-анамнестические данные — гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита в течение беременности, угроза прерывания беременности на протяжении всего срока гестации, наличие в анамнезе неспецифических воспалительных заболеваний женских половых органов, послеродовых и послеабортных эндометритов;
- бактериологические и бактериоскопические признаки — наличие вагинита, подтвержденного данными бактериоскопического исследования, выявление условно-патогенной флоры в цервикальном канале в количестве более 10^{3-4} КОЕ/мл по данным бактериологического исследования;
- данные эхографического исследования — признаки внутриутробного инфицирования (плацентомегалия, наличие взвеси в околоплодных водах, венрикуломегалия и пиелозктазия у плода) [6, 11].

Критерии исключения: срок беременности менее 37 недель, в том числе преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности; наличие тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологии (преэклампсия, сахарный диабет, в том числе гестационный, дыхательная и сердечная недостаточность и др.); поливалентная аллергическая реакция на лекарственные препараты; отказ от участия в исследовании.

После родоразрешения все 85 пациенток были разделены на две группы — с развившимся послеродовым эндометритом (*I группа*, $n = 21$) и с нормально протекавшим послеродовым периодом (*II группа*, $n = 64$).

Критериями послеродового эндометрита (включения в *I группу*) являлись: повышение температуры тела — у пациенток со стертой формой эндометрита до 37,5–38,5 °С, с тяжелой — до 39 °С; симптомы общей интоксикации, лейкоцитоз (более 11×10^9 /л) с нейтрофильным сдвигом; $СО_2 > 30$ мм/ч, субинволюция матки, признаки хориодецидита и амниохориодецидита при гистологическом исследовании. Эхографическое исследование матки использовали как вспомогательный метод, рассматривая в качестве эхографических признаков эндометрита субинволюцию матки и расширение ее полости более 10 мм.

Бактериоскопическое и бактериологическое исследования выполняли в бактериологической лаборатории Белгородской областной клинической больницы Св. Иоасафа (главный врач — д. м. н., профессор Ж. Ю. Чефранова, зав. лабора-

Ивашова Олеся Николаевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии НИУ БелГУ. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85. E-mail: ivashovao2@yandex.ru

Лебедева Ольга Петровна — доцент кафедры акушерства и гинекологии НИУ БелГУ, к. м. н., доцент. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85. E-mail: safonova2@yandex.ru

Нагорный Андрей Владимирович — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии НИУ БелГУ. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85. E-mail: bsuru@yandex.ru

Пахомов Сергей Петрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии НИУ БелГУ. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85. E-mail: rachotmw@yandex.ru

Чурносов Михаил Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, заведующий НИЛ «Молекулярная генетика человека» НИУ БелГУ. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru (Окончание. Начало см. на с. 42.)

торией — Г. А. Тафинцева). Бактериоскопическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала проводили после окрашивания мазков по Граму. Возбудителей ИППП выявляли методом ПЦР.

Для верификации видов аэробных и анаэробных микроорганизмов использовали бактериологический метод в соответствии с методическими рекомендациями Б. А. Ефимова и соавт. (2002) [3]. Аэробные микроорганизмы культивировали в суховоздушном термостате ТВ-80-1 (Касимовский завод, Россия). Исследование анаэробных микроорганизмов проводили в бескислородных условиях в термостате-анаэро-стате МСО-15АС (Sanyo, Япония).

Посев аэробных микроорганизмов первоначально делали на 5%-й кровяной агар с последующим отсеком на селективные среды. Для выделения энтерококков использовали селективный Bile esculin azide agar (Sigma-Aldrich, США), позволяющий отграничить их от других стрептококков на основании их способности расти в присутствии желчи. Для выделения стафилококков применяли желточно-солевой *Staphylococcus* agar (Conda, Испания). Дифференциальную диагностику между эпидермальным и золотистым стафилококком проводили на основании способности последнего к плазмокоагуляции.

Для обнаружения кишечной палочки делали посев на среду Эндо (ЗАО «НИЦФ», Россия). Энтеробактерии, клебсилеллу, протей, синегнойную палочку культивировали на среде MacConkey (Conda, Испания) с последующей микроскопической идентификацией и верификацией на основании определения оксидазной, каталазной, лецитиназной активности.

Лактобактерии культивировали на среде MRS (ЗАО «НИЦФ», Россия), на которой они росли в виде белых гладких или шероховатых колоний и не обладали при этом оксидазной и каталазной активностью. Бифидобактерии высевали на твердой среде Блаурокка (Conda, Испания) в течение 72 часов, они имели типичный вид «куриной косточки» при бактериоскопическом исследовании колоний. Для обнаружения грамположительных спорообразующих клостридий посева производили на среду Columbia agar base (Sigma-Aldrich, США) с добавлением 5% крови и 24-часовой анаэробной инкубацией. Бактероиды высевали на селективной среде *Bacteroides* Bile esculin agar (Sigma-Aldrich, США). Для выделения других облигатно- и факультативно анаэробных бактерий использовали Schaedler agar (Sigma-Aldrich, США) и жидкую тиогликолевую среду Fluid Thioglycollate medium (Becton Dickinson, США). Грибы рода *Candida* высевали на среде Сабуро (ЗАО «НИЦФ», Россия) в течение 72 часов.

Производили подсчет колоний, концентрацию микроорганизмов выражали в колониеобразующих единицах на 1 мл (КОЕ/мл).

Экспрессию мРНК TLR1–10 определяли методом количественной ПЦР в НИЛ «Молекулярная генетика человека» Белгородского государственного национального исследовательского университета (зав. лабораторией — д. м. н., профессор М. И. Чурносков).

Материалом для определения экспрессии мРНК TLR1–10 служили клетки эпителия цервикального канала, которые получали с помощью цитощетки. Их помещали в консервирующий раствор RNAlater (Ambion, США). Исследование экспрессии мРНК TLR1–10 проводили с помощью количественной обратнo-транскриптазной ПЦР согласно рекомендациям Minimum information for publication of quantitative Real-Time PCR experiments [19]. РНК выделяли методом

фенол-хлороформной экстракции, описанным производителем, с использованием реагента «Тризол» (Invitrogen, США). Качество РНК проверяли методом электрофореза в течение 15 минут при напряжении 10 В/см по интенсивности свечения полос рибосомальной РНК в 1,1%-м агарозном геле с бромистым этидием. Затем образцы обрабатывали ДНКазой (DNase I RNase free, Fermentas, США) для удаления геномной ДНК согласно инструкции производителя. Для проведения обратной транскрипции использовали набор «Обратная транскриптаза Mint» («Евроген», Россия).

Для инициации реакции применяли олигодезоксинуклеотиды, синтезированные фирмой «Евроген». Реакцию обратной транскрипции производили по инструкции производителя на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия). В реакцию вносили 500 нг РНК, предварительно прогретой до 55 °С (концентрацию РНК проверяли на спектрофотометре NanoDrop, Thermo Scientific, США). Качество полученной комплементарной ДНК (кДНК) оценивали с помощью гель-электрофореза в 1,1%-м агарозном геле с бромистым этидием.

Для количественной ПЦР использовали разведение полученной кДНК со стерильной водой в объеме 1 : 25. Подбор праймеров генов осуществляли с помощью базы данных Basic Local Alignment Search Tool [29]. Полученные пары праймеров были протестированы на возможность образования «шпилек» и димеров с помощью программы Beacon Designer Free Edition.

Для ПЦР в режиме реального времени использовали смесь qPCRmix-HS SYBR («Евроген», Россия). С помощью программы GeNorm-Plus в качестве генов-нормировщиков были выбраны наиболее стабильно экспрессируемые — β-актин и пептидил-пролил-изомеразы А. Амплификацию проводили в амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Полученные результаты выражали в относительных единицах, вычисляя их по формуле:

$$R = 2^{- (Cq_{target} - (Cq_{ref1} + Cq_{ref2})/2)},$$

где:

R — нормализованная экспрессия мРНК исследованных генов,

Cq (quantification cycle) *target* — пороговый цикл исследованного гена,

Cq_{ref1} и Cq_{ref2} — пороговые циклы генов-нормировщиков [33].

Статистическую обработку результатов выполнили с использованием программы Statistica 6.0, лицензия № AXXR505C705306FAN12 (StatSoft, США). Проверку нормальности распределения признаков проводили с помощью критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Так как результаты не подчинялись нормальному распределению, анализ статистической значимости различий между двумя независимыми группами производили с помощью критерия Манна — Уитни, а корреляционный анализ — с использованием критерия Спирмена. Корреляционную связь расценивали как слабую при $r < 0,03$, умеренную — при $r = 0,3-0,49$, среднюю — при $r = 0,5-0,69$, сильную — при $r \geq 0,07$ [4]. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Авторами был выполнен анализ состояния микробиоценоза половых путей у беременных с высокой степенью инфекционного риска. Между группами пациенток с развившимся

впоследствии эндометритом и женщин, у которых пуэрперий протекал без осложнений, не было выявлено значимых различий по данным бактериоскопического исследования. С одинаковой частотой в обеих группах обнаруживали и возбудителей ИППП. Так как основными возбудителями послеродовых эндометритов являются условно-патогенные микроорганизмы, пациенткам обеих групп также было проведено бактериологическое исследование. У обследованных I группы чаще находили микроорганизмы рода *Staphylococcus* ($81,0 \pm 8,6\%$ против $45,3 \pm 6,2\%$ во II группе; $p < 0,05$) за счет *S. epidermidis* ($61,9 \pm 10,6\%$ против $37,5 \pm 6,1\%$; $p < 0,05$), а также *Klebsiella* ($33,3 \pm 10,3\%$ против $1,6 \pm 1,6\%$ во II группе; $p < 0,05$) (табл. 1). У пациенток обеих групп не было выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости анаэробных бактерий.

Было установлено, что ассоциации микроорганизмов (три и более возбудителя) у пациенток с развившимся в дальнейшем эндометритом выделяли в 1,4 раза чаще, чем у женщин, не имевших осложнений в послеродовом периоде.

Это соотносится с данными литературы, согласно которым основными возбудителями послеродового эндометрита являются условно-патогенные микроорганизмы (ассоциации аэробов и анаэробов) — представители нормальной микрофлоры половых путей женщин [20]. Высокая вероятность развития послеродового эндометрита связана с феноменом «кооперативной чувствительности», или «чувства кворума» (quorum sensing) [1]. Он заключается в том, что до начала инфекционного процесса группа микроорганизмов обмени-

вается сигнальными соединениями, активирующими запуск факторов патогенности.

Следующей задачей исследования стали определение экспрессии мРНК TLR1–10 в эпителии цервикального канала при доношенном сроке беременности и их оценка в качестве прогностических маркеров послеродового эндометрита.

Было выявлено, что в цервикальном канале на поздних сроках беременности у тех пациенток, которым в послеродовом периоде был выставлен диагноз послеродового эндометрита, экспрессия мРНК TLR4 была в 3,4 раза, а TLR5 — в 28,1 раза ниже, чем во II группе (табл. 2).

По-видимому, снижение экспрессии TLR4 и TLR5 является одним из основных механизмов развития послеродового эндометрита. Данных о роли TLR в развитии послеродовых гнойно-септических заболеваний у женщин в отечественной и зарубежной литературе практически нет. В наших более ранних работах мы выявили, что у пациенток с послеродовым эндометритом наблюдается снижение экспрессии TLR4 и TLR5, а также белков их сигнального пути MyD88 и NF-κB в эпителии цервикального канала на 3-и сутки после родов [7, 8].

Кроме того, в клиническом исследовании В. Schaaf и соавт. (2009) установлено, что у больных с сепсисом различной локализации снижение экспрессии другого сигнального рецептора, TLR2, на моноцитах периферической крови ассоциировано с высоким процентом летальных исходов [37].

Ряд авторов показывает роль снижения экспрессии TLR4 и TLR5 в развитии воспалительных процессов другой локализации. В эксперименте установлено, что на 5-е сутки после трансуретрального введения *Escherichia coli* у инфицированных мышей, нокаутированных по TLR5, бактериальная обсемененность почек и мочевого пузыря была существенно выше, чем у контрольной дикой линии мышей. Это сопровождалось более выраженными гистологическими признаками

Таблица 1

Данные бактериологического исследования у беременных с высокой степенью инфекционного риска ($P \pm p$), %

Микроорганизмы	Пациентки с развившимся эндометритом (n = 21)	Пациентки с нормальным послеродовым периодом (n = 64)
<i>Staphylococcus</i>	81,0 ± 8,6	45,3 ± 6,2*
• <i>S. aureus</i>	19,1 ± 8,6	7,8 ± 3,4
• <i>S. epidermidis</i>	61,9 ± 10,6	37,5 ± 6,1*
<i>Streptococcus</i>	4,8 ± 4,7	6,3 ± 3,0
<i>Enterococcus</i>	9,5 ± 6,4	14,1 ± 4,6
<i>Acinetobacter</i>	9,5 ± 6,4	4,7 ± 2,6
<i>Escherichia coli</i>	23,8 ± 9,3	20,3 ± 5,0
<i>Corynebacterium</i>	4,8 ± 4,7	9,4 ± 3,6
<i>Klebsiella</i>	33,3 ± 10,3	1,6 ± 1,6*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	–
<i>Proteus</i>	14,1 ± 7,7	3,1 ± 2,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	23,8 ± 9,3	18,8 ± 4,9
<i>Propionobacterium</i>	–	1,6 ± 1,6
<i>Citrobacter</i>	9,5 ± 6,4	–
<i>Clostridium</i>	9,5 ± 6,4	12,5 ± 4,1
<i>Peptococcus</i>	9,5 ± 6,4	23,4 ± 5,3
<i>Bacteroides</i>	14,3 ± 7,6	21,9 ± 5,2
<i>Candida</i>	14,3 ± 7,6	14,1 ± 4,4

* P < 0,05.

Таблица 2

Экспрессия Toll-подобных рецепторов в эпителии цервикального канала у беременных с высокой степенью инфекционного риска (Me [25-й; 75-й процентиля]), относительные единицы

Toll-подобные рецепторы	Пациентки с развившимся эндометритом (n = 21)	Пациентки с нормальным послеродовым периодом (n = 64)
TLR1	0,0001 [0,00076; 0,0190]	0,0002 [0,00001; 0,0012]
TLR2	1,54 [0,29; 4,24]	1,96 [0,10; 5,11]
TLR3	0,58 [0,11; 1,03]	0,34 [0,05; 0,93]
TLR4	0,095 [0,04; 1,24]	0,32 [0,09; 2,23]*
TLR5	0,0032 [0,0009; 0,0160]	0,09 [0,009; 0,088]**
TLR6	2,44 [1,42; 4,84]	2,95 [1,66; 4,48]
TLR7	0,28 [0,18; 0,45]	0,23 [0,19; 0,44]
TLR8	0,005 [0,0002; 0,142]	0,04 [0,0004; 0,19]
TLR9	0,38 [0,17; 0,86]	0,244 [0,19; 0,71]
TLR10	3,36 [1,51; 6,80]	2,44 [0,80; 9,09]

* P < 0,05.

** P < 0,01.

воспаления и снижением выживаемости [13]. Снижение экспрессии TLR4 и TLR5, по-видимому, приводит к уменьшению выработки провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов на поверхности слизистых, что может способствовать инвазии возбудителя даже при небольшом количестве патогена.

С целью выявления взаимосвязи между экспрессией TLR в цервикальном канале и бактериальной обсемененностью у пациенток с доношенной беременностью был проведен корреляционный анализ (табл. 3).

Было установлено, что экспрессия TLR3–10 имеет значимую отрицательную корреляционную связь с концентрацией грамположительных и грамотрицательных бактерий, преимущественно умеренную и среднюю. Это свидетельствует о том, что снижение экспрессии вышеуказанных сигнальных рецепторов может способствовать увеличению количества условно-патогенных микроорганизмов в цервикальном канале.

В современной литературе содержится очень мало сведений о возможной взаимосвязи между бактериальной обсемененностью и экспрессией TLR.

Так, обнаружено, что активация TLR4 играет протективную роль при гонорейной инфекции, модулируя ранний иммунный ответ и ограничивая бактериальную репликацию [22, 32]. Известно, что внутриклеточные TLR, активируемые нуклеиновыми кислотами, в том числе TLR3, TLR7 и TLR8, способны реагировать не только на вирусные, но и на бактериальные лиганды [15]. Описано, что активация клеток Лангерганса, которые при дальнейшей их дифференцировке в дендритные клетки запускают как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, происходит через TLR2 и TLR3

[30]. По-видимому, снижение экспрессии TLR3 на клетках Лангерганса снижает напряженность гуморального иммунного ответа, что способствует увеличению бактериальной обсемененности.

Так как TLR7 и TLR8 способны активировать NF-κB по MyD88-зависимому, а TLR3 — по MyD88-независимому пути с последующей выработкой провоспалительных цитокинов [24], снижение их экспрессии может приводить к персистенции возбудителя вследствие уменьшения местной иммунореактивности.

Помимо этого, нами установлена статистически значимая умеренная отрицательная корреляционная связь между количеством дрожжеподобных грибов рода *Candida* и TLR1, TLR3, TLR6, TLR7, TLR9 и TLR10.

В настоящее время показано, что для адекватного иммунного ответа на грибы рода *Candida* необходима выработка ИФН I типа, которая является TLR7-опосредованной [18]. Кроме того, V. Müller и соавт. (2007) выявили, что иммунный ответ на *C. albicans* через NF-κB инициируется не столько путем активации TLR2 и TLR4, сколько через TLR3 [27]. TLR9 способен распознавать неметилованную ДНК *Candida* и также участвует в противогрибковом иммунном ответе [26]. Взаимосвязь TLR10 с иммунным ответом против *Candida* остается малоизученной. На основании вышеизложенного можно предположить, что снижение экспрессии TLR1, TLR3, TLR6, TLR7, TLR9 и TLR10 приводит к неэффективному иммунному ответу на дрожжеподобные грибы рода *Candida*, что способствует увеличению их концентрации.

В настоящее время ведется дискуссия о факторах, способствующих снижению экспрессии TLR. Неясно, является

Таблица 3

Корреляция между микроорганизмами и экспрессией Toll-подобных рецепторов (TLR) 1–10 в цервикальном канале при доношенной беременности (n = 85), критерий Спирмена

Микро-организмы	TLR1	TLR2	TLR3	TLR4	TLR5	TLR6	TLR7	TLR8	TLR9	TLR10
<i>Staphylococcus aureus</i>	-0,19	-0,19	-0,55**	-0,20	-0,35*	-0,50**	-0,46**	-0,47**	-0,31	-0,20
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-0,18	-0,01	-0,02	-0,28	-0,24*	-0,02	-0,08	-0,07	0,09	0,07
<i>Streptococcus</i>	-0,31	-0,18	-0,48**	-0,02	0,08	-0,28*	-0,41*	-0,41*	-0,23	-0,24
<i>Enterococcus</i>	-0,27	0,17	0,003	-0,42**	0,32*	-0,31**	0,016	0,02	-0,03	-0,009
<i>Acinetobacter</i>	-0,17	0,23	-0,62**	0,003	-0,52**	-0,02	-0,51**	-0,27**	-0,27	-0,40*
<i>Escherishia coli</i>	-0,31	-0,01	-0,06	-0,61**	-0,06	-0,07	-0,06	-0,16	0,03	-0,04
<i>Corynebacterium</i>	-0,13	-0,15	-0,15	-0,15	-0,15	-0,15	-0,23	-0,13	-0,18	-0,16
<i>Klebsiella</i>	0,11	0,26	-0,48**	-0,48**	-0,32*	-0,12	-0,15	-0,45	-0,31	-0,33*
<i>Proteus</i>	-0,31	-0,16	-0,02	-0,41	-0,02	-0,02	-0,05	-0,36*	-0,05	-0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	-0,26	-0,08	-0,50**	-0,02	-0,45**	-0,15	-0,45**	-0,53**	-0,35	-0,39*
<i>Propiono-bacterium</i>	0,07	0,02	-0,41*	-0,15	0,08	-0,11	-0,38*	-0,34	-0,34	-0,33*
<i>Citrobacter</i>	0,02	0,07	-0,41*	0,05	-0,12	-0,18	-0,38*	-0,32	-0,31	-0,27
<i>Clostridium</i>	-0,13	0,01	-0,68**	-0,38	-0,24	-0,18	-0,54**	-0,66**	-0,51**	-0,39*
<i>Peptococcus</i>	-0,02	-0,27	-0,02	-0,02	-0,02	-0,24	-0,21	-0,15	-0,13	0,07
<i>Bacteroides</i>	-0,07	0,20	-0,03	-0,03	-0,03	-0,03	-0,13	-0,14	-0,05	-0,05
<i>Candida</i>	-0,34*	-0,24	-0,72**	-0,13	-0,10	-0,52**	-0,68**	-0,18	-0,59**	-0,55**

Примечание. Знаком (*) отмечены статистически значимые корреляции: (*) — p < 0,05; (**) — p < 0,01.

снижение экспрессии TLR причиной или следствием увеличения количества условно-патогенных микроорганизмов. Существуют две основные гипотезы, касающиеся снижения экспрессии TLR. Согласно первой, одно из основных условий стимуляции экспрессии TLR — нормальная микрофлора.

В культуре клеток макрофагов продемонстрировано, что живые бактерии *Lactobacillus casei* способны стимулировать экспрессию TLR2, а убитые — TLR2–4 и TLR9 [40].

Р. М. G. Vizoso и соавт. (2009) обнаружили, что лактобактерии способны стимулировать экспрессию TLR2, TLR4 и TLR5 во влагалище и шейке матки [39]. Было также установлено, что при пероральном приеме пробиотиков на поздних сроках беременности происходит увеличение экспрессии TLR, стимулируемых бактериальными лигандами, в плаценте и кишечнике плода, что способствует снижению бактериальной обсемененности [36]. Недавно Y. Kikuchi и соавт. (2015) описали способность *L. plantarum* стимулировать экспрессию TLR2, что в конечном счете приводило к увеличению продукции секреторного IgA [25].

Поэтому можно предположить, что одним из основных факторов снижения экспрессии TLR4 и TLR5 у рожениц с высокой степенью инфекционного риска является исходно низкое содержание во влагалище лакто- и бифидобактерий. Как известно, на доношенном сроке беременности в норме увеличивается количество эстрогенов, что не только способствует повышению сократимости миоэпителиума [9], но и стимулирует синтез гликогена в эпителии, а это приводит к увеличению концентрации лактобацилл. Недостаточный уровень эстрогенов или другие причины снижения количества лактобацилл во влагалище могут вызывать уменьшение экспрессии TLR, результатом чего являются недостаточная напряженность местного иммунного ответа и, как следствие, увеличение концентрации условно-патогенных микроорганизмов.

Второй вероятной причиной снижения экспрессии сигнальных рецепторов может быть длительное воздействие на TLR бактериальных эндотоксинов. Так, в ряде исследований описано отсутствие иммунного ответа у моноцитов и нейтрофилов при длительной экспозиции эндотоксинов. Показано, что этот механизм реализуется через систему сигнальных рецепторов. Данный феномен носит название эндотоксиновой толерантности [16, 28]. Кроме того, установлено, что

снижение экспрессии TLR способствует хронизации любых инфекционных процессов [31]. Напротив, у пациентов с циррозом печени исходно сниженный уровень TLR4 восстанавливается при терапии антибиотиками [38], что косвенно подтверждает эту гипотезу.

Необходимо дальнейшее изучение возможностей использования как TLR, так и других сигнальных рецепторов системы врожденного иммунитета в качестве прогностических маркеров развития воспалительного процесса и в качестве точек приложения для фармацевтических препаратов. В настоящее время для местного применения зарегистрирован препарат имиквимод, действующим веществом в котором является амин имидазохинолона, стимулирующий TLR7 [17]. Препарат обладает преимущественно противовирусным и противоопухолевым действием и используется в комплексном лечении генитального герпеса и папилломавирусной инфекции. Перспективным представляется использование ряда иммуномодуляторов, в том числе отечественного производства, содержащих липопептиды (стимулируют TLR1, TLR2 и TLR6) или липополисахариды (TLR4). Одним из перспективных компонентов для создания препаратов, стимулирующих антиинфекционный иммунитет слизистых, является флагеллин, активирующий TLR5 [14]. Однако наиболее эффективным и безопасным во время беременности можно считать применение лекарственных средств, содержащих лактобактерии и/или вещества, стимулирующие их рост (Гинофлор, Ацилакт, Вагинорм и др.). Препараты на основе агонистов TLR, а также про- и пребиотики могут быть использованы для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений вне и во время беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения местного врожденного иммунитета, в частности снижение экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR) 4 (лиганд — липополисахарид грамотрицательных бактерий) и TLR5 (лиганд — флагеллин), могут являться причинами развития послеродового эндометрита. Снижение экспрессии TLR1–10 в цервикальном канале взаимосвязано с увеличением бактериальной обсемененности женских половых путей. Вероятные причины снижения экспрессии TLR включают как уменьшение количества лактобактерий, так и феномен эндотоксиновой толерантности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О. В. Симбиотические взаимоотношения микроорганизмов при инфекции // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. № 1. С. 93–97.
2. Ганковская О. А. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек при патологии инфекционного генеза: дис. ... докт. мед. наук. М., 2010. 232 с.
3. Ефимов Б. А., Кафарская Л. И., Коршунов В. М. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2002. № 4. С. 72–78.
4. Жижин К. С. Медицинская статистика. Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. 160 с.
5. Кира Е. Ф. Роль пробиотиков в лечении инфекций влагалища // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2010. Т. 10. № 5. С. 33–39.
6. Клинические лекции по акушерству и гинекологии: учебное пособие. В 2-х т. Т. 1. Акушерство / Под ред. А. Н. Стрижакова. М.: Медицина, 2010. 496 с.
7. Лебедева О. П. Прогнозирование, ранняя диагностика и обоснование профилактики инфекционно-воспалительных осложнений гестационного процесса: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2014. 41 с.

8. Лебедева О. П., Самборская Н. И., Пахомов С. П., Чурносков М. И. и др. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе послеродового эндометрита // Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 54–56.
9. Малыгина А. А., Куклина В. В., Долгих О. В. Взаимосвязь структуры и сократительной активности миоэпителиума разных отделов матки // Бюл. СевГМУ. 2015. Вып. XXXIV. № 1. С. 129–130.
10. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Чотчаева А. И., Календжян А. С. Держим оборону. Коррекция нарушений биоценоза влагалища // StatusPraesens. 2011. № 2 (5). С. 70–74.
11. Серов В. Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 256 с.
12. Хамошина М. Б., Радзинский В. Е., Календжян А. С., Рубцова А. Ю. Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. № 5. С. 69–74.
13. Andersen-Nissen E., Hawn T. R., Smith K. D., Nachman A. et al. Cutting edge: Tlr5–/– mice are more susceptible to *Escherichia coli* urinary tract infection // J. Immunol. 2007. Vol. 178. N 8. P. 4717–4720.
14. Appleyquist S., Rollman S., Wareing M., Lidén M. et al. Activation of innate immunity, inflammation, and potentiation of DNA vaccination

- through mammalian expression of the TLR5 agonist flagellin // *J. Immunol.* 2005. Vol. 175. N 6. P. 3882–3891.
15. Blasius A. L., Beutler B. Intracellular toll-like receptors // *Immunity.* 2010. Vol. 32. N 3. P. 305–315.
 16. Bohannon J. K., Hernandez A., Enkhbaatar P., Adams W. L. et al. The immunobiology of TLR4 agonists: from endotoxin tolerance to immunoadjuvants // *Shock.* 2013. Vol. 40. N 6. P. 451–462.
 17. Bubna A. K. Imiquimod — its role in the treatment of cutaneous malignancies // *Indian J. Pharmacol.* 2015. Vol. 47. N 4. P. 354–359.
 18. Buorgeois C., Majer O., Frohner I. E., Lesiak-Markowicz I. et al. Conventional dendritic cells mount a type I IFN response against *Candida* spp. requiring novel phagosomal TLR7-mediated IFN- β signaling // *J. Immunol.* 2011. Vol. 186. N 5. P. 3104–3112.
 19. Bustin S. A., Benes V., Garson J. A., Hellemans J. et al. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments // *Clin. Chem.* 2009. Vol. 55. N. 4. P. 611–622.
 20. Cape A., Tuomala R. E., Taylor C., Puopolo K. M. Peripartum bacteremia in the era of group B streptococcus prophylaxis // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121. N 4. P. 812–818.
 21. Imani Fooladi A. A., Mousavi S. F., Seghatoleslami S., Yazdani S. et al. Toll-like receptors: role in inflammation and commensal bacteria // *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2011. Vol. 10. N 3. P. 198–207.
 22. Hill D. A., Artis D. Maintaining diplomatic relations between mammals and beneficial microbial communities // *Sci. Signal.* 2009. Vol. 2. N 98. P. e77.
 23. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system // *Science.* 2010. Vol. 327. N 5963. P. 291–295.
 24. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors // *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11. N 5. P. 373–384.
 25. Kikuchi Y., Yoshida H., Ogita T., Okita K. et al. In vivo dose response and in vitro mechanistic analysis of enhanced immunoglobulin A production by *Lactobacillus plantarum* AYA // *Biosci. Microbiota Food Health.* 2015. Vol. 34. N 3. P. 53–58.
 26. Miyazato A., Nakamura K., Yamamoto N., Mora-Montes H. M. et al. Toll-Like receptor 9-dependent activation of myeloid dendritic cells by Deoxyribose nucleic acids from *Candida albicans* // *Infect. Immun.* 2009. Vol. 77. N 7. P. 3056–3064.
 27. Müller V., Viemann D., Schmidt M., Endres N. et al. *Candida albicans* triggers activation of distinct signaling pathways to establish a proinflammatory gene expression program in primary human endothelial cells // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. N 12. P. 8435–8445.
 28. Nahid M. A., Satoh M., Chan E. K. L. MicroRNA in TLR signaling and endotoxin tolerance // *Cell. Mol. Immunol.* 2011. Vol. 8. N 5. P. 388–403.
 29. National Center for Biotechnology Information. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov (дата обращения — 08.06.2015).
 30. Ogawa Y., Kawamura T., Kimura T., Ito M. et al. Gram-positive bacteria enhance HIV-1 susceptibility in Langerhans cells, but not in dendritic cells, via Toll-like receptor activation // *Blood.* 2009. Vol. 113. N 21. P. 5157–5166.
 31. Orihara K., Nagata K., Hamasaki S., Oba R. et al. Time-course of Toll-like receptor 2 expression, as a predictor of recurrence in patients with bacterial infectious diseases // *Clin. Exp. Immunol.* 2007. Vol. 148. N 2. P. 260–270.
 32. Packiam M., Wu H., Veit S. J., Mavroggiorgos N. et al. Protective role of Toll-like receptor 4 in experimental gonococcal infection of female mice // *Mucosal. Immunol.* 2012. Vol. 5. N 1. P. 19–29.
 33. Pfaffl M. W. Relative quantification // *Real time PCR. Int. University Line*, 2002. P. 63–82.
 34. Proctor L. M. Human microbiome project in 2011 and beyond // *Cell. Host. Microbe.* 2011. Vol. 10. N 4. P. 287–291.
 35. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., Edberg S. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell.* 2004. Vol. 118. N 2. P. 229–241.
 36. Rautava S., Collado M. C., Salminen S., Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Neonatology.* 2012. Vol. 102. N 3. P. 178–184.
 37. Schaaf B., Luitjens K., Goldmann T., van Bremen T. et al. Mortality in human sepsis is associated with downregulation of Toll-like receptor 2 and CD14 expression on blood monocytes // *Diagn. Pathol.* 2009. Vol. 4. P. 12–18.
 38. Testro A. G., Gow P. J., Angus P. W., Wongseelashote S. et al. Effects of antibiotics on expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 on mononuclear cells in patients with advanced cirrhosis // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52. N 2. P. 199–205.
 39. Vizoso P. M. G., Gómez M. R., Seifert S., Watzl B. et al. *Lactobacilli* stimulate the innate immune response and modulate the TLR expression of HT29 intestinal epithelial cells in vitro // *Int. J. of Food Microbiol.* 2009. Vol. 133. N 1–2. P. 86–93.
 40. Wang Y., Xie J., Wang N., Li Y. et al. *Lactobacillus casei* Zhang modulate cytokine and Toll-like receptor expression and beneficially regulate poly I: C-induced immune responses in RAW264.7 macrophages // *Microbiol. Immunol.* 2013. Vol. 57. N 1. P. 54–62. 

Библиографическая ссылка:

Лебедева О. П., Пахомов С. П., Ивашова О. Н., Чурносоев М. И. и др. Биотоп цервикального канала и экспрессия сигнальных рецепторов врожденного иммунитета у беременных // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология.* 2015. № 14 (115). С. 42–48.

Беременность и полиморфизмы генов фолатного цикла: какую дозу и форму фолатов выбрать?

Н. А. Курмачёва¹, Е. В. Верижникова², О. М. Харитоновна¹

¹ Саратовский областной центр охраны здоровья семьи и репродукции

² Филиал Медицинского университета «Ревиз», г. Саратов

Цель исследования: сравнительный анализ течения беременности и перинатальных исходов срочных родов у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе в зависимости от варианта коррекции фолатного дефицита.

Дизайн: ретроспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 114 пациенток (формы № 025/у, 111/у, 113/у) с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе: в первой группе 54 женщины на этапе прекоцепции и до 28-й недели беременности стереотипно назначали фолиевую кислоту (ФК) в дозе 5,8 мг/сут в виде комбинации монопрепарата или комплекса витаминов группы В и витаминно-минеральных комплексов; во второй группе 60 пациенток до зачатия и в течение всей беременности получали витаминно-минеральный комплекс, содержащий 208 мкг метафолина и 200 мкг ФК, а также другие витамины группы В (В₁, В₂, В₃, В₆ и В₁₂). Сравнивали уровни гомоцистеина, показатели коагулограммы, течение беременности и родов, состояние новорожденных.

Результаты. У пациенток второй группы по сравнению с первой группой были статистически значимо ниже уровни гомоцистеина, фибриногена, маркеров тромбинемии, а также частота ряда акушерских и перинатальных осложнений (в 1,5–3,9 раза, $p < 0,05$).

Заключение. Использование витаминно-минерального комплекса, содержащего активную форму фолатов (метафолин), позволяет улучшить течение беременности и перинатальные исходы срочных родов у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе.

Ключевые слова: беременность, невынашивание беременности, полиморфизмы генов фолатного цикла, гипергомоцистеинемия, метафолин, фолиевая кислота.

Pregnancy and Polymorphisms in Folate-Cycle Genes: What Dose and Formulation of Folates to Choose?

N. A. Kurmacheva¹, E. V. Verizhnikova², O. M. Kharitonova¹

¹ Saratov Regional Center for Family Health Protection and Reproduction

² Affiliate of the Reaviz Medical University, Saratov

Study Objectives: To compare the course of pregnancy and perinatal outcomes of term delivery in women with polymorphisms in the folate-cycle genes and a history of miscarriage, depending on what strategy was chosen to correct folate deficiency.

Study Design: This was a retrospective, comparative study.

Materials and Methods: We analyzed medical records of 114 patients (Medical Forms No. 025/y, 111/y and 113/y) with polymorphisms in the folate-cycle genes and a history of miscarriage. In Group I, 54 women received conventional treatment with folic acid (FA) (5.8 mg/day) before conception and until week 28 of pregnancy as a combination of a single supplement or a vitamin B complex with vitamin-mineral combination supplements. In Group II, 60 patients received a vitamin-mineral-combination supplement, containing 208 µg of metafolin and 200 µg of FA, and other B vitamins (B₁, B₂, B₃, B₆ and B₁₂) before conception and throughout pregnancy. Also, we compared the levels of homocysteine, blood-coagulation parameters, the course of pregnancy and delivery, and the health state of newborns.

Study Results: Compared to patients in Group I, patients in Group II had significantly lower levels of homocysteine, fibrinogen and the markers of abnormally increased blood levels of thrombin. In the second group, the rates of some obstetrical and perinatal complications were also lower (1.5–3.9-fold, $p < 0.05$) than in the first group.

Conclusion: In women with polymorphisms in the folate-cycle genes and a history of miscarriage, the use of vitamin-mineral-combination supplements, containing an active form of folates (metafolin), improves the course of pregnancy and perinatal outcomes of term delivery.

Keywords: pregnancy, miscarriage, polymorphisms in the folate-cycle genes, hyperhomocysteinemia, metafolin, folic acid.

В течение ряда лет в России, как и во всем мире, активно изучается взаимосвязь между низким потреблением фолатов с пищей, гипергомоцистеинемией у беременных женщин и риском возникновения акушерских и перинатальных осложнений [1, 2, 13, 16, 17, 23, 24]. Для снижения риска аномалий развития плода и осложнений гестации таким женщинам рекомендован профилактический прием препаратов фолиевой кислоты (ФК) [19].

Особый интерес представляет вопрос о причастности полиморфизмов генов фолатного обмена, дефицита фолатов и обусловленной им гипергомоцистеинемии к невынашиванию беременности, фетоплацентарной недостаточности

(ФПН), преэклампсии, преждевременным родам, задержке роста плода и формированию врожденных пороков [2, 11, 12, 22]. В России каждая вторая женщина является носителем мутаций гена, кодирующего фермент 5-метилтетрагидрофолатредуктазу (MTHFR), что затрудняет образование активного фолата — метафолина, или [6S]-5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ) [1]. В США популяционная распространенность гетерозиготной формы полиморфизма гена фермента MTHFR достигает 60%, а носителями гомозиготной формы этих генетических вариаций являются около 25% определенных групп населения [15, 20]. В результате генетического полиморфизма функция фермента MTHFR

Верижникова Евгения Витальевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармациии и фармакологии Филиала ЧУОО ВО «СМУ "Ревиз"». 410004, г. Саратов, Дегтярная пл., д. 1а. E-mail: ever@mail.ru

Курмачёва Наталия Александровна — д. м. н., заведующая отделением профилактики заболеваний репродуктивной системы ГУЗ «СОЦОЗСиР». 410056, г. Саратов, ул. Вавилова, д. 13. E-mail: kurtna@mail.ru

Харитоновна Ольга Михайловна — заведующая отделением репродукции ГУЗ «СОЦОЗСиР». 410056, г. Саратов, ул. Вавилова, д. 13. E-mail: sar.cpsir@mail.ru

снижается на 70% при гомозиготной и примерно на 35% при гетерозиготной форме [15].

К основным генам фолатного цикла относятся также гены метионинредуктазы (MTR) и метионинсинтазаредуктазы (MTRR). Полиморфизмы генов *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTRR-66A>G* повышают риски гипергомоцистеинемии и ассоциированы с различными осложнениями беременности.

Для профилактики и коррекции гипергомоцистеинемии, обусловленной дефектами генов фолатного цикла, до настоящего времени применяют достаточно высокие дозировки (3–5 мг) препаратов синтетической ФК, что сопровождается нормализацией уровня гомоцистеина в крови женщин и снижением риска ряда акушерских осложнений [4, 7]. Однако в литературе последних лет появляется все больше данных о том, что прием фолатов в дозах, превышающих физиологические, может обусловить неблагоприятное действие неметаболизированной синтетической ФК в виде маскировки V_{12} -дефицитной анемии, высокого риска онкологических заболеваний, депрессии, когнитивных нарушений [2, 15].

Избыточное потребление синтетических фолатов при беременности также ассоциировано с неблагоприятными последствиями для плода. С ним связывают нарушение когнитивных способностей и зрения у новорожденного, риски ожирения в более старшем возрасте [2]. Избыточный прием синтетической ФК в составе высокодозовых препаратов (более 1 мг в таблетке) подавляет физиологический метаболизм фолатов и тормозит превращение ФК в биологически активные производные — тетрагидрофолаты — вследствие ингибирования внутриклеточного транспорта фолатов и их последующих биотрансформаций [3].

Таким образом, актуальными для современного акушерства являются не только проблемы восполнения дефицита микронутриентов, но и способы предотвращения их избыточного потребления в гестационном периоде. Медицинская общественность России в настоящее время широко обсуждает агрессивную «профилактическую и лечебную» фармакологическую полипрагмазию при беременности, которая особенно часто наблюдается в группах женщин с высоким риском акушерских и перинатальных осложнений начиная с прегравидарного этапа [8].

Снизить возможные риски избытка потребления фолатов беременными может прием добавки 5-МТГФ. Метафолин является легкоусвояемой биологически активной формой фолатов и всасывается в кровь без участия ферментативных систем кишечника, что позволяет обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем. Для утилизации данной формы фолатов в организме не требуется дополнительных этапов метаболизма. Метафолин непосредственно захватывается клетками и используется в обменных процессах — репликации ДНК и цикла метилирования [3, 10, 15]. Результаты исследования уровня фолатов в эритроцитах крови у здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста и у женщин с полиморфизмом гена *MTHFR* продемонстрировали более высокую эффективность биологически активной формы 5-МТГФ по сравнению с эквивалентной дозой ФК в отношении создаваемого уровня фолатов [18, 20, 21].

Физиологическая потребность в фолатах у взрослых, официально утвержденная в РФ с 2008 г., составляет 400 мкг/сут, верхний допустимый уровень потребления — 1000 мкг/сут. Потребность во второй половине беременности увеличивается на 200 мкг (до 600 мкг/сут), а у кормящих матерей — на 100 мкг, т. е. до 500 мкг/сут [6].

При выборе препаратов ФК для прегравидарной подготовки, беременной и кормящей женщины важно учитывать не только дозы, длительность приема, но и форму фолатов, входящих в их состав, а также инструкцию к препарату. Для профилактики врожденных пороков развития плода большинству женщин рекомендован прием фолатов в физиологических дозировках, предпочтительно в составе поливитаминов, за 4–12 недель до зачатия и в I триместре гестации [18, 19]. По данным многолетних рандомизированных исследований, проведенных в Венгрии среди большой когорты женщин репродуктивного возраста и беременных, поливитамины, содержащие 0,8 мг ФК, более эффективны для профилактики дефектов нервной трубки (ДНТ) плода, чем высокие дозы монопрепарата ФК. Доказано также, что синергидный эффект витаминов группы В (ФК, V_2 , V_6 и V_{12}) повышает профилактическую эффективность витаминно-минерального комплекса [11].

Важность длительного дозозависимого приема препаратов ФК до и после зачатия для значительного снижения риска спонтанных преждевременных родов продемонстрирована в крупном исследовании, проведенном в США и охватившем около 35 тыс. женщин (ОР = 0,22, $p = 0,004$ для родов на 20–28-й неделе и ОР = 0,45, $p = 0,01$ для родов на 28–32-й неделе). Самый низкий риск был достигнут у женщин, принимавших добавки ФК более года до зачатия [14].

В 2015 г. опубликованы обновленные данные группы экспертов из Канады по использованию препаратов ФК в комплексе с витаминами/микроэлементами или без них для предотвращения ДНТ и других фолатзависимых врожденных аномалий плода в прекоцепции и в период беременности. Женщинам с низким риском ДНТ и других фолатзависимых врожденных аномалий плода рекомендован прием поливитаминов, содержащих 0,4 мг ФК, по крайней мере за 2–3 месяца до зачатия, в течение всей беременности и 4–6 недель после родов или до окончания кормления грудью. Женщинам с умеренным риском ДНТ и других фолатзависимых врожденных аномалий плода следует принимать поливитамины, содержащие 1,0 мг ФК, за 3 месяца до зачатия и до 12 недель гестации. С 12 недель и до конца беременности, а также в течение 4–6 недель после родов или до окончания кормления грудью им рекомендован прием поливитаминов, содержащих 0,4–1,0 мг ФК. И только женщинам с повышенным или высоким риском ДНТ плода (у которых один или более плодов уже имели ДНТ) рекомендуется принимать 4,0 мг ФК по крайней мере за 3 месяца до зачатия и до 12 недель гестации. С 12 недель и до конца беременности, а также в течение 4–6 недель после родов или до окончания кормления грудью они должны принимать поливитамины, содержащие 0,4–1,0 мг ФК [25].

Следует особо отметить, что с позиций клинической фармакологии для компенсации и профилактики дефицита фолатов на популяционном уровне следует использовать физиологические дозы ФК в диапазоне от 400 до 800 мкг/сут, тогда как дозы 1000 мкг/сут и выше не могут быть рекомендованы без консультации врача [2].

С учетом высокого популяционного показателя распространенности полиморфизмов генов *MTHFR* и проблем, связанных с пониженной активностью этого фермента, последние исследования, посвященные профилактике патологий, обусловленных дефицитом фолатов, стали в большей степени фокусироваться на добавке метафолина, чем на дополнительном назначении традиционных лекарственных форм ФК [15, 18]. В России также появились сведения о том, что при

полиморфизме гена MTHFR предпочтителен прием метафолина за 4–8 недель до зачатия, в течение всей беременности и 3–6 месяцев после родов, когда риск тромбофилических осложнений особенно высок.

Биологически активная форма ФК метафолин содержится в препарате Фемибион Наталкер I, предназначенном для прегравидарной подготовки и приема в I триместре беременности. В состав препарата входят две формы фолатов: 200 мкг ФК и 208 мкг метафолина (суммарная доза эквивалентна 400 мкг ФК). Он включает также другие витамины группы В (V_1 , V_2 , V_3 , V_5 и V_{12}), витамины С, Е, РР и йод в физиологических дозировках. Фемибион Наталкер II дополнительно содержит рекомендуемое беременным количество докозагексаеновой кислоты (ДГК) — 200 мг [3, 10] и согласно инструкции к препарату предназначен для приема с 13-й недели гестации до конца периода лактации.

Безусловный интерес для акушерства представляют результаты многоцентровых исследований, подтверждающие эффективность применения омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ω 3-ПНЖК), особенно ДГК, в схемах лечения и профилактики привычного невынашивания и преждевременных родов, тромбофилических нарушений, ФПН, задержки внутриутробного роста плода. Важным является тот факт, что ω 3-ПНЖК (ДГК) выступают в роли синергентов метафолина при гипергомоцистеинемии [3, 10].

В отечественной литературе последних лет появились единичные публикации, обобщающие клинический опыт использования препарата Фемибион Наталкер. Авторами показана эффективность комбинации 200 мкг ФК, 208 мкг метафолина и 200 мг ДГК в составе данного витаминно-минерального комплекса для профилактики аномалий развития плода, предотвращения и коррекции первичной плацентарной недостаточности [5, 9]. Поэтому исследования, посвященные оценке эффективности различных препаратов и дозировок ФК на этапе прегравидарной подготовки, у беременных и кормящих матерей, особенно в группах высокого акушерского и перинатального риска, представляют большой практический интерес.

Целью данного исследования стал сравнительный анализ течения беременности и перинатальных исходов срочных родов у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе в зависимости от варианта коррекции фолатного дефицита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При ретроспективном анализе медицинской документации (формы № 025/у, 111/у, 113/у) женщин с невынашиванием беременности в анамнезе, родивших доношенных детей в 2013–2014 гг., оказалось, что при наличии полиморфизмов генов фолатного цикла врачи ряда женских консультаций г. Саратова стереотипно назначали пациенткам (1-я группа, $n = 54$) с прегравидарного этапа и до 28 недель беременности монопрепарат или комплекс витаминов группы В, содержащий 5 мг ФК, а также дополнительно 0,8 мг ФК в составе витаминно-минеральных комплексов (всего 5,8 мг ФК в сутки). Для сравнения мы проанализировали течение беременности и перинатальные исходы срочных родов у аналогичных пациенток (2-я группа, $n = 60$), наблюдавшихся в ГУЗ «Саратовский областной центр охраны здоровья семьи и репродукции» (СОЦОЗСиР). Эти женщины до зачатия и в течение всей беременности получали 208 мкг метафолина и 200 мкг ФК в составе витаминно-минерального комплекса Фемибион Наталкер. Таким образом,

две группы женщин были сформированы и стратифицированы в зависимости от видов и дозировок препаратов ФК, которые они получали в прегравидарной и во время беременности.

Всего в исследование включили 114 женщин с полиморфизмами генов *MTHFR-677C>T*, *MTHFR-1298A>C*, *MTRR-66A>G*, выявленными методом ПЦР с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови (амплификатор «ДТ prime 5» и комплект реагентов «Генетика метаболизма фолатов» производства ООО «НПО ДНК-Технология», РФ). У подавляющего большинства пациенток имел место полиморфизм гена *MTHFR-677C>T* (гомозиготная форма — у 23,7%, гетерозиготная — у 57,9%), у остальных 18,4% были выявлены иные полиморфизмы генов фолатного цикла.

Критерием исключения из исследования стало наличие других генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском тромбофилии, ожирения, а также хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии.

В качестве биохимических показателей эффективности использовавшихся препаратов и суточных доз ФК были выбраны уровни гомоцистеина и показатели скрининговой коагулограммы в плазме крови: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровни фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), — поскольку их мониторировали у всех пациенток до планирования очередной беременности и в гестационном периоде.

Уровень гомоцистеина определяли на приборе Im-mulite-1000 (США) с использованием реактивов компании Siemens (США), показатели коагулограммы — на аппарате ACL-200 (IL, США) с использованием реактивов компании Helena Biosciences Europe (АЧТВ, ПВ, фибриноген) и набора реагентов «РФМК-тест» производства НПО «Ренам» (РФ). В исследование были включены только те пациентки, которым биохимические исследования крови и ПЦР-диагностику генетических полиморфизмов проводили в клинико-диагностической лаборатории ГУЗ СОЦОЗСиР (главный врач — к. м. н. Н. П. Смирнова).

Клиническую эффективность использованных в данном исследовании методов профилактики дефицита ФК оценивали путем анализа показателей, характеризующих особенности течения беременности, родов и состояние здоровья новорожденных (в период нахождения в роддоме) у женщин сравниваемых групп.

Статистическую обработку фактического материала выполняли с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0 StatSoft. С учетом ограниченной выборки пациенток использовали методы непараметрической статистики. Для непрерывных независимых данных применяли U-критерий Манна — Уитни, для дихотомических независимых показателей — критерий χ^2 с поправкой Йетса. Данные в тексте и таблицах для признаков, принимающих непрерывные значения, представлены в виде Me [25; 75], где Me — медиана, [25; 75] — интерквартильный размах. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки обеих групп не различались по средним показателям возраста, ИМТ в прегестационном периоде, числу предшествовавших невыношенных беременностей, сроку родов и частоте хронических заболеваний (табл. 1).

На прегравидарном этапе у женщин сравниваемых групп уровни гомоцистеина в плазме крови были в пределах нормы и без статистически значимых различий. Во всех триместрах беременности его концентрации у женщин 1-й группы оказались достоверно выше, чем у пациенток 2-й группы (табл. 2). Настораживает тот факт, что медианы уровня гомоцистеина у пациенток, длительно получавших 5,8 мг синтетической ФК, практически не изменились по сравнению с прегестационным значением (6,9 мкмоль/л) и нарастали от I (6,85 мкмоль/л) ко II (7,65 мкмоль/л) и III (7,73 мкмоль/л) триместрам беременности. По данным одного из зарубежных исследований, практически такой же уровень гомоцистеина в крови (7,9 [1,7–28,2] мкмоль/л) был получен у беременных женщин с преэклампсией, он существенно превышал концентрации в нормотензивной группе беременных (5,9 [1,8–14,6] мкмоль/л) [20].

Во 2-й группе беременных, получавших Фемибон Наталкер, напротив, уровень гомоцистеина снижался по сравнению с прегравидарным этапом (7,8 мкмоль/л) в течение всего гестационного периода (с 5,3 мкмоль/л в I триместре до 3,7 мкмоль/л в III триместре). Существенно более низкие значения гомоцистеина у этих женщин можно объяснить длительным приемом метафолина, что позволило обеспечить достаточное присутствие фолатов в тканях независимо от активности ферментных систем. Уровни гомоцистеина у пациенток 2-й группы были сопоставимы с целевыми значениями для женщин с физиологически протекающей беременностью: 5,6 мкмоль/л в I триместре; 4,3 мкмоль/л — во II и 3,3 мкмоль/л — в III триместре.

Установлено, что у женщин 1-й группы в течение всей беременности достоверно более высокими были концентрации фибриногена, РФМК в крови, а также имело место статистически значимое укорочение хронометрических показателей коагулограммы (АЧТВ, ПВ), что является свидетельством нарушений в системе гемостаза и указывает на склонность к гиперкоагуляции (табл. 3). Эти изменения гемостазиограммы могли быть обусловлены дефектом фолатного обмена на фоне чрезмерного потребления с фармпрепаратами синтетической ФК, ингибирующей транспорт эндогенных фолатов, более востребованных для нужд организма [2].

При анализе клинических исходов у женщин сравниваемых групп не было получено значимых различий в частоте таких гестационных осложнений, как угроза прерывания беременности, анемия беременных, что можно объяснить наличием у подавляющего большинства из них нескольких хронических соматических и гинекологических заболеваний. Рвоту беременных регистрировали нечасто, она имела относительно легкое и кратковременное течение, возможно, благодаря приему женщинами обеих групп комплексов витаминов группы В. Более трети пациенток были родоразрешены оперативным путем, большинство из них направляли на плановое кесарево сечение на сроке около 38 недель гестации.

Важным является тот факт, что во 2-й группе в 2,5 раза ниже оказалась частота преэклампсии, в 3,9 раза — ФПН, в 2,7 раза — хронической гипоксии плода, в 1,5 раза — осложнений во время родов, в 2,1 раза — нарушений ран-

Таблица 1

Характеристика беременных женщин сравниваемых групп

Показатели	1-я группа (n = 54)	2-я группа (n = 60)
Возраст, лет	29,5 [27,0; 31,0]	30,0 [28,5; 33,5]
Число предшествовавших невыношенных беременностей	2,0 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,5]
Индекс массы тела до беременности, кг/м ²	21,6 [20,8; 24,8]	21,0 [19,5; 24,1]
Срок родов, нед.	39,0 [38,0; 40,0]	39,0 [38,0; 40,0]
Хроническая экстрагенитальная патология, %	83,3	85,0
Хронические гинекологические заболевания, %	81,5	78,3

Примечание. Здесь и далее в таблицах:

1) 1-я группа — женщины, получавшие прегравидарно и до 28 недель беременности 5,8 мг фолевой кислоты (ФК) в сутки в виде комбинации монопрепарата, содержащего 5 мг ФК, или комплекса витаминов группы В, в состав которого входят 5 мг ФК, и витаминно-минеральных комплексов, содержащих 800 мкг ФК; 2-я группа — пациентки, получавшие до зачатия и в течение всей беременности витаминно-минеральный комплекс, содержащий 208 мкг метафолина и 200 мкг ФК, а также включающий в себя другие витамины группы В (В₁, В₂, В₅, В₆ и В₁₂);

2) данные для признаков, принимающих непрерывные значения, представлены в виде Ме [25; 75], где Ме — медиана, [25; 75] — интерквартильный размах.

Таблица 2

Уровни гомоцистеина у обследованных женщин на фоне приема различных форм и доз препаратов фолиевой кислоты, мкмоль/л

Период	1-я группа (n = 54)	2-я группа (n = 60)	P (U-критерий Манна — Уитни)
До беременности и начала приема препаратов фолиевой кислоты	6,90 [5,8; 8,3]	7,80 [7,2; 8,9]	0,055
I триместр гестации	6,85 [5,2; 7,6]	5,30 [4,6; 6,1]	0,000004
II триместр гестации	7,65 [6,9; 9,2]	4,50 [3,7; 4,9]	10 ⁻⁶
III триместр гестации	7,73 [6,8; 9,3]	3,70 [3,4; 4,4]	10 ⁻⁶

ней неонатальной адаптации, в 2,1 раза — заболеваний и патологических состояний у детей в раннем неонатальном периоде (для всех показателей $p < 0,05$) (табл. 4). Новорожденные от матерей сравниваемых групп не различались по массо-ростовым показателям ($p > 0,1$). Доля детей от матерей 2-й группы с лучшими показателями по шкале Апгар (8–10 баллов) была статистически значимо выше, чем среди новорожденных от женщин 1-й группы (табл. 5).

Учитывая данные литературы, можно предположить, что существенно лучшие показатели течения беременности, родов, а также состояния здоровья новорожденных у паци-

енток 2-й группы были обусловлены не только длительным приемом метафолина, но и дополнительными положительными эффектами потребления оптимального количества ДГК в составе препарата Фемибион Наталкер II со второго триместра гестации [3, 5, 10]. Однако эти предположения требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием беременности в анамнезе, которые с прегравидарного этапа и в течение всей беременности получали

Таблица 3

Показатели коагулограммы у обследованных женщин на фоне приема различных форм и доз препаратов фолиевой кислоты

Показатели	1-я группа			2-я группа			P
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр	
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	28,4 [27,6; 29,8]	29,3 [28,0; 30,9]	29,8 [28,5; 30,8]	29,9 [27,9; 32,8]	31,4 [27,6; 33,9]	30,7 [29,3; 33,2]	$p_I = 0,0099$ $p_{II} = 0,0039$ $p_{III} = 0,024$
Протромбиновое время, с	11,8 [11,5; 12,3]	11,6 [11,2; 12,4]	12,0 [11,8; 12,3]	11,7 [11,4; 12,2]	12,1 [11,4; 12,8]	12,4 [11,6; 12,9]	$p_I = 0,27$ $p_{II} = 0,00098$ $p_{III} = 0,25$
Фибриноген, г/л	4,3 [4,0; 6,4]	5,4 [4,9; 6,5]	6,7 [5,9; 7,5]	4,2 [3,3; 4,8]	4,5 [3,9; 5,4]	4,5 [3,5; 4,9]	$p_I = 0,021$ $p_{II} = 0,021$ $p_{III} = 10^{-6}$
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	4,5 [0; 8,0]	7,0 [5,0; 8,0]	8,0 [7,0; 9,0]	1,6 [0; 4,5]	2,1 [0; 5,0]	2,2 [0; 5,0]	$p_I = 0,00062$ $p_{II} = 10^{-6}$ $p_{III} = 10^{-6}$

Таблица 4

Частота осложнений беременности и родов, нарушений у новорожденных в сравниваемых группах, %

Показатели	1-я группа	2-я группа	P
Рвота беременных	16,7	13,3	0,6188
Презкламсия	29,6	11,7	0,0187
Анемия беременных	55,6	55,0	0,9525
Угроза прерывания беременности	88,9	80,0	0,1937
Фетоплацентарная недостаточность	38,9	10,0	0,0003
Хроническая гипоксия плода	66,7	25,0	0,00001
Аномалии родовой деятельности	72,2	48,3	0,0107
Кесарево сечение	33,3	36,7	0,7103
Нарушения ранней неонатальной адаптации	55,6	26,7	0,0022
Заболевания и патологические состояния детей в раннем неонатальном периоде	38,9	18,3	0,0163

Таблица 5

Показатели по шкале Апгар у новорожденных от матерей из сравниваемых групп

Баллы	Количество детей, %		P
	1-я группа	2-я группа	
8–10	66,7	85,0	0,0234
7–8	18,5	8,3	0,1110
Менее 7	14,8	6,7	0,1597

физиологические дозы двух форм фолатов (208 мкг метафолина и 200 мкг фолиевой кислоты (ФК) в составе витаминно-минерального комплекса Фемибион Наталкер), были статистически значимо ниже уровня гомоцистеина, фибриногена, маркеров тромбинемии (растворимых фибрин-мономерных комплексов) в крови, частота ряда акушерских и перинатальных осложнений (в 1,5–3,9 раза) по сравнению с аналогичными показателями в группе женщин, принимавших

комбинацию фармпрепаратов с суммарным содержанием 5,8 мг синтетической ФК.

Таким образом, использование витаминно-минерального комплекса, содержащего активную форму фолатов (метафолин), позволяет улучшить течение беременности и перинатальные исходы срочных родов у женщин с полиморфизмами генов фолатного цикла и невынашиванием в анамнезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галина Т. В., Добрецова Т. А. Беременная XXI века: трудно как никогда. Почему необходимо заботиться об оптимальном фолатном статусе беременной? Информационный бюллетень / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: изд-во журн. StatusPraesens, 2015. 20 с.
2. Громова О. А., Торшин И. Ю. Применение фолиевой кислоты в акушерско-гинекологической практике: методическое руководство для врачей. М.: РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО, 2009. 60 с.
3. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития (литературный обзор) // Гинекология. 2013. Т. 15. № 2. С. 71–77.
4. Курцер М. А., Гродницкая Е. Э., Шаманова М. Б., Лобова А. В. Фолицин в комплексной прегравидарной подготовке и терапии привычного невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией // Пробл. репродукции. 2010. № 2. С. 87–91.
5. Маланина Е. Н., Давидян Л. Ю., Касымова Д. Р. Оценка комплексной терапии, включающей Фемибион 2, в профилактике и коррекции первичной плацентарной недостаточности // Архив внутренней медицины. 2011. № 1. С. 60–63.
6. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. 41 с. URL: <http://www.bestpravo.ru/federalnoje/bz-dokumenty/c5o/page-2.htm> (дата обращения — 15.06.2015).
7. Озолия Л. А., Кашежева О. З. Прегравидарная подготовка женщин с гипергомоцистеинемией // Гинекология. 2013. Т. 15. № 2. С. 67–70.
8. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: изд-во журн. StatusPraesens, 2011. 688 с.
9. Сандакова Е. А., Гостева Е. О. Эффективность препаратов фолиевой кислоты при беременности у женщин с врожденными пороками развития плода в анамнезе // Лечение и профилактика. 2013. Т. 6. № 2. С. 20–25.
10. Тапильская Н. И., Гайдуков С. Н. Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины // Эффект. фармакотерапия. 2013. Т. 36. № 4. С. 12–22.
11. Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? // Гинекология. 2012. Т. 14. № 5. С. 38–46.
12. Bailey L. B., Bery R. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage // Am. J. Clin. Nutr. 2005. Vol. 81. N 5. Suppl. P. S1213–1217.
13. Bodnar L. M., Himes K. P., Venkataraman R., Chen J. Y. et al. Maternal serum folate species in early pregnancy and risk of preterm birth // Am. J. Clin. Nutr. 2010. Vol. 92. N 4. P. 864–871.
14. Bukowski R., Malone F. D., Porter F. T., Nyberg D. A. et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study // PLoS Med. 2009. Vol. 6. N 5. e1000061.
15. Greenberg J. A., Bell S. J., Guan Y., Yu Y. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention // Rev. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 4. N 2. P. 52–59.
16. Hogeveen M., Blom H. J., den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 95. N 1. P. 130–136.
17. Kim M. W., Hong S. C., Choi J. S., Han J. Y. et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes // J. Obstet. Gynaecol. 2012. Vol. 32. N 6. P. 520–524.
18. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämwig S., Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 84. N 1. P. 156–161.
19. Lumley J., Watson L., Watson M., Bower C. WITHDRAWN: Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. N 4. CD001056.
20. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin. Pharmacokinet. 2010. Vol. 49. N 8. P. 535–548.
21. Prinz-Langenohl R., Brämwig S., Tobolski O., Smulders Y. M. et al. (6S)-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase // Br. J. Pharmacol. 2009. Vol. 158. N 8. P. 2014–2021.
22. Puri M., Kaur L., Walia G. K., Mukhopadhyay R. et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B₁₂ and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women // J. Perinat. Med. 2013. Vol. 41. N 5. P. 549–554.
23. Timmermans S., Jaddoe V. W., Hofman A., Steegers-Theunissen R. P. et al. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study // Br. J. Nutr. 2009. Vol. 102. N 5. P. 777–785.
24. Vollset S. E., Refsum H., Irgens L. M., Emblem B. M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 71. N 4. P. 962–968.
25. Wilson R. D., Audibert F., Brock J. A., Carroll J. et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defect and other folic acid-sensitive congenital anomalies // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2015. Vol. 37. N 6. P. 534–552. ■

Библиографическая ссылка:

Курмачёва Н. А., Верижникова Е. В., Харитоновна О. М. Беременность и полиморфизмы генов фолатного цикла: какую дозу и форму фолатов выбрать? // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 14 (115). С. 49–54.

Антитела к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и лечении эндокринной офтальмопатии и болезни Грейвса

Н. А. Петунина¹, Н. С. Мартиросян¹, Л. В. Трухина¹, С. В. Саакян², О. Г. Пантелеева²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

² Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Г. Гельмгольца

Цель исследования: оценить диагностическую значимость двух методик определения антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ) в сыворотке крови человека — наборов 2-го и 3-го поколений.

Дизайн: перекрестное исследование.

Материалы и методы. Обследованы 73 пациента с болезнью Грейвса (БГ) (47 женщин и 26 мужчин) в возрасте $47,2 \pm 13,4$ года. Из них 59 человек имели эндокринную офтальмопатию (ЭОП) различной степени активности и тяжести. У больных определяли антитела к рТТГ 2-го (с использованием наборов DRG, Германия) и 3-го поколения (с применением наборов Medizym TRAb clone фирмы Medipan, Германия).

Результаты. Чувствительность методики определения антител к рТТГ 3-го поколения — 87,7% с доверительным интервалом (ДИ) 79,5–93,2%, 2-го поколения — 65,8% с ДИ 55,1–75,3% ($p < 0,01$). Уровень антител к рТТГ, определенных методиками 2-го и 3-го поколения, положительно коррелирует со степенью активности ЭОП, и эта связь сильнее для второй методики ($r = 0,391$, $p = 0,002$ и $r = 0,458$, $p < 0,01$ для 2-го и 3-го поколения соответственно), а также со степенью тяжести ЭОП ($r = 0,3$, $p = 0,021$ и $r = 0,312$, $p = 0,016$ для 2-го и 3-го поколения соответственно).

Заключение. Методика определения антител к рТТГ 3-го поколения с использованием стимулирующих человеческих моноклональных антител M22 имеет большую чувствительность в диагностике БГ и ЭОП, чем методика 2-го поколения.

Ключевые слова: антитела к рецептору тиреотропного гормона, эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса.

Anti-Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Antibodies in Diagnosing and Treating Endocrine Ophthalmopathy and Graves' Disease

Н. А. Petunina¹, N. S. Martirosyan¹, L. V. Trukhina¹, S. V. Saakyan², O. G. Panteleeva²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases

Study Objective: To assess the diagnostic value of two techniques to detect anti-thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR) antibodies in human serum — second- and third-generation kits.

Study Design: This was a crossover study.

Materials and Methods: We examined 73 patients with Graves' disease (GD) (47 women and 26 men; mean age, 47.2 ± 13.4 years). Of these patients, 59 subjects had endocrine ophthalmopathy (EO) of varying activity and severity. Second-generation (DRG, Germany) and third-generation (Medizym TRAb clone, Medipan, Germany) kits were used to detect anti-TSHR antibodies.

Study Results: The sensitivity of the third- and second-generation kits used to detect anti-TSHR antibodies was 87.7% (confidence interval [CI] 79.5–93.2%) and 65.8% (CI 55.1–75.3%), respectively ($p < 0.01$). When measured by using both the second- and third-generation kits, the levels of anti-TSHR antibodies positively correlated with the activity of EO, and this correlation was stronger for the latter technique ($r = 0.391$, $p = 0.002$ and $r = 0.458$, $p < 0.01$ for the second- and third generation kits, respectively). Also, the levels of anti-TSHR positively correlated with the severity of EO ($r = 0.3$, $p = 0.021$ for the second-generation kits and $r = 0.312$, $p = 0.016$ for the third-generation kits).

Conclusion: In diagnosing GD and EO, the third-generation technique, using stimulating human monoclonal antibodies M22, is more sensitive than the second-generation technique.

Keywords: anti-thyroid-stimulating hormone receptor antibodies, endocrine ophthalmopathy, Graves' disease.

Патофизиологические механизмы, объясняющие развитие эндокринной офтальмопатии (ЭОП) и ее связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), не до конца известны. Офтальмопатия считается следствием аутоиммунной реакции с вовлечением сенсбилизированных Т-лимфоцитов и аутоантител к специфическим орбитальным или общим для ЩЖ и орбиты антигенам. Тесная взаимосвязь между болезнью Грейвса (БГ), ЭОП

и тиреоидной дермопатией может свидетельствовать о том, что все эти заболевания являются следствием единого аутоиммунного процесса, но с различными проявлениями в ЩЖ, глазах и коже [6]. Присутствие антител к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ) у большинства пациентов с БГ, тиреоидной дермопатией и ЭОП, повышенная экспрессия рТТГ в орбитальных тканях и в претибиальной клетчатке позволяют предположить, что иммунореактивность против

Мартиросян Нарине Степановна — аспирант кафедры эндокринологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: narinarine@list.ru

Пантелеева Ольга Геннадьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Г. Гельмгольца» Минздрава России. 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19. E-mail: olgpanteleeva@yandex.ru

Петунина Нина Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: naretunina@mail.ru

Саакян Светлана Владимировна — д. м. н., профессор, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ ГБ им. Г. Гельмгольца» Минздрава России. 105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19. E-mail: doctor.ru@rustmg.ru

Трухина Любовь Валентиновна — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: lvtruhina@mail.ru

рТТГ лежит в основе всех этих состояний. Уровень антител к рТТГ коррелирует со степенью активности и тяжести ЭОП [2].

Антитела к рТТГ подразделяют на два функциональных типа: антитела первого типа, подобно ТТГ, связываются с тиреоидными клетками и стимулируют их, второго — блокируют стимуляцию ЩЖ. При БГ вырабатываются оба типа антител; считается, что их соотношение может меняться, приводя к смене функциональной активности ЩЖ.

Существуют две методики определения уровня антител к рТТГ в сыворотке крови: метод конкурентного ингибирования связывания ТТГ с рТТГ и биологический метод, основанный на определении активности циклического аденозинмонофосфата [3]. Если первый метод позволяет определить общее содержание антител к рТТГ, то биологическим методом можно измерить уровни стимулирующих и блокирующих антител. Однако биологический метод дорог, трудоемок и не применяется в клинической практике.

На сегодняшний день разработаны три генерации коммерческих лабораторных наборов для определения антител к рТТГ. В наборах 1-го поколения используется радиорецепторный анализ с растворимым свиным рТТГ. Наборы 2-го поколения определяют антитела к рТТГ с помощью радиорецепторного, хемилюминесцентного анализа или ИФА с применением свиного или рекомбинантного человеческого рТТГ, иммобилизованного на твердой фазе. В новейших наборах ИФА 3-го поколения в качестве метки используются человеческие моноклональные антитела M22, стимулирующие рТТГ. Некоторые исследования показали большую чувствительность в диагностике БГ наборов 3-го поколения (99%) по сравнению с наборами 2-го (95%) и 1-го (80%) поколений [8]. При этом значимость наборов 3-го поколения для диагностики ЭОП изучена недостаточно.

Целью нашего исследования стали оценка и сопоставление диагностической значимости двух методик определения антител к рТТГ в сыворотке крови человека — наборов 2-го и 3-го поколения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе кафедры эндокринологии ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (зав. кафедрой — д. м. н., профессор Н. А. Петунина). В ходе перекрестного исследования нами были обследованы 73 пациента с БГ (47 женщин и 26 мужчин) в возрасте $47,2 \pm 13,4$ года. Диагноз БГ устанавливали на основании данных анамнеза, клинической картины, тиреоидного статуса, УЗИ ЩЖ. Наличие положительного титра антител к рТТГ на момент манифестации синдрома тиреотоксикоза свидетельствовало о наличии БГ.

Среди обследованных у 59 человек в ходе офтальмологического осмотра была выявлена ЭОП различной степени активности и тяжести, подтвержденная результатами визуализации орбит. Уровень активности ЭОП оценивали по шкале клинической активности (Clinical Activity Score), степень тяжести — по классификации Европейской группы по изучению офтальмопатии Грейвса (European Group on Graves' Orbitopathy).

У всех пациентов были измерены уровни антител к рТТГ с помощью двух методик. Методика 2-го поколения: антитела к рТТГ определяли методом ИФА с использованием наборов DRG (Германия). Референсные значения антител к рТТГ: $> 1,5$ Ед/л — положительные, $1,1-1,5$ Ед/л — серая зона, ≤ 1 Ед/л — отрицательные. Методика 3-го поколения: антитела к рТТГ определяли методом ИФА с применением набо-

ров Medizym TRAb clone (Medipan, Германия). Референсные значения: $> 0,4$ МЕ/л — положительные, $> 0,3-0,4$ МЕ/л — серая зона, $\leq 0,3$ МЕ/л — отрицательные.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ SPSS 21.0. Для сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна — Уитни. Распределение частот сравнивали с применением критерия χ^2 . Данные в тексте и в таблице представлены в виде $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Пациенты были разделены на две группы — с БГ без клиники ЭОП ($n = 14, 19,2\%$) и с БГ и ЭОП ($n = 59, 80,8\%$). Группы не различались по возрасту, полу, возрасту манифестации БГ, тиреоидному статусу. Клиническая характеристика больных представлена в *таблице*. В группе пациентов с ЭОП 57,6% получали тиреостатическую терапию, у 33,9% в анамнезе было оперативное лечение тиреотоксикоза, у 8,5% — терапия I¹³¹. В группе пациентов без ЭОП тиреостатическое лечение получали 85,7%, 14,3% перенесли тиреоидэктомию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных определяли уровень антител к рТТГ с помощью двух методик. При использовании методики 2-го поколения антитела к рТТГ были положительными у 65,8%, в серой зоне — у 10,9%, отрицательными — у 23,3% больных. При применении методики 3-го поколения антитела к рТТГ оказались положительными у 87,7% пациентов, в серой зоне — у 4,1%, отрицательными — у 8,2%. Таким образом, чувствительность методики 3-го поколения для диагностики БГ статистически значимо выше, чем методики 2-го поколения (87,7% с ДИ 79,5–93,2% против 65,8% с ДИ 55,1–75,3%; $p < 0,01$).

У пациентов с ЭОП чувствительность методики 2-го поколения составила 66,1%, а 3-го поколения — 84,7% (при сравнении с таковыми у больных БГ без ЭОП $p > 0,01$). Доли отрицательных и сомнительных результатов в двух группах также не имели значимых различий.

Уровень антител к рТТГ, определенных с помощью наборов как 2-го, так и 3-го поколения, положительно коррелировал со степенью активности ЭОП, и связь эта была сильнее для второй методики ($r = 0,391, p = 0,002$ и $r = 0,458, p < 0,01$ для 2-го и 3-го поколения соответственно), а также со степенью тяжести ЭОП ($r = 0,3, p = 0,021$ и $r = 0,312, p = 0,016$ для 2-го и 3-го поколения соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени опубликовано немного исследований, оценивающих диагностическую значимость методики 3-го поколения определения антител к рТТГ у пациентов с ЭОП и сравнивающих генерации лабораторных наборов, а сравнительные исследования методик 2-го и 3-го поколений определения антител к рТТГ дали противоречивые результаты [4, 9, 10, 13]. В работе отечественных авторов показана ассоциация антител, определенных методикой 3-го поколения, с активностью ЭОП и тяжестью ее клинических проявлений [4]. Наши результаты совпадают с данными S. Y. Jang и соавт., которые сравнили корреляцию антител к рТТГ, определенных методиками 2-го и 3-го поколений, и стимулирующих антител к рТТГ, измеренных биологическим методом. Результаты всех методик положительно коррелировали со степенью активности ЭОП и степенью проптоза [9].

Роль антител к рТТГ в патогенезе как ЭОП, так и БГ не вызывает сомнений. Если у большинства пациентов

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Параметры	Пациенты с болезнью Грейвса без эндокринной офтальмопатии (n = 14)	Пациенты с болезнью Грейвса и эндокринной офтальмопатией (n = 59)
Пол, ж/м	10/4	37/22
Возраст, лет	41,7 ± 10,3	48,5 ± 13,8
Возраст манифестации болезни Грейвса, мес.	39,6 ± 9,9	45,4 ± 14,1
Возраст манифестации эндокринной офтальмопатии, мес.	–	47,0 ± 13,7
Терапия болезни Грейвса:		
• медикаментозная;	12	34
• хирургическая;	2	20
• радиойодтерапия	–	5
Рецидив болезни Грейвса, n (%)	2 (14,3)	8 (13,6)
Курящие/некурящие	4/10	26/33
Тиреотропный гормон, мЕд/л	3,2 ± 1,9	3,1 ± 0,6
Свободный тироксин, пмоль/л	14,2 ± 6,3	12,1 ± 1,3
Активная эндокринная офтальмопатия, n (%)	–	36 (61,0)
Легкая/средней тяжести/тяжелая эндокринная офтальмопатия	–	5/40/14

с офтальмопатией имеется БГ, то ЭОП клинически манифестирует приблизительно у 25–50% больных БГ и может проявиться до или одновременно с тиреотоксикозом [1]. На течение ЭОП влияют такие факторы риска, как курение, дисфункция ЩЖ и метод лечения тиреотоксикоза. При этом у 50% пациентов с БГ нет очевидных клинических признаков ЭОП, у многих выявляют легкое вовлечение глаз (часто склонное к спонтанной регрессии) и только в 20–30% случаев требуется специфическое лечение ЭОП [20]. С учетом тесной взаимосвязи этих заболеваний возникают два вопроса: может ли лечение БГ влиять на развитие и/или течение ЭОП и какой должна быть терапия выбора БГ у пациентов с установленным диагнозом ЭОП?

Консервативное лечение тиреостатическими препаратами (тиамазолом, пропилтиоурацилом) позволяет эффективно контролировать функцию ЩЖ и традиционно является терапией первого ряда в России, Европе и Японии. Сами по себе тиреостатики не влияют на течение ЭОП, однако на фоне тиреостатической терапии часто наблюдается улучшение ее клинической картины, что связано с компенсацией тиреотоксикоза и возможным снижением уровня антител к рТТГ.

Нестабильная функция ЩЖ, колебание от гипертиреоза к гипотиреозу и наоборот оказывают негативное влияние на течение ЭОП, поэтому Европейская группа по изучению офтальмопатии Грейвса рекомендует более частый контроль гормонов ЩЖ (каждые 4–6 недель) у таких больных [7].

Проспективное исследование пациентов с впервые выявленной БГ, получавших тиреостатическую терапию в течение 18 месяцев, показало, что риск развития у них ЭОП составляет 12,9%, а риск ухудшения уже имеющейся легкой активной ЭОП — 2,4%, при этом 58,1% пациентов, у которых легкая активная ЭОП была на момент манифестации БГ, вошли в ремиссию ЭОП при компенсации тиреотоксикоза [17].

Основное ограничение консервативной терапии — высокий риск рецидива тиреотоксикоза после ее отмены, что вследствие реактивации аутоиммунного процесса и увеличения титра антител к рТТГ способно привести к манифестации/ухудшению течения ЭОП. Это является главным

аргументом в пользу перманентного контроля функции ЩЖ и радикального лечения.

Радиойодтерапия (I^{131}) — эффективный метод лечения БГ, однако она может быть фактором риска развития или ухудшения течения ЭОП. Показано, что в 15–39% случаев после применения I^{131} ЭОП прогрессирует [5]. При этом наибольший риск наблюдался среди курильщиков и при несвоевременной компенсации пострадиационного гипотиреоза.

Патогенетический механизм, ответственный за развитие/ухудшение течения ЭОП после терапии I^{131} , вероятно, обусловлен высвобождением антигенов из разрушенной ткани ЩЖ, которые могут стать триггером активации аутоиммунного процесса в орбите, а также развития гипотиреоза. Выявлена умеренная, но статистически значимая ассоциация между лечением I^{131} и развитием и/или ухудшением течения ЭОП по сравнению с тиреостатической терапией и тиреоидэктомией [5, 16]. Частота прогрессирования ЭОП на фоне лечения тиреотоксикоза составила 33% после применения I^{131} , 16% после тиреоидэктомии и 10% после медикаментозной терапии [5].

Факторы риска развития/прогрессирования ЭОП после использования I^{131} [20]: недавняя манифестация БГ, курение, высокий уровень антител к рТТГ, высокий уровень ТТГ, тяжесть тиреотоксикоза до терапии I^{131} (уровень трийодтиронина ≥ 5 нмоль/л), уже имеющаяся ЭОП, особенно активная. Одни авторы считают, что чаще происходит ухудшение уже имеющейся до терапии I^{131} ЭОП и оно может быть предупреждено курсом ГКС [20]. Исследование других авторов показало, что риск развития ЭОП *de novo* после лечения I^{131} выше по сравнению с таковым после тиреостатической терапии, однако ухудшение течения уже существующей ЭОП происходит реже и с одинаковой частотой в обеих группах исследования, при этом курящие пациенты имеют дополнительный риск развития/ухудшения течения ЭОП после применения I^{131} [18].

В исследовании P. Perros и соавт. у 72 пациентов с БГ и минимально активной ЭОП при своевременном назначении левотироксина натрия для предупреждения пострадиаци-

онного гипотиреоза терапия I^{131} не приводила к ухудшению течения ЭОП даже без стероидной профилактики [15]. Прием пероральных ГКС эффективен и безопасен для предупреждения развития и прогрессирования ЭОП после терапии I^{131} [11]. Своевременное назначение левотироксина натрия после лечения I^{131} с целью профилактики пострадиационного гипотиреоза снижает риск развития/прогрессирования ЭОП почти в 2 раза [15, 16]. Хотя I^{131} и может быть фактором риска ЭОП, в перспективе радиоабляция ЩЖ приводит к ремиссии БГ и таким образом оказывает положительное влияние на течение ЭОП.

Хирургическое лечение БГ является эффективным, хотя и реже используемым методом. Выбор между тиреоидэктомией и терапией I^{131} зависит от таких факторов, как размер зоба, наличие подозрительных узловых образований и предпочтение пациента. Объем оперативного вмешательства до сих пор остается предметом обсуждения. Метаанализ 35 исследований показал, что субтотальная резекция ЩЖ (объем остаточной ткани — 3–4 г) ассоциируется с более низкой частотой развития гипотиреоза и высоким риском рецидива по сравнению с предельно-субтотальной резекцией и тиреоидэктомией [14]. Таким образом, последние являются предпочтительными при БГ.

Тиреоидэктомия должна проводиться квалифицированным хирургом, чтобы минимизировать риск послеоперационных осложнений. При небольшом зобе возможно использование минимально инвазивной технологии с видеоподдержкой. L. Tallstedt и соавт. показали, что частота развития или прогрессирования ЭОП после тиреоидэктомии или тиреостатического лечения не имеет статистически значимых различий и ниже, чем среди пациентов после терапии I^{131} [16]. Проспективное исследование 48 пациентов с БГ, подвергших-

ся тиреоидэктомии, выявило улучшение течения ЭОП после операции в 90% случаев [19].

Тиреоидэктомия и I^{131} могут использоваться совместно для достижения полной абляции ЩЖ. После предельно-субтотальной резекции ЩЖ или тиреоидэктомии остаток ткани ЩЖ разрушается I^{131} , как и при раке ЩЖ. Но сами по себе они не сопровождаются полной абляцией ткани ЩЖ, даже при достижении гипотиреоза. Считается, что полная абляция ЩЖ способна оказывать положительное действие на течение ЭОП, поскольку происходит элиминация антител, направленных к ткани ЩЖ. Однако длительное наблюдение показало, что исходы ЭОП не различаются у пациентов после тиреоидэктомии или тотальной абляции ЩЖ, но эффективность лечения ЭОП и скорость улучшения состояния глаз выше после тотальной абляции [12].

Учитывая патогенез ЭОП и БГ, радикальное лечение должно приводить к элиминации аутореактивных Т-лимфоцитов и аутоантител, что может оказывать положительное действие на течение ЭОП. С другой стороны, после запуска аутоиммунного процесса в орбите и манифестации ЭОП его течение может быть независимым от ЩЖ, и в этом случае абляция ЩЖ не приведет к улучшению течения ЭОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования, методика определения антител к рецепторам тиреотропного гормона (рТТГ) 3-го поколения с использованием стимулирующих человеческих моноклональных антител M22 имеет большую чувствительность в диагностике болезни Грейвса и эндокринной офтальмопатии (ЭОП), чем методика 2-го поколения. Уровни антител к рТТГ положительно коррелировали со степенью активности и тяжести ЭОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петунина Н. А., Трухина Л. В., Мартиросян Н. С. Эндокринная офтальмопатия: современный взгляд // Пробл. эндокринологии. 2012. № 6. С. 24–32.
2. Свириденко Н. Ю., Лихванцева В. Г., Беловалова И. М., Шеремета М. С. и др. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса // Пробл. эндокринологии. 2011. № 2. С. 23–26.
3. Фадеев В. В. Современные методы определения антител к рецептору ТТГ в диагностике и лечении болезни Грейвса // Клини. и эксперим. тиреоидология. 2013. Т. 9. № 1. С. 9–17.
4. Чепурина А. А. Мультиспиральная компьютерно-томографическая семиотика эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 25 с.
5. Acharya S. H., Avenell A., Philip S., Burr J. et al. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2008. Vol. 69. N 6. P. 943–950.
6. Bahn R. S. Graves' ophthalmopathy // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. N 8. P. 726–738.
7. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A., Eckstein A. et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO // Eur. J. Endocrinol. 2008. Vol. 158. N 3. P. 273–285.
8. Brown R. S. Diagnosis and treatment of graves' disease in children and adolescents: challenges & controversies // Thyroid International. 2014. N 4. P. 3–11.
9. Jang S. Y., Shin D. Y., Lee E. J., Choi Y. J. et al. Correlation between TSH Receptor antibody assays and clinical manifestations of Graves' orbitopathy // Yonsei Med. J. 2013. Vol. 54. N 4. P. 1033–1039.
10. Kamijo K., Ishikawa K., Tanaka M. Clinical evaluation of 3rd generation assay for thyrotropin receptor antibodies: the M22-biotin-based ELISA initiated by Smith // Endocr. J. 2005. Vol. 52. N 5. P. 525–529.
11. Lai A., Sassi L., Compri E., Marino F. et al. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or

absent Grave's orbitopathy: a retrospective cohort study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N 3. P. 1333–1337.

12. Leo M., Marcocci C., Pinchera A., Nardi M. et al. Outcome of Grave's orbitopathy after total thyroid ablation and glucocorticoid treatment: follow-up of a randomized clinical trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N 1. P. E44–48.
13. Liu C., Hermesen D., Domberg J., Graeber C. et al. Comparison of M22-based ELISA and human-TSH-receptor-based luminescence assay for the measurement of thyrotropin receptor antibodies in patients with thyroid diseases // Horm. Metab. Res. 2008. Vol. 40. N 7. P. 479–483.
14. Palit T. K., Miller C. C. 3rd, Miltenburg D. M. The efficacy of thyroidectomy for Grave's disease. A meta-analysis // J. Surg. Res. 2000. Vol. 90. N 2. P. 161–165.
15. Perros P., Kendall-Taylor P., Neoh C., Frewin S. et al. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active graves' ophthalmopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N 9. P. 5321–5323.
16. Tallstedt L., Lundell G., Tørring O., Wallin G. et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. N 26. P. 1733–1738.
17. Tanda M. L., Piantanida E., Liparulo L., Veronesi G. et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N 4. P. 1443–1449.
18. Träisk F., Tallstedt L., Abraham-Nordling M., Andersson T. et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N 10. P. 3700–3707.
19. Weber K. J., Solorzano C. C., Lee J. K., Gaffud M. J. et al. Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease // Am. J. Surg. 2006. Vol. 191. N 3. P. 400–405.
20. Wiersinga W., Kahaly G. Graves orbitopathy: a multidisciplinary approach: questions and answers 2nd, rev. ed. Basel: Karger, 2010. **D**

Библиографическая ссылка:

Петунина Н. А., Мартиросян Н. С., Трухина Л. В., Саакян С. В. и др. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и лечении эндокринной офтальмопатии и болезни Грейвса // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2015. № 14 (115). С. 55–58.

Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин

С. Ю. Калинин^{1, 2}, И. А. Тюзиков², Ю. А. Тишова^{1, 2}, Л. О. Ворслов¹

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва

² Клиника профессора Калининко, г. Москва

Цель обзора: анализ физиологических эффектов тестостерона у женщин.

Основные положения. Традиционные представления о том, что физиологическая роль тестостерона у женщин ограничивается регулированием сексуальности и либидо, следует признать устаревшими, так как они не соответствуют результатам новейших клинико-экспериментальных исследований, доказавших наличие у тестостерона целого спектра физиологических эффектов, необходимых для нормального функционирования женского организма (влияние на настроение, психоэмоциональный статус, мнестико-когнитивные функции, строение тела и на репродуктивную систему, тесное взаимодействие с другими половыми гормонами при физиологическом старении женщины (менопауза) и другие). Именно эти аспекты рассмотрены в данной статье.

Заключение. На основе анализа имеющихся доказательных научных данных и рекомендаций ведущих научных сообществ сделан вывод, что тестостерон у женщин является активным стероидным гормоном, изучение проблемы дефицита которого будет способствовать поддержанию и улучшению качества жизни женщин.

Ключевые слова: тестостерон, дефицит тестостерона, женщины, физиология, эндокринология, физиологические эффекты.

Testosterone Functions in Women. General and Age-Specific Endocrine Functions of Testosterone in Women

S. Yu. Kalinchenko^{1, 2}, I. A. Tyuzikov², Yu. A. Tishova^{1, 2}, L. O. Vorslov¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Prof. Kalinchenko's Clinic, Moscow

Objective of the Review: To analyze the physiological functions of testosterone in women.

Key Points: Traditionally, in terms of physiology, testosterone has been regarded only as a substance that regulates sexuality and libido. However, the latest clinical and experimental studies do not support this opinion; thus, it should be considered obsolete. These studies have proven that testosterone in women provides a wide range of physiological effects required for normal physical functioning, including mood, psychological and emotional well-being, memory and cognitive functions, body morphology, reproductive system, close interaction with other sexual hormones during physiological aging [menopause], and some others. All these issues are covered in this paper.

Conclusion: An analysis of evidence-based research data and recommendations from the leading scientific communities led to the following conclusion: In women, testosterone is an active steroid hormone, and an evaluation of conditions associated with its deficiency will help maintain and improve women's quality of life.

Keywords: testosterone, testosterone deficiency, physiology, endocrinology, physiological effects.

В настоящее время в научной литературе и клинической практике неуклонно растет интерес к такой проблеме, как дефицит тестостерона у женщин. Согласно имеющимся публикациям, лечение тестостероном сегодня все чаще рассматривается не только как патогенетическая терапия для мужчин с его дефицитом (гипогонадизмом), но и как физиологически необходимая и патогенетически целесообразная гормональная фармакотерапевтическая опция для женщин в разные периоды жизни, особенно в пре- и постменопаузе [23, 41, 48, 57]. Тем не менее следует признать, что проблема дефицита тестостерона у женщин, к сожалению, пока очень далека от своего окончательного разрешения и формирования общего научного консенсуса. Это можно объяснить целым рядом причин.

Во-первых, до настоящего времени не существует четкого и принятого большинством научно-профессиональных сообществ определения термина «андрогенный дефицит (дефицит тестостерона) у женщин», несмотря на то что об этой проблеме женского здоровья стали писать еще 10–15 лет назад [9, 14].

Во-вторых, проблема изучения данного аспекта гендерной эндокринологии связана с методологическими сложностями точного определения более низких, чем у мужчин, уровней тестостерона, характерных для женщин. Известно, что даже у мужчин точное определение уровня общего тестостерона в крови на основе наиболее распространенных в клинической практике методов радиоиммунного анализа зачастую становится сложнейшей лабораторной задачей, так как эти методы характеризуются высокими уровнями погрешности при

Ворслов Леонид Олегович — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: levors@mail.ru

Калининко Светлана Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО РУДН; научный руководитель ООО «Клиника профессора Калининко». 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: kalinchenko@list.ru

Тишова Юлия Александровна — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО РУДН; заведующая отделением эндокринологии ООО «Клиника профессора Калининко». 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Тюзиков Игорь Адамович — к. м. н., профессор РАЕ, консультант ООО «Клиника профессора Калининко». 127015, г. Москва, Бутырская ул., д. 4, стр. 2. E-mail: phoenix-67@list.ru

определении концентрации стероидных гормонов. В нижних терцилях диапазона концентраций общего тестостерона, свойственного женщинам, погрешность особенно велика. Более того, плазменный уровень тестостерона как у мужчин, так и у женщин может не соответствовать его истинной концентрации в клетках органов-мишеней с учетом возможности связывания половых стероидов с белками-переносчиками плазмы крови (необратимо, например с ГСПС, или обратимо — с альбуминами плазмы) и наличия механизмов внутриклеточного синтеза из надпочечниковых и яичниковых прогормонов.

Трудность точного определения уровней фракций тестостерона у женщин в рутинной практике в настоящее время не позволяет объективно оценить взаимосвязь между концентрацией тестостерона и возможными клиническими проявлениями его дефицита в разные периоды жизни женщины. Однако, согласно мнению мировых экспертов, решение методологических проблем корректного измерения концентрации тестостерона у женщин (как и у мужчин) может быть связано с более широким внедрением в клиническую практику самого точного метода определения уровней стероидных гормонов в крови — хромато-масс-спектрометрии [32, 56].

В целом следует отметить, что проблема дефицита тестостерона у женщин по-прежнему остается источником мифов и недопонимания, причиной которых являются, в частности, неправильные представления о физиологической роли тестостерона в жизни женщины. При этом отношение к проблеме в разных странах мира также крайне противоречивое. Например, в Великобритании и Австралии лицензированы препараты натурального тестостерона для женщин старше 60 лет [41]. С другой стороны, с 2013 г. в США нет лицензированных для женщин препаратов натурального тестостерона, а все препараты тестостерона включены в классификацию лекарственных средств как «класс X — тератогены», что вызывает недоумение и разочарование у многих экспертов [23].

В данном литературном обзоре предпринята попытка взглянуть на физиологическую роль тестостерона в организме женщины в разные периоды ее жизни с точки зрения, возможно, весьма отличающейся от общепринятых представлений и потому кажущейся парадоксальной или неправильной. Однако накопленные за последние годы доказательные научные данные позволяют говорить о том, что тестостерон является половым гормоном, значение которого для женщин явно недооценено, а полноценной и всесторонней объективной оценке мешают существующие мифы и недопонимание.

ОБЩАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ТЕСТОСТЕРОНА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С ДРУГИМИ ПОЛОВЫМИ СТЕРОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ В ЖЕНСКОМ ОРГАНИЗМЕ

Синтез и метаболизм андрогенов у женщин тесно связаны с яичниками, надпочечниками и периферическими тканями, которые принимают активное участие в их биотрансформации. Андрогены у женщин, как и у мужчин, представлены дегидроэпиандростерон-сульфатом, дегидроэпиандростероном, андростендионом, тестостероном и 5 α -дегидротестостероном (5 α -ДГТ), однако, в отличие от мужчин, концентрация первых трех гормонов у женщин выше, чем двух последних. Секретция андрогенов в надпочечниках у женщин регулируется адренокортикотропным, а в яичниках — лютеинизирующим гормоном (ЛГ), а также некоторыми другими интрагландулярными, аутопаракринными механизмами [13].

У женщин около 25% андрогенов образуется в яичниках, 25% — в надпочечниках, остальные синтезируются в периферических тканях из одних и тех же исходных гормональных субстратов: дегидроэпиандростендиона и дегидроэпиандростендион-сульфата, — которые являются универсальными прогормонами, синтезирующимися в надпочечниках, причем в количествах, превышающих уровень секреции кортизола, а содержание дегидроэпиандростендиона в крови уступает только уровню холестерина [33, 46].

Циркулирующий в крови тестостерон у женщин функционирует как прогормон, способный к конверсии в 5 α -ДГТ или 17 β -эстрадиол в тканях-мишенях. Кроме того, тестостерон может синтезироваться в тканях-мишенях «по требованию». Тестостерон у женщин способен оказывать как прямое действие на органы-мишени, в которых экспрессируются рецепторы к тестостерону (в частности, он необходим для синтеза мозговых нейростероидов, обеспечивающих либидо и болевую перцепцию, а также активно участвует в метаболизме жировой и, в большей степени, мышечной ткани, в том числе детрузора и сфинктеров мочевого пузыря), так и опосредованное влияние через трансформацию в 5 α -ДГТ, регулирующий метаболизм волосяных фолликулов, рост волос и синтез кожного сала.

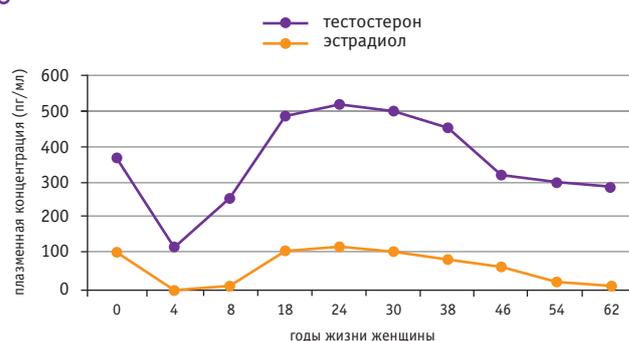
Синергические взаимодействия тестостерона с эстрогенами крайне необходимы для обеспечения полноценных физиологических эффектов в ЦНС, костной ткани, ткани молочной железы, яичников и т. д. [21]. Поэтому любые нарушения синтеза или метаболизма тестостерона могут иметь негативные последствия как для многих составляющих женского здоровья (репродуктивной, мочеполовой, костно-мышечной системы, сексуальной сферы, ЦНС), так и для качества жизни женщины в целом [2–4, 8, 21, 42, 51].

Таким образом, тестостерон играет важную роль в физиологии женщины в течение всей ее жизни. Уровень плазменного тестостерона у женщин превышает в десятки раз уровень плазменного эстрадиола, что позволяет говорить о том, что тестостерон — один из наиболее активных половых стероидных гормонов у женщин (рис. 1) [23].

Несмотря на то что эстрогены традиционно рассматриваются как основные компоненты МГТ у женщин, еще в 1937 г. было показано положительное действие тестостерона на некоторые симптомы женской менопаузы [45].

Никто сегодня не будет оспаривать известный факт, что и у мужчин, и у женщин имеются рецепторы ко всем половым стероидным гормонам: к эстрогенам (эстрогеновые рецепторы), к тестостерону (андрогеновые рецепторы) и к прогестерону. Отсюда следует вывод, что для обеспечения нормальных физиологических функций женскому организ-

Рис. 1. Возрастная динамика уровней тестостерона и эстрадиола у женщин в течение жизни [23]



му в любом возрасте нужны эффекты всех трех половых стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, андрогенов). Об этом свидетельствуют результаты современных исследований, показавших большое значение всех трех половых гормонов в регуляции различных физиологических процессов в клетке (в регуляции транскрипции и внутриклеточной передачи сигнала, связывании цинка, кальция и ДНК, в обеспечении нормальной функции митохондрий клеток, направленной не только на синтез энергии, но и на инактивацию свободных радикалов кислорода).

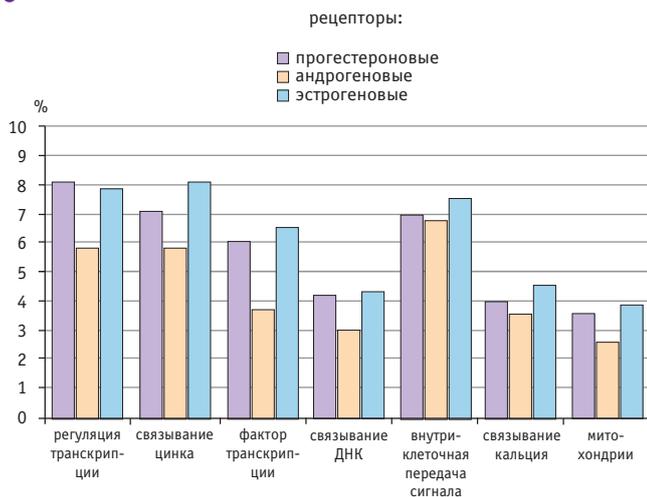
В этих процессах участвуют и эстрогены (активация эстрогеновых рецепторов приводит к модулированию экспрессии около 600 генов), и прогестерон (активация прогестероновых рецепторов вызывает модулирование около 1800 генов), и тестостерон (активация андрогеновых рецепторов ведет к изменениям экспрессии около 250 генов) [7] (рис. 2).

ОБЩИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ТЕСТОСТЕРОНА В ЖЕНСКОМ ОРГАНИЗМЕ

Научные данные последнего времени свидетельствуют о том, что роль тестостерона у женщин не ограничивается регуля-

цией сексуальной функции и либидо — это лишь небольшая часть физиологических эффектов тестостерона у женщин, отражающая общепринятое (и, с нашей точки зрения, весьма узкое) понимание физиологической роли тестостерона в женском организме, которое зафиксировано в том числе и в рекомендациях Международного общества по менопаузе [14, 18, 20, 31, 41, 57]. Следует напомнить, что андрогеновые рецепторы у женщин находятся в клетках подавляющего большинства тканей, включая молочные железы, сердце, кровеносные сосуды, ЖКТ, легкие, головной и спинной мозг, периферические нервы, мочевой пузырь, уретру, матку, яичники, влагалище, кожу, костную ткань, костный мозг, синовиальные оболочки, мышечную и жировую ткани [8, 10, 39, 40, 54]. Поэтому дефицит тестостерона у женщин может проявляться не только сексуальными нарушениями (снижением либидо, нарушением сексуальной удовлетворенности и оргазма), но и другими патологическими симптомами, включая дисфорическое настроение (тревогу, раздражительность, депрессию), плохое самочувствие, физическую усталость, потерю костной и мышечной массы (остеопороз и саркопению), ожирение, изменения познавательной и когнитивной функций (болезнь Альцгеймера), нарушения памяти, хроническую боль, нарушения мочеиспускания, в том числе недержание мочи, репродуктивные нарушения и т. д., которые в обобщенном виде представлены на рисунке 3 [5, 6, 8, 17, 19, 20, 22, 24, 29, 35, 37, 40, 42, 47, 48, 52, 57].

Рис. 2. Процент генов основных функциональных категорий при активации различных стероидных рецепторов [7]

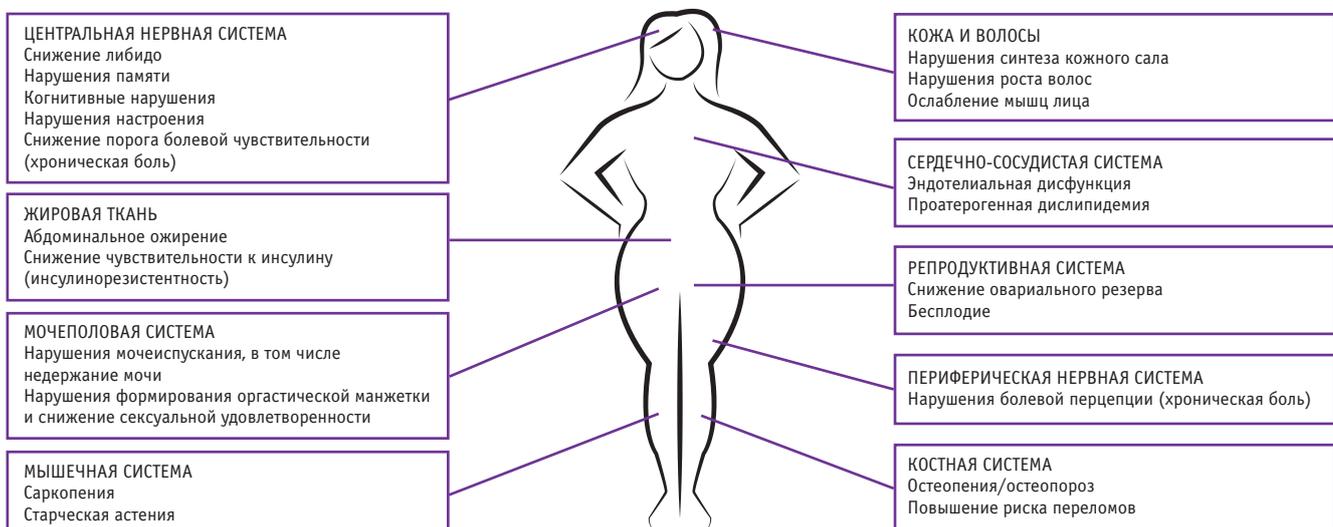


ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА У ЖЕНЩИН В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

Тестостерон, наряду с эстрогенами и прогестероном, является активным участником регуляции менструального цикла и овуляции у женщин в репродуктивном возрасте. Об этом свидетельствует относительное повышение его плазменной концентрации в период овуляции по сравнению с другими фазами менструального цикла, что схематично изображено на рисунке 4 [12, 13, 55].

Для объяснения этого эндокринологического феномена можно обратиться к работам N. Gleicher и соавт. (2008–2014), выдвинувших новую концепцию патогенеза репродуктивных нарушений у женщин [25–27]. Согласно их теории «старения среды внутри яичников», снижение фертильности у женщин может быть обусловлено не только «старением яйцеклетки», но и нарушениями гормонального гомео-

Рис. 3. Возможные последствия дефицита тестостерона у женщин (по данным [5, 6, 8, 17, 19, 20, 22, 24, 29, 35, 37, 40, 42, 47, 48, 52, 57])



стаза внутри самих яичников [25–27]. Авторы установили, что в ранней фолликулярной фазе менструального цикла существует механизм возможного взаимодействия между андрогенами и фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) [25–27]. Очевидно, описанный ранее подъем плазменного уровня тестостерона у женщин в перiovуляторном периоде может быть отражением этой связи.

В одном из последних исследований на самках лабораторных мышей с искусственно созданной моделью мутаций андрогеновых рецепторов (нокаутированные по андрогеновым рецепторам самки) было показано статистически значимое снижение их фертильности вследствие недостаточной нейроэндокринной отрицательной обратной связи с гипофизом, что сопровождалось уменьшением концентрации ЛГ в крови до уровня, соответствовавшего таковому после овариэктомии, на основании чего был сделан вывод, что дефицит тестостерона может приводить к нарушениям созревания яйцеклеток [16].

При условии идентичности клинических характеристик и параметров стимуляции яичников в циклах ЭКО частота наступления беременности (16,18% против 40,15%, $p < 0,0001$) и имплантации эмбрионов (10,07% против 22,41%, $p = 0,002$) при значениях тестостерона крови $\leq 1,115$ нмоль/л оказалась статистически значимо ниже, чем при значениях $> 1,115$ нмоль/л. Авторы исследования полагают, что базальный уровень общего тестостерона крови у женщин $\leq 1,115$ нмоль/л может служить показателем более низкой частоты имплантации после ЭКО у женщин со сниженным фолликулярным резервом [36].

Эти положения стали теоретической основой для разработки и внедрения в практику нового направления репродуктивной медицины — андрогенного прайминга у женщин 37–42 лет со сниженным овариальным резервом, не отвечающих на стандартную стимуляцию ооцитогенеза хорионическим гонадотропином в циклах подготовки к ЭКО [25–27]. В таких случаях тестостерон используется как основа для производства эстрогенов, которые важны для нормального созревания фолликулов и подготовки эндометрия к имплантации эмбриона, ведь если тестостерона становится меньше, то снижается и количество эстрогенов.

Поэтому гипоандрогенное состояние у женщины замедляет процесс созревания яйцеклеток и снижает их качество: не только зрелость — увеличивается и количество дефектов

в ядрах ооцитов. Если женщина в такой ситуации вступает в программу ЭКО, есть риск, что будет получено меньше необходимых 4–5 яйцеклеток, а также что они будут незрелыми. При этом у многих из них выявляются более низкий уровень общего тестостерона и более высокий уровень ГСПС, чем у пациенток 37–42 лет с удовлетворительным ответом на стандартную стимуляцию или у женщин более молодого возраста [38].

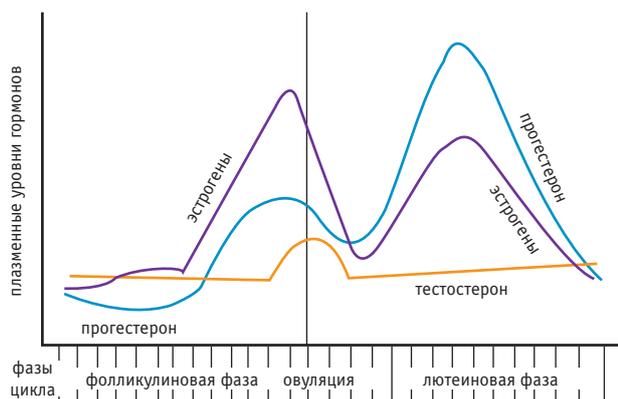
С учетом современной тенденции репродуктологии — резкого увеличения возраста женщин, впервые решающих зачать ребенка после 35 лет, — проблема получения достаточного количества зрелых яйцеклеток у этой категории пациенток становится все более и более актуальной. Андрогенный прайминг может стать одной из эффективных методик улучшения репродуктивных показателей у женщин, у которых в предшествующих программах ЭКО после стимуляции высокими дозами гонадотропинов удавалось получить 3 или менее качественных яйцеклетки.

Наиболее часто методика андрогенного прайминга применяется при сниженном овариальном резерве у женщин в возрасте 35–37,5 года и старше с уровнями антимюллера гормона $< 1,1$ нг/мл, ФСГ > 15 мЕд/л и неудовлетворительными результатами традиционной стимуляции, подтвержденными данными УЗИ яичников экспертного класса [25].

В настоящее время существует достаточная доказательная база на уровне систематических обзоров и метаанализов для утверждения, что низкий уровень тестостерона может снижать репродуктивные способности женщин, особенно в поздней фазе репродуктивного периода [11, 28, 49]. Как ни парадоксально, но, по мнению ведущих мировых специалистов в области андрогенного прайминга, именно тестостерон может играть критическую роль в регуляции женской репродукции [25, 26, 44].

Известно, что тестостерон у женщин стимулирует овуляцию, увеличивает плодовитость и в прошлом его безопасно использовали даже для лечения тошноты на ранних сроках беременности без каких-либо побочных эффектов как у плода, так и у матери [23, 53]. Кроме того, сегодня не существует доказательств какого-либо отрицательного воздействия на плод физиологических доз тестостерона [23]. Исследования на животных показали, что вирилизация плода женского пола требует чрезвычайно высоких доз тестостерона (в 30 раз выше нормального уровня тестостерона у матери или в 50–500 раз больше дозы тестостерона для человека), которые при этом должны вводиться в течение длительного времени [30]. При физиологической беременности у женщины уровень эндогенного тестостерона повышается примерно в 2,5–4 раза, но при этом плацента является буфером для избыточной диффузии гормонов и мощным источником ароматазы, метаболизирующей материнский тестостерон [50].

Рис. 4. Схема взаимодействия половых стероидных гормонов в регуляции менструального цикла и овуляции у женщин репродуктивного возраста (по данным [12, 13, 55])



ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА У ЖЕНЩИН В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

До сих пор существует твердая убежденность, что у женщин в перименопаузе на фоне возрастного дефицита эстрогенов закономерно развивается гиперандрогения, с которой связаны многие негативные явления. На самом деле все происходит наоборот. Известно, что уровень прогестерона снижается у многих женщин уже в 35 лет, когда клинического дефицита эстрогенов еще может не быть. Прогестерон — основной прогормон для синтеза как эстрогенов, так и тестостерона, поэтому с возрастом у женщин происходит значительное снижение уровня не только эстрогенов, но и андрогенов [6, 19, 43].

Концентрации общего и свободного тестостерона, как и надпочечниковых андрогенов (андростендиона и дегидроэпиандростерона), уже в 40–45 лет составляют в среднем 50%, в 60 лет — около 30%, в 70 лет — 10% от таковых у 20-летних женщин, что отражено во многих клинических рекомендациях по менопаузе, в частности Международного общества по изучению менопаузы [20, 48]. Таким образом, можно ожидать, что у многих женщин еще в период менопаузального перехода, когда уровень эстрогенов остается нормальным и отсутствуют яркие клинические признаки эстрогеновой недостаточности, может иметь место дефицит тестостерона с описанными ранее его клиническими проявлениями, которые продолжают прогрессировать на фоне проявления и такого же прогрессирования клинических симптомов эстрогенной недостаточности [5, 6, 8, 17, 20, 22, 24, 29, 35, 37, 40, 42, 47, 48, 57].

Развитию дефицита тестостерона в период перименопаузы и далее в постменопаузе могут способствовать известные патофизиологические изменения в организме женщины, связанные с возрастным уменьшением плотности андрогеновых рецепторов в тканях-мишенях на фоне одновременного увеличения синтеза ГСПС — белка-ловушки для половых стероидов, — что приводит к уменьшению фракции свободного (биодоступного) тестостерона. Оба эти процесса могут стать причиной снижения андрогеночувствительности тканей различных систем и органов, в частности влагалища [10]. Становится понятным, что улучшение сексуальной функции постменопаузальных женщин, возможно, связано с нормализацией андрогенового статуса, о чем свидетельствуют данные доступных метаанализов [47].

Однако в постменопаузе происходят и иные неблагоприятные метаболические события, которые в гораздо большей степени определяют прогнозы и риски для здоровья женщин в условиях возрастного дефицита половых гормонов. Речь идет о менопаузальном ожирении и высоком риске развития в связи с ним инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа у женщин именно в это период жизни, что связано с дефицитом не только эстрогенов, но и тестостерона и дополнительно — с дефицитом/недостаточностью витамина D [34].

Важная роль тестостерона в обеспечении нормального углеводного обмена у женщин с менопаузальным ожирением

подтверждается новыми данными, согласно которым достоверные связи между степенью выраженности ожирения и плазменным уровнем половых стероидных гормонов у женщин выявляются в большей степени в отношении тестостерона и витамина D, а не эстрогенов [15].

Мы полагаем, что в постменопаузе у женщин к моменту возникновения клинических проявлений дефицита эстрогенов уже может длительно существовать формирующийся раньше дефицит тестостерона, который в большинстве случаев остается недиагностированным и некорректированным, что негативно сказывается на качестве жизни [1, 2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Литературный обзор продемонстрировал важную физиологическую роль тестостерона не только для сексуальной жизни женщины. Доступные доказательные исследования подтверждают наличие других важных метаболических эффектов тестостерона в разные периоды ее жизни, включая репродуктивный возраст и постменопаузу. Безусловно, тема дефицита тестостерона у женщин в современной науке и клинической практике остается одной из крайне неоднозначных и противоречивых, в отличие, например, от темы возрастного дефицита эстрогенов, традиционно описываемых как ключевые женские половые гормоны.

Физиология эстрогенов достаточно хорошо изучена современной наукой, достижения которой сегодня активно и успешно применяются в клинической практике в виде эстрогенозаместительной терапии, но мы не должны при этом игнорировать роль тестостерона в женском организме, который ей зачем-то все же дан природой. Если в организме женщины синтезируется тестостерон, значит это нужно, и, закрывая глаза на проблему его дефицита у женщин, мы пытаемся тем самым отменить законы природы, что сделать никому не удастся.

Выход один — не нужно отрицать проблему дефицита тестостерона у женщин, предварительно не изучив ее полноценно и всесторонне, чтобы прийти, наконец, к ее общему и логическому пониманию. Без этого целей профилактической медицины XXI века по увеличению продолжительности качественной жизни женщин, скорее всего, нам не достичь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинченко С. Ю., Апетов С. С. Индивидуализация выбора заместительной гормональной терапии с учетом разных типов климактерических расстройств (с преимущественным дефицитом эстрогенов и андрогенов, по смешанному типу) // *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 6. С. 80–84.
2. Калинченко С. Ю., Апетов С. С. Применение андрогенов у женщин в климактерическом периоде // *Лечащий врач*. 2009. № 3. С. 28–30.
3. Калинченко С. Ю., Апетов С. С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? // *Лечащий врач*. 2010. № 8. С. 78–83.
4. Калинченко С. Ю., Апетов С. С., Греков Е. А., Тишова Ю. А. Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе // *Лечащий врач*. 2012. № 3. С. 20–24.
5. Калинченко С. Ю., Тюзиков И. А., Греков Е. А., Апетов С. С. и др. Андрогены и СНМП: мужская гендерность или нерешенная проблема обоих полов? // *Эксперим. и клин. урология*. 2013. № 4. С. 40–48.
6. Радзинский В. Е., Калинченко С. Ю., Апетов С. С. Терапия андрогенами в гинекологической практике // *Вестн. РУДН*. 2010. № 6. С. 196–204.
7. Торшин И. Ю., Громова О. А., Сухих Г. Т., Галицкая С. А. и др. Молекулярные механизмы дидрогестерона (Дюфастон®). Полногеномное исследование транскрипционных эффек-

тов рецепторов прогестерона, андрогенов и эстрогенов // *Consilium Medicum*. Гинекология. 2009. Т. 11. № 5. С. 9–16.

8. Тюзиков И. А., Калинченко С. Ю., Апетов С. С. Дефицит андрогенов у женщин к урогинекологической практике: патофизиологические механизмы, клинические «маски» и фармакотерапия трансдермальными формами тестостерона // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2014. № 1. С. 33–43.
9. Bachmann G., Bancroft J., Braunstein G. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment // *Fertil. Steril*. 2002. Vol. 77. N 4. P. 660–665.
10. Berman J., Almeida F., Jolin J. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status // *Fertil. Steril*. 2003. Vol. 79. N 4. P. 925–931.
11. Bosdou J. K., Venetis C. A., Kolibianakis E. M., Toulis K. A. et al. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. 2012. Vol. 18. N 2. P. 127–145.
12. Buia H. N., Slussb P. M., Blinckoc S., Knold D. L. et al. Dynamics of serum testosterone during the menstrual cycle evaluated by daily measurements with an ID-LC-MS/MS method and a 2nd generation automated immunoassay // *Steroids*. 2013. Vol. 78. N 1. P. 96–101.
13. Burger H. G. Androgen production in women // *Fertil. Steril*. 2002. Vol. 77. N 4. P. 3–5.

14. Burger H. G., Papalia M. A clinical update on female androgen insufficiency — testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire // *Sexual Health*. 2006. Vol. 3. N 2. P. 73–78.
15. Chang E. M., Kim Y. S., Won H. J., Yoon T. K. et al. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. N 7. P. 2526–2532.
16. Cheng X. B., Jimenez M., Desai R., Middleton L. J. et al. Characterizing the neuroendocrine and ovarian defects of androgen receptor-knockout female mice // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 305. N 6. P. 717–726.
17. Davey D. A. Androgens in women before and after the menopause and post bilateral oophorectomy: clinical effects and indications for testosterone therapy // *Womens Health*. 2012. Vol. 8. N 4. P. 437–446.
18. Davis S. R., Moreau M., Kroll R., Bouchard C. et al. APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. N 19. P. 2005–2017.
19. Davis S. R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women—the clinical significance // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Sep 7. PII: S2213-8587(15)00284-3. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00284-3 [Epub. ahead of print].
20. De Villiers T. J., de Gass M. L. S., Haines C. J., Hall J. E. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy // *Climacteric*. 2013. Vol. 16. N 2. P. 203–204.
21. Dimitrakakis C., Zhou J., Bondy C. A. Androgens and mammary growth and neoplasia // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. Suppl. 4. P. S26–33.
22. Fernández-Carvajal J., Luz-Araujo H., Guerra-Velázquez M., Reyna-Villasmil E. et al. Lipid profile modifications in post-menopausal women treated with testosterone gel // *Endocrinol. Nutr.* 2012. Vol. 59. N 1. P. 44–49.
23. Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions // *Maturitas*. 2013. Vol. 74. N 3. P. 230–234.
24. Glaser R., York A. E., Dimitrakakis C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS) // *Maturitas*. 2011. Vol. 68. N 4. P. 355–361.
25. Gleicher N., Barad D. H. Androgen priming before ovarian stimulation for IVF // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. N 12. P. 2868–2870.
26. Gleicher N., Barad D. H., Kushnir V. A., Sen A. et al. Poor responders and androgen adjuvant treatment: "Still haven't found what I'm looking for..." // *Reprod. Biomed. Online*. 2014. Vol. 29. N 5. P. 650–652.
27. Gleicher N., Weghofer A., Barad D. H. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011. Vol. 9. N 8. P. 116.
28. González-Comadran M., Durán M., Solà I., Fábregues F. et al. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online*. 2012. Vol. 25. N 5. P. 450–459.
29. Ho M. H., Bhatia N. N., Bhasin S. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 16. N 5. P. 405–409.
30. Hotchkiss A. K., Lambright C. S., Ostby J. S., Parks-Saldutti L. et al. Prenatal testosterone exposure permanently masculinizes anogenital distance, nipple development, and reproductive tract morphology in female Sprague-Dawley rats // *Toxicol. Sci.* 2007. Vol. 96. N 2. P. 335–345.
31. Krapf J. M., Simon J. A. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women // *Maturitas*. 2009. Vol. 63. N 3. P. 213–219.
32. Kushnir M. M., Rockwood A. L., Roberts W. L., Pattison E. G. et al. Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone // *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52. N 1. P. 120–128.
33. Labrie F., Luu-The V., Bélanger A., Lin S. X. et al. Is dehydroepiandrosterone a hormone? // *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 187. N 2. P. 169–196.
34. Le Blanc E. S., Desai M., Perrin N., Wactawski-Wende J. et al. Vitamin D levels and menopause-related symptoms // *Menopause*. 2014. Vol. 21. N 11. P. 1197–1203.
35. Lee S. W., Jeong B. S., Choi J., Kim J. W. Sex differences in interactions between nucleus accumbens and visual cortex by explicit visual erotic stimuli: an fMRI study // *Int. J. Impot. Res.* 2015. Vol. 27. N 5. P. 161–166.
36. Lu Q., Shen H., Li Y., Zhang C. et al. Low testosterone levels in women with diminished ovarian reserve impair embryo implantation rate: a retrospective case-control study // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014. Vol. 31. N 4. P. 485–491.
37. Maclaran K., Panay N. The safety of postmenopausal testosterone therapy // *Womens Health*. 2012. Vol. 8. N 3. P. 263–275.
38. Mskhalaya G., Gusakova D., Kalinchenko S. The effects of oral testosterone undecanoate therapy on controlled ovarian stimulation and IVF outcomes in women with poor ovarian response // *Oral Presentation. ENDO 2015. March 5–8. San-Diego, 2015.*
39. Musicki B., Liu T., Lagoda G. A., Bivalacqua T. J. et al. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures // *J. Sex. Med.* 2009. Vol. 6. Suppl. 3. P. S247–253.
40. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle // *Fertil. Steril.* 2002. Vol. 77. N 4. P. 34–41.
41. Panay N., Hamoda H., Arya R., Savvas M. The 2013 British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy // *Menopause International*. 2013. Vol. 19. N 2. P. 59–68.
42. Pluchino N., Carmignani A., Cubeddu A., Santoro A. et al. Androgen therapy in women: for whom and when? // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 288. N 4. P. 731–737.
43. Prior J. C. Progesterone for symptomatic perimenopause treatment — progesterone politics, physiology and potential for perimenopause // *Facts Views Vis. Obgyn.* 2011. Vol. 3. N 2. P. 109–120.
44. Prizant H., Gleicher N., Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key // *J. Endocrinol.* 2014. Vol. 222. N 3. P. 141–151.
45. Salmon U. J. Effect of testosterone propionate upon gonadotropic hormone excretion and vaginal smears of human female castrate. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine // Society for Experimental Biology and Medicine (New York)*. 1937. N 3. P. 488–491.
46. Sluijmer A. V., Heineman M. J., De Jong F. H., Evers J. L. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. Vol. 80. N 7. P. 2163–2167.
47. Somboonporn W., Bell R. J., Davis S. R. Testosterone for peri- and postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. N 4. CD004509.
48. Sturdee D. W., Pines A.; International Menopause Society Writing Group, Archer D. F., Baber R. J., Barlow D., Birkhäuser M. H. et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric*. 2011. Vol. 14. N 3. P. 302–320.
49. Sunkara S. K., Pundir J., Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis // *Reprod. Biomed. Online*. 2011. Vol. 22. N 6. P. 545–555.
50. Syme M. R., Paxton J. W., Keelan J. A. Drug transfer and metabolism by the human placenta // *Clin. Pharmacokinetics*. 2004. Vol. 43. N 8. P. 487–514.
51. Tan R. S., Teoh S. H. Testosterone use in women: how safe is it? // *Curr. Drug Saf.* 2013. Vol. 8. N 2. P. 120–127.
52. Tarantino U., Piccirilli E., Fantini M., Baldi J. et al. Sarcopenia and fragility fractures: molecular and clinical evidence of the bone-muscle interaction // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2015. Vol. 97. N 5. P. 429–437.
53. Tarttelin M. F. Early prenatal treatment of ewes with testosterone completely masculinises external genitalia of female offspring but has no effects on early body weight changes // *Acta Endocrinol.* 1986. Vol. 113. N 1. P. 153–160.
54. Traish A. M., Kim S. W., Stancovic M., Goldstein I. et al. Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina // *J. Sex. Med.* 2007. Vol. 4. N 3. P. 609–619.
55. Van Anders S. M., Watson N. V. Menstrual cycle irregularities are associated with testosterone levels in healthy premenopausal women // *Am. J. Hum. Biol.* 2006. Vol. 18. N 6. P. 841–844.
56. Vicente F. B., Smith F. A., Sierra R., Wang S. Measurement of serum testosterone using high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006. Vol. 44. N 1. P. 70–75.
57. Wierman M. E., Arlt W., Basson R., Davis S. R. et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. N 10. P. 3489–3510. **D**

Библиографическая ссылка:

Калинченко С. Ю., Тюзиков И. А., Тишова Ю. А., Ворслов Л. О. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015. № 14 (115). С. 59–64.

Лечебно-профилактические возможности контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест: что нового?

М. Б. Хамошина, А. В. Минаева, М. Г. Лебедева, З. М. Сохова, С. М. Семятов

Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цель обзора: обобщить новые данные относительно лечебно-профилактических свойств контрацептивного препарата, содержащего эстрадиола валерат и диеногест.

Основные положения. В статье представлен обзор литературы, посвященной неконтрацептивным эффектам комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест.

Заключение. Суммарные эффекты эстрогена, идентичного эндогенному, и метаболически нейтрального прогестина с выраженными антипролиферативными и умеренными антиандрогенными свойствами в режиме, имитирующем естественную динамику половых стероидных гормонов в течение цикла, расширяют нишу потенциальных потребителей комбинированного орального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, за счет стартующих пользовательниц, нуждающихся в длительном приеме, женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста, пациенток с обильными менструальными кровотечениями, не обусловленными органическими причинами, страдающих дисменореей и менструальной мигренью, а также женщин, которым необходимы такие эффекты препарата, как положительное влияние на сексуальную функцию, состояние слизистой и микробиоты влагалища.

Ключевые слова: гормональная контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, лечебно-профилактические свойства, эстрадиол, эстрадиола валерат, диеногест.

What Are New Therapeutic and Preventive Options for Contraceptive Pill Containing Estradiol Valerate and Dienogest?

M. B. Khamoshina, A. V. Minaeva, M. G. Lebedeva, Z. M. Sokhova, S. M. Semyatov

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Objective of the Review: To summarize new data about the therapeutic and preventive properties of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest.

Key Points: This article includes a review of the literature about the non-contraceptive effects of a combined oral contraceptive pill that contains estradiol valerate and dienogest.

Conclusion: Qlaira, a combined oral contraceptive, contains an estrogen that is identical to the endogenous hormone and a metabolically neutral progestin, which has marked antiproliferative and moderate antiandrogenic properties. This combination imitates the natural change in the levels of sex steroid hormones during the menstrual cycle. The whole range of its effects assists in enlarging the community of potential users. New categories of potential users include women who are going to start using contraceptive pills and need to use them for a long time; women of late reproductive age; women of perimenopausal age; women who experience heavy menstrual bleeding that cannot be explained by anatomic causes; women who suffer from dysmenorrhea or menstrual migraine; and women who would benefit from the product's effects, such as its ability to improve sexual functioning, the vaginal mucous membrane and vaginal microbiota.

Keywords: hormonal contraception, combined oral contraceptives, therapeutic and preventive properties, estradiol, dienogest.

Несмотря на сохраняющиеся в российском обществе гормонофобические настроения и низкую приверженность к контрацепции как таковой [5], в последние годы можно констатировать, что гормональная контрацепция все же состоялась как социальный феномен, найдя свое признание среди женщин — потенциальных ее потребителей. В ходе опроса независимой исследовательской компанией OMI 1147 женщин и 515 мужчин — жителей Москвы, Санкт-Петербурга, Ростова-на-Дону и Казани, состоявшегося в 2015 г., 25% женщин и 15% мужчин обозначили оральные контрацептивы как оптимальный, эффективный и удобный метод предохранения от нежелательной беременности. Выявлено, что 13% респонденток их реально используют (среди состоя-

щих в браке эта цифра вдвое выше — 27%), а каждая шестая женщина ожидает от таблетки положительного влияния на собственное здоровье в виде дополнительных лечебных или косметических эффектов: лечения сопутствующих гинекологических заболеваний (17%), устранения угревой сыпи, улучшения состояния кожи (15%), купирования предменструальных симптомов, повышения либидо (14%) [8].

За более чем полувековое существование КОК накоплен огромный клинический опыт и получены неоспоримые доказательства их лечебно-профилактических возможностей, среди которых прежде всего следует назвать снижение смертности от всех причин. Опубликованные в British Medical Journal результаты 39-летнего сравнительного наблюдения за 46 112 жен-

Лебедева Марина Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: lebedeva1108@rambler.ru

Минаева Анастасия Вадимовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: miniminaeva@mail.ru

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

Сохова Залина Михайловна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: zalyasokh@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: mbax999@mail.ru

щинами показали, что по сравнению с теми, кто никогда не применял оральных контрацептивов, пользовательницы гормональных противозачаточных средств имеют значимо меньший риск смерти от всех причин (ОР = 0,88; 95%-й ДИ: 0,82–0,93). Помимо срока наблюдения 39 лет, следует подчеркнуть число женщино-лет наблюдения, составившее среди не применявших КОК 378 006, а в группе пользовательниц — 819 175, а также тот факт, что даже высокодозированные контрацептивы первых поколений снижают риск общей смерти [29].

КОК предотвращают аборт, предупреждая тем самым ассоциированные с ними риски, в ряду которых материнская смертность, невынашивание и недонашивание беременности, эндометриоз, рождение маловесных детей, приращение плаценты. В настоящее время доказаны такие эффекты гормональных контрацептивов, как профилактика рака эндометрия, яичников и колоректального рака, дисбиоза влагалища, атрофического вагинита и генитоуринарного синдрома, появления функциональных кист яичников и доброкачественных заболеваний молочных желез, а также снижение риска постменопаузального остеопороза и когнитивных нарушений, коррекция нарушений менструального цикла, облегчение симптомов менструальной мигрени (ММ). Современные КОК прочно заняли свое место в ряду лечебных технологий, широко используемых гинекологами при дисменорее, аномальных маточных кровотечениях, предменструальном синдроме, акне и гирсутизме [4, 9].

За время существования гормональных контрацептивов значительно уменьшились дозировки их стероидных компонентов, появились прогестагены с разными свойствами, что в конечном счете и определяет неконтрацептивные эффекты противозачаточных таблеток. Однако существенным прорывом стало появление на фармацевтическом рынке контрацептивов, содержащих эстрадиол — молекулу, идентичную эндогенному эстрогену. Они сразу заняли свою нишу в отечественной практике. В руках клиницистов оказался еще один инструмент, позволяющий реализовать у пользовательниц дополнительные возможности, связанные с эффектами эстрогена, не имеющего этинильного радикала и существенно отличающегося по метаболизму от этинилэстрадиола [21, 32]. На территории РФ зарегистрированы два препарата, содержащие эстрадиол, идентичный эндогенному, — Клайра® и Зоэли®. Они значительно различаются по прогестагенному компоненту и режиму применения: в состав препарата Клайра входят эстрадиола валерат и диеногест в режиме динамического дозирования, зачастую определяемом как «26 + 2», в состав Зоэли — эстрадиола гемигидрат и номегэстрола ацетат в режиме «24 + 4» [1, 2].

Клинически значимой особенностью метаболизма препарата Клайра является тот факт, что при всасывании эстрадиола валерата в ЖКТ и первом прохождении через печень он полностью гидролизуется в эстрадиол и валериановую кислоту с образованием молекул эстрадиола и его метаболитов — эстрона, эстриола и эстрона сульфата [2]. При этом эстрадиол, не имеющий в своей структуре этинильного радикала, действует на синтез белков в печени в сотни раз слабее, чем этинилэстрадиол. Диеногест (равно как и дроспиренон, обе эти молекулы условно относят к прогестагенам 4-го поколения) тоже не имеет этинильного радикала, способного угнетать активность цитохрома P450 в печени. В этом состоит уникальность комбинации эстрадиола валерата с диеногестом. Молекула последнего обладает выраженной антипролиферативной активностью, лишена андрогенного, эстрогенного или глюкокортикоидного действия и метаболически

нейтральна. Это выгодно отличает диеногест от прогестагенов предыдущих поколений [44] и во многом обуславливает суммарные лечебно-профилактические эффекты содержащих его препаратов [3, 38], включая показание к применению препарата Клайра у пациенток с обильными менструальными кровотечениями без органической патологии [2].

ВЛИЯНИЕ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

В последние десятилетия феномен метаболического синдрома у женщин находится в центре внимания исследователей, в том числе в области гормональной контрацепции. Традиционно одним из критериев оценки безопасности КОК, его метаболической нейтральности служит влияние на липидный спектр крови.

Комбинацию эстрадиола валерата с диеногестом отличается более благоприятное влияние на липидный метаболизм в сравнении с КОК, содержащим этинилэстрадиол и левоноргестрел, который обладает остаточной андрогенной активностью [44, 53], за счет повышения уровня антиатерогенной фракции ЛПВП и меньшего, чем у этинилэстрадиола, влияния на уровень триглицеридов. В исследованиях показано отсутствие значимого влияния диеногеста в дозе 2 мг на содержание липидов (холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП), что было спрогнозировано на основании доклинических исследований по его фармакологическому профилю [46, 50].

Известно, что состояние углеводного обмена зависит от уровня половых гормонов, которые оказывают контринсулярное действие. В нормальном менструальном цикле оптимальное состояние углеводного обмена и число рецепторов к инсулину наблюдаются в ранней фолликулярной фазе, тогда как в период овуляции и в лютеиновую фазу эти показатели снижаются. Прогестерон сам по себе обладает свойством блокировать рецепторы к инсулину [17, 20, 45, 52].

КОК, содержащие 30 мкг этинилэстрадиола и более в сочетании с левоноргестрелом, подавляют периферические рецепторы к инсулину и обуславливают субклинические нарушения углеводного обмена. Прогестагены 3-го поколения (дезогестрел и гестаден) более нейтральны, но их сочетание с 30 мкг и даже с 20 мкг этинилэстрадиола создает предпосылки для развития инсулинорезистентности [12, 24, 26]. Прогестины с андрогенным эффектом способствуют ухудшению состояния обмена углеводов за счет увеличения периода полувыведения иммунореактивного инсулина, увеличения его синтеза и снижения чувствительности к инсулину [25].

Однако тип эстрогена тоже имеет значение: сравнительное исследование КОК, содержащих прогестины с антиандрогенным эффектом [27], показало, что прием комбинации эстрадиола валерата с диеногестом в течение трех циклов у здоровых женщин не сопровождается изменением показателей углеводного обмена, в отличие от приема комбинации 30 мкг этинилэстрадиола с хлормадина ацетатом. В этом же исследовании показано, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников применение КОК, содержащего эстрадиола валерат и диеногест, в течение трех циклов не только не ухудшает, но даже улучшает показатели углеводного обмена: наблюдалось снижение средних показателей инсулина при проведении теста толерантности к глюкозе. Это может быть связано как с присутствием эстрадиола, так и с антиандрогенными свойствами диеногеста. Масса тела у женщин за период лечения не изменилась, что подтверждает результаты подобных исследований [15], композиция тела также оставалась прежней независимо от использованного препарата [27].

ВЛИЯНИЕ НА ГОЛОВНУЮ БОЛЬ И ДИСМЕНОРЕЮ

Головная боль — одна из лидирующих причин отказа от гормональной контрацепции. КОК сами по себе могут как послужить причиной появления головных болей, особенно в безгормональном интервале при режиме приема «21 + 7», так и усилить проявления уже имеющегося цефалгического синдрома, в том числе ММ [34, 36, 47]. До 70% женщин, использующих режим «21 + 7», во время перерыва в приеме таблеток испытывают симптомы безгормонального интервала — головные боли, а также тазовые боли, напоминающие предменструальный синдром [31, 51].

Мигрень относится к числу широко распространенных типов цефалгий и встречается у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин, опережая по частоте такие заболевания, как сахарный диабет, остеоартрит и бронхиальная астма. С возрастом распространенность мигрени у женщин повышается: в 20–24 года она составляет 22%, в 25–29 лет — 28%, в 30–34 года — 33%, в 35–39 лет — 37% [13, 48].

Клинически различают два типа мигрени. Мигрени без ауры (простой мигрени) свойственны болевые ощущения средней и тяжелой степени выраженности, усиление их при подъеме по лестнице, беге и при выполнении обычных физических нагрузок, а также сопутствующая тошнота, рвота, фотобоязнь и другая неврологическая симптоматика. Мигрень с аурой (классическая мигрень) встречается реже (у 20% пациенток с мигренью) и характеризуется наличием ауры, длящейся от 5 до 20 минут. Мигрень с аурой является абсолютным противопоказанием для приема всех КОК [7, 30].

Для гинеколога большой интерес представляет ММ — это мигрень без ауры, которая подразделяется на две подгруппы:

- истинная ММ — приступы головной боли возникают исключительно в перименструальные дни (за 2 дня до менструации и/или в первые 3 дня после ее начала);
- мигрень, связанная с менструацией, — в двух из трех менструальных циклов приступы головной боли возникают в перименструальные дни, но могут отмечаться и в другие дни цикла.

Среди страдающих мигренью женщин мигрень, связанная с менструацией, встречается в 35–51%, а истинная ММ — в 7–19% случаев [30, 35].

ММ является результатом специфического ответа ЦНС на колебания уровня эстрогена даже при нормальном менструальном цикле. Уровень простагландинов в эндометрии к концу лютеиновой фазы цикла увеличивается в 3 раза. Поступление значительного количества простагландинов в общий кровоток в этот период может инициировать головные боли. Прием комбинации эстрадиола валерата с диеногестом в режиме динамического дозирования в течение 28 дней обеспечивает стабильный уровень эстрадиола и блокаду диеногестом ароматазы, циклооксигеназы 2 и синтеза простагландина Е2 в строме эндометрия [34, 54].

Это объясняет результаты, полученные в ходе проспективного пилотного исследования с участием 32 женщин старше 35 лет, из которых 18 никогда не принимали КОК, а 14 прервали прием КОК как минимум за 3 месяца до исследования из-за усиления мигрени, но продолжали нуждаться в контрацепции. Исследование показало, что на фоне приема препарата Клайра приступы мигрени, связанной с менструацией, возникали значительно реже и их интенсивность снижалась после 6 месяцев приема, уменьшалось также потребление анальгетиков. Количество приступов ММ снизилось с $2,7 \pm 0,9$ до $2,2 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) к 3-му циклу и до $2,0 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) к 6-му циклу [39]. Наряду с уменьшением частоты

и интенсивности приступов ММ выявлено положительное влияние препарата на симптомы дисменореи: к 3-му циклу приема их интенсивность снизилась у 58,6% женщин, к 6-му циклу терапии 60,7% участниц сообщили о полном прекращении менструальных болей.

ВЛИЯНИЕ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Известно, что при приеме КОК с этинилэстрадиолом артериальное давление (АД) может дозозависимо повышаться на 4–15 мм рт. ст. в связи с увеличением синтеза ангиотензиногена в печени [33, 49]. КОК с этинилэстрадиолом к тому же имеют тенденцию повышать ЧСС. Каждые дополнительные 5 ударов в минуту увеличивают кардиоваскулярный риск на 1%, однако риск, индуцированный КОК с этинилэстрадиолом, минимален, так как они способны увеличить ЧСС лишь на 4 удара в минуту в течение 24 часов. Механизм этого окончательно не ясен, но предполагается, что КОК с эстрадиолом будет оказывать меньшее влияние на АД и ЧСС [10, 14, 23, 49].

В 2014 г. были опубликованы результаты проспективного когортного одноцентрового исследования, в котором участвовали женщины 18–40 лет с нормальным АД, ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$, принимавшие контрацептивы с эстрадиолом в течение 6 циклов [28]. Женщин стратифицировали на две группы в зависимости от используемого препарата: первая группа ($n = 16$) получала комбинацию эстрадиола валерата с диеногестом, вторая группа ($n = 8$) — комбинацию эстрадиола с номегэстрола ацетатом. Исследование показало, что в обеих группах АД и ЧСС до и во время приема КОК оставались стабильными, не было отклонений даже на 4 удара в минуту, отсутствовали значимые изменения в уровнях глюкозы и показателях липидного метаболизма. Однако небольшой размер выборки не позволяет сравнивать действие этих КОК, кроме того, результаты данного исследования не могут быть экстраполированы на женщин с избыточной массой тела и гипертонзией.

Большинство синтетических прогестагенов, которые входят в состав КОК, не обладают антиминокортикоидной активностью. Этим определяются задержка жидкости и некоторое повышение уровня АД на фоне приема ряда контрацептивов. Единственным прогестагеном, который способен противостоять действию этинилэстрадиола, связанному с усилением синтеза ангиотензиногена в печени, и может незначительно снизить АД за счет антиминокортикоидного эффекта, является дроспиренон [11, 16, 40–42]. Комбинация эстрадиола валерата с диеногестом не влияет на АД, поскольку эстрадиол оказывает слабое действие на синтез ангиотензиногена в печени, существенным образом увеличивает выработку оксида азота эндотелием и повышает соотношение простациклина и тромбоксана в эндотелии, что предполагает адекватную вазодилатацию. Диеногест, не обладающий антиэстрогенным эффектом, этому никоим образом не препятствует [2, 43, 44].

ВЛИЯНИЕ НА МИКРОФЛОРУ ВЛАГАЛИЩА

Данные о влиянии КОК с этинилэстрадиолом на микрофлору влагалища противоречивы. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о незначительном повышении частоты вагинального кандидоза, риске развития дисбиотических состояний [6, 19, 22]. В связи с этим представляют интерес данные, полученные в ходе проспективного сравнительного исследования с участием 60 женщин 18–45 лет, имевших одного полового партнера или не имевших сексуальных контактов на момент исследования и не использовавших

КОК в течение 6 месяцев до исследования [18]. Участницы были стратифицированы на две группы: в первой группе (n = 30) женщины принимали комбинацию эстрадиола валерата с диеногестом, во второй (n = 30) — комбинацию эстрадиола с номегэстрола ацетатом. Мазки из влагалища брали до исследования, через 3 цикла и через 6 циклов приема КОК.

Исследовали наличие и число *Lactobacillus*, pH влагалища, наличие *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, а также верифицировали вагинит и бактериальный вагиноз. Показатели сравнивали с исходными уровнями. В группе женщин, принимавших комбинацию эстрадиола валерата с диеногестом, было обнаружено значительное снижение pH влагалища (<4,0 vs >4,0) через 3 месяца приема КОК относительно исходного уровня (p = 0,008), которое продолжалось и после 6 месяцев приема (p = 0,016). На фоне использования комбинации эстрадиола с номегэстрола ацетатом значительных изменений этого параметра выявлено не было. Среди участниц первой группы к 6-му месяцу возросла доля женщин с активным ростом *Lactobacillus* (+++/++++). Во второй группе удельный вес женщин с активным ростом *Lactobacillus* (+++/++++) снизился.

Исследование позволило сделать следующие выводы: во время приема обоих эстрадиолсодержащих КОК в течение 6 циклов не было обнаружено возникновения вагинита/бактериального вагиноза; в группе эстрадиола с номегэстрола ацетатом наблюдалось небольшое снижение колонизации *C. albicans*, что могло быть обусловлено сильным антиэстрогенным эффектом номегэстрола [37] и/или более высоким уровнем pH среды влагалища; в группе женщин, принимавших эстрадиола валерат с диеногестом, были выявлены более активный рост лактофлоры, более значительное снижение лейкоцитов в мазке и значимое снижение pH среды влагалища уже через три цикла приема.

Полученные авторами данные подтверждают доказанную ранее способность комбинации эстрадиола валерата и диеногеста улучшать сексуальную функцию, в том числе за счет

влияния на слизистую влагалища эстриола, образующегося в процессе метаболизма препарата [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Президенту Европейского общества гинекологов (ESG) Дэвиду Серфати принадлежит высказывание, прозвучавшее в его докладе на IX конгрессе ESG в Копенгагене (8–11 сентября 2011 г.) и уже вошедшее в историю контрацепции: «Применение современных контрацептивных средств, особенно гормональных, у женщин, не нуждающихся в контрацепции, становится новой главой в ее истории и новым направлением в гинекологии». Подтверждением этому является и то, что практически все оригинальные контрацептивные препараты, выпущенные на рынок в последние десятилетия, имеют те или иные медицинские показания к применению. В их числе и Клайра, комбинированный оральные контрацептив (КОК), в состав которого входят эстрадиола валерат и диеногест в режиме динамического дозирования, определяемом также как режим «26 + 2».

Суммарные эффекты не содержащих в своей структуре этинильного радикала эстрогена и метаболически нейтрального прогестина, выраженные антипролиферативные свойства последнего и режим, имитирующий естественную динамику половых стероидных гормонов в течение цикла, расширяют нишу его потенциальных потребителей за счет планирующих длительный прием стартующих пользовательниц, женщин перименопаузального возраста, пациенток с обильными менструациями, не обусловленными органическими причинами, страдающих дисменореей и менструальной мигренью, а также женщин, которым необходимы такие эффекты КОК, как положительное влияние на сексуальную функцию, состояние слизистой и микробиоты влагалища.

Для практического врача в современных условиях весьма важным нюансом следует считать и наличие в инструкции к препарату указания на возможность назначения препарата Клайра женщинам до 50 лет [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зоэли: инструкция по применению, противопоказания, состав и цена. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_50994.htm (дата обращения — 01.12.2015).
2. Клайра: инструкция по применению, противопоказания, состав и цена. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_46889.htm (дата обращения — 01.12.2015).
3. Леваков С. А., Хамошина М. Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении М.: ред-ция журн. StatusPraesens, 2012. 16 с.
4. Рябинкина Т. С., Руднева О. Д. Сохраняет ли гормональная контрацепция здоровье женщин? Протективные свойства гормональной контрацепции. Информационный бюллетень / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: ред-ция журн. StatusPraesens, 2014. 24 с.
5. Рябинкина Т. С., Симоновская Х. Ю., Маклецова С. А. Репродуктивные планы: сохранить и приумножить потенциал. Итоги встречи российских врачей с руководством Европейского общества гинекологов и Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (Москва, 12–13 марта 2013 года). М.: ред-ция журн. StatusPraesens, 2013. 24 с.
6. Фадина Ю. П. Влияние гормональной контрацепции на частоту и клинические особенности кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста // Пробл. мед. микологии. 2008. Т. 10. № 2. С. 85–86.
7. Хамошина М. Б. Депозитарий репродуктивного здоровья: молодые женщины. Пути формирования рациональных предпосылок к регуляции фертильности. Методическое руководство / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: ред-ция журн. StatusPraesens, 2013. 48 с.

8. Хамошина М. Б., Маклецова С. А. Результаты социологического опроса россиян о знаниях по контрацепции (2015) // StatusPraesens. 2015. № 5 (28). С. 43–50.
9. Armstrong C. ACOG Guidelines on Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives // Am. Fam. Physician. 2010. Vol. 82. N 3. P. 288–295. Grimes D. A., Jones L. B., Lopez L. M., Schulz K. F. Oral contraceptives for functional ovarian cysts // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 4. CD006134.
10. Asche C. V., Kim J., Kularni A. S., Chakravarti P. et al. Assessment of association of increased heart rates to cardiovascular events among healthy subjects in the United States: analysis of primary care electronic medical records database // ISRN Cardiol. 2011. Vol. 2011. URL: <http://dx.doi.org/10.5402/2011/924343> (дата обращения — 15.08.2015).
11. Cagnacci A., Ferrari S., Napolitano A., Piacenti I. et al. Combined oral contraceptive containing drospirenone does not modify 24-h ambulatory blood pressure but increases heart rate in healthy young women: prospective study // Contraception. 2013. Vol. 88. N 3. P. 413–417.
12. Cagnacci A., Ferrari S., Tirelli A., Zanin R. et al. Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial // Contraception. 2009. Vol. 79. N 2. P. 111–116.
13. Chai N. C., Peterlin B. L., Calhoun A. H. Migraine and estrogen // Curr. Opin. Neurol. 2014. Vol. 27. N 3. P. 315–324.
14. Custodis F., Schirmer S. H., Baumhäkel M., Heusch G. et al. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56. N 24. P. 1973–1983.
15. De Leo V., Fruzzettib F., Musacchio M. C., Scolaro V. et al. Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on

- carbohydrate metabolism // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 9. P. 676–680.
16. De Morais T. L., Giribela C., Nisenbaum M. G., Guerra G. et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol on blood pressure, metabolic profile and neurohumoral axis in hypertensive women at reproductive age // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014. N 182. P. 113–117.
 17. De Pirro R., Fusco A., Bertoli A., Greco A. V. et al. Insulin receptors during the menstrual cycle in normal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978. Vol. 47. N 6. P. 1387–1389.
 18. De Seta F., Restaino S., Banco R., Conversano E. et al. Effects of estrogen-progestins containing natural estrogen on vaginal flora // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 11. P. 830–835.
 19. De Seta F., Restaino S., De Santo D., Stabile G. et al. Effects of hormonal contraception on vaginal flora // *Contraception.* 2012. Vol. 86. N 5. P. 526–529.
 20. Diamond M. P., Simonson D. C., DeFronzo R. A. Menstrual cyclicity has a profound effect on glucose homeostasis // *Fertil. Steril.* 1989. Vol. 52. N 2. P. 204–208.
 21. Düsterberg B., Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate // *Maturitas.* 1982. Vol. 4. N 4. P. 315–324.
 22. Eschenbach D. A., Pattona D. L., Meiera A., Thwina S. S. et al. Effects of oral contraceptive pill use on vaginal flora and vaginal epithelium // *Contraception.* 2000. Vol. 62. N 3. P. 107–112.
 23. Fox K., Borer J. S., Camm A. J., Danchin N. et al.; Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. N 9. P. 823–830.
 24. Gaspard U. J., Demeyer F., Jaminet C. B., Scheen A. J. et al. Influence of two low dose oral contraceptives containing ethinylestradiol (20 mcg) and desogestrel or gestodene on carbohydrate metabolism during 1 year of use // *Gynecol. Endocrinol.* 1996. N 10. Suppl. 1. P. S179–181.
 25. Godsland I. F., Walton C., Felton C., Proudler A. et al. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 74. N 1. P. 64–70.
 26. Godsland I. F., Walton C., Felton C., Proudler A. et al. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 74. N 1. P. 64–70.
 27. Grandi G., Piacenti I., Volpe A., Cagnacci A. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. N 9. P. 676–680.
 28. Grandi G., Xholli A., Napolitano A., Piacenti I. et al. Prospective measurement of blood pressure and heart rate over 24-h in women using combined oral contraceptives with estradiol // *Contraception.* 2014. Vol. 90. N 5. P. 529–534.
 29. Hannaford P. C., Iversen L., Macfarlane T. V., Elliott A. M. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study // *BMJ.* 2010. N 340. P. 927.
 30. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition* // *Cephalalgia.* 2004. N 24. Suppl. 1. P. S9–160.
 31. Jensen J. T., Parke S., Mellinger U., Serrani M. et al. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of oestradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2013. Vol. 18. N 4. P. 274–283.
 32. Kiley J. W., Shulman L. P. Estradiol valerate and dienogest: a new approach to oral contraception // *Int. J. Womens Health.* 2011. N 3. P. 281–286.
 33. Lindberg U. B., Crona N., Stigendal L., Teger-Nilsson A. C. et al. A comparison between effects of estradiol valerate and low dose ethinyl estradiol on haemostasis parameters // *Thromb. Haemost.* 1989. Vol. 61. N 1. P. 65–69.
 34. Loder E. W., Buse D. C., Golub J. R. Headache and combination estrogen-progestin oral contraceptives: integrating evidence, guidelines, and clinical practice // *Headache.* 2005. Vol. 45. N 3. P. 224–231.
 35. MacGregor E. A. Menstrual migraine: a clinical review // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* 2007. Vol. 33. N 1. P. 36–47.
 36. MacGregor E. A. Migraine and use of combined hormonal contraceptives: a clinical review // *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care.* 2007. Vol. 33. N 3. P. 159–169.
 37. Mueck A. O., Sitruk-Ware R. Norgestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception // *Steroids.* 2011. Vol. 76. N 6. P. 531–539.
 38. Nappi R. E., Serrani M., Jensen J. T. Noncontraceptive benefits of the estradiol valerate/dienogest combined oral contraceptive: a review of the literature // *Int. J. Womens Health.* 2014. N 6. P. 711–718.
 39. Nappi R. E., Terreno E., Sances G., Martini E. et al. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM) // *Contraception.* 2013. Vol. 88. N 3. P. 369–375.
 40. Nisenbaum M. G., de Melo N. R., Giribela C. R., de Morais T. L. et al. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol on blood pressure and autonomic tone: a prospective controlled clinical trial // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014. N 175. P. 62–66.
 41. Oelkers W. Antimineralocorticoid activity of a novel oral contraceptive containing drospirenone, a unique progestogen resembling natural progesterone // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2002. N 7. Suppl. 3. P. S19–26; discussion 42–43.
 42. Oelkers W. K. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure // *Steroids.* 1996. Vol. 61. N 4. P. 166–171.
 43. Oettela M., Breitbarth H., Elgera W., Gräsera T. et al. The pharmacological profile of dienogest // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 1999. Vol. 4. Suppl. 1. P. S2–13.
 44. Parke S., Nahum G. G., Mellinger U., Junge W. Metabolic effects of a new four-phasic oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest // *Obstet. Gynecol.* 2008. N 111. P. S15.
 45. Picard F., Wanatabe M., Schoonjans K., Lydon J. et al. Progesterone receptor knockout mice have an improved glucose homeostasis secondary to b-cell proliferation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. N 24. P. 15644–15648.
 46. Sitruk-Ware R., Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2011. Vol. 12. N 2. P. 63–75.
 47. Somerville B. W. Estrogen-withdrawal migraine. I. Duration of exposure required and attempted prophylaxis by premenstrual estrogen administration // *Neurology.* 1975. Vol. 25. N 3. P. 239–244.
 48. Stewart W. F., Wood C., Reed M. L., Roy J. et al.; AMPP Advisory Group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men // *Cephalalgia.* 2008. Vol. 28. N 11. P. 1170–1178.
 49. Straznicki N. E., Barrington V. E., Branley P., Louis W. J. A study of the interactive effects of oral contraceptive use and dietary fat intake on blood pressure, cardiovascular reactivity and glucose tolerance in normotensive women // *J. Hypertens.* 1998. Vol. 16. N 3. P. 357–368.
 50. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 151. N 2. P. 193–198.
 51. Sulak P. J., Scow R. D., Preece C., Riggs M. W. et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users // *Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 95. N 2. P. 261–266.
 52. Valdes C. T., Elkind-Hirsch K. E. Intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity changes during the menstrual cycle // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. Vol. 72. N 3. P. 642–645.
 53. Wiegratz I., Lee J. H., Kutschera E. et al. Effect of dienogest-containing oral contraceptives on lipid metabolism // *Contraception.* 2002. N 65. P. 223–229.
 54. Yamanaka K., Xu B., Suganuma I., Kusuki I. et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. N 2. P. 477–482. ■

Библиографическая ссылка:

Хамошина М. Б., Минаева А. В., Лебедева М. Г., Сохова З. М. и др. Лечебно-профилактические возможности контрацептива, содержащего эстрадиола валерат и диеногест: что нового? // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология.* 2015. № 14 (115). С. 65–70.

АГ	— артериальная гипертензия	ИФН	— интерферон
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ВПГ	— вирус простого герпеса	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ВПЧ	— вирус папилломы человека	мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ГКС	— глюкокортикостероиды	ОР	— относительный риск
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ГСПС	— глобулин, связывающий половые стероиды	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ДИ	— доверительный интервал	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЦНС	— центральная нервная система
ЗГТ	— заместительная гормональная терапия	ЦОГ	— циклооксигеназа
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ИМТ	— индекс массы тела	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	Ig	— иммуноглобулин
ИФА,	— иммуноферментный анализ		
ELISA			

Итоги XIV научно-практической конференции проекта «ВСЕ о здоровье женщины»

Уже пять лет в Северо-Кавказском федеральном округе проходят конференции проекта «ВСЕ о здоровье женщины». 16–17 октября 2015 г. в Кисловодске состоялась четырнадцатая по счету научно-практическая конференция врачей акушеров-гинекологов.

Организаторами выступили:

- Министерство здравоохранения Карачаево-Черкесской Республики;
- ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
- кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва;
- Некоммерческое партнерство содействия развитию системы здравоохранения и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП», г. Москва.

Председатель конференции — В. Е. Радзинский, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Конференция включала три блока мероприятий:

- лекционную программу;
- практический курс лапароскопии в рамках «Дней хирургии в гинекологии»;
- выставку с участием фармацевтических компаний, которые представили свои новые разработки в медицине.

Темы лекционного блока конференции:

- репродуктивное здоровье женщины;
- невынашивание беременности;
- лекарственная терапия в гинекологии;
- соматическое здоровье женщины;
- гинекологические и урогенитальные заболевания;
- оперативное и медикаментозное лечение миомы матки и многие другие.

Делегаты конференции прослушали более 50 докладов представителей разных научных школ: заслуженных деятелей науки РФ, членов-корреспондентов РАН, профессоров, представителей ведущих медицинских учреждений России из Владикавказа, Москвы, Нижнего Новгорода, Ростова-на-Дону, Санкт-Петербурга, Саратова и Черкесска.

Клинико-фармакологические аспекты эффективности и безопасности применения прогестагенов в клинической практике были отражены в сообщении д. м. н., профессора Е. В. Ших. Нормальное содержание прогестерона в организме матери и его адекватное воздействие на рецепторы до и во время беременности играют важную роль в предупреждении самопроизвольных абортов и поддержке беременности на ранних ее сроках. Как было отмечено докладчиком, одной из главных характеристик применяемого при недостатке эндогенного прогестерона препарата является биодоступность. В отличие от перорального, при интравагинальном введении микронизированного прогестерона всасывается порядка 5% от всей введенной дозы, что обусловлено отсутствием во влагалище необходимых условий для всасывания лекарственных средств. Из всех прогестинов самой высокой селективностью в отношении прогестероновых рецепторов обладает дидрогестерон (Дюфастон). Это обстоятельство обеспечивает хороший профиль безопасности препарата и повышает его эффективность, особенно у пациенток со сниженной чувствительностью прогестероновых рецепторов.



Председатель конференции В. Е. Радзинский



Работа большого зала



На специализированной выставке



Делегаты конференции



Первый президиум второго дня конференции: В. И. Киселёв, С. А. Гаспарян, Л. А. Ашрафян

В своем сообщении, посвященном современным тенденциям скрининга и профилактики пороков развития в I триместре беременности, к. м. н. Е. С. Емельяненко представила анализ многочисленных литературных источников, который свидетельствовал об увеличении в последние десятилетия распространенности врожденных пороков развития плода, занимающих ведущие позиции в структуре причин младенческой смертности, детской заболеваемости и инвалидности. Конечно, основным механизмом, обеспечивающим профилактику такого рода осложнений беременности, должен стать квалифицированный скрининг на ранних сроках беременности. В то же время, как показывают результаты метаанализа, весьма значимым представляется потенциал профилактического применения фолатов. Проведенные рандомизированные и когортные исследования отражают снижение частоты врожденных пороков сердца на 42%, пороков конечностей — на 43%, расщелин нёба — на 42%, пороков мочевыделительной системы — на 32% (Н. Cuckle, 2015). Среди положительных эффектов от приема фолиевой кислоты и возможное уменьшение доли преждевременных родов и аутизма. Наиболее яркий пример, отражающий профилактическую эффективность приема комбинации витаминов, минералов и фолиевой кислоты, приведен в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании применения препарата Элевит Пронаталь.



Главный акушер-гинеколог Карачаево-Черкесской Республики Р. Д. Лепшюков

В совместном выступлении д. м. н. Н. А. Курмачёвой и д. м. н., профессора Е. В. Верижниковой, посвященном клинико-фармакологическим нюансам применения препаратов фолиевой кислоты в практике акушера-гинеколога, была представлена информация об отсутствии в организме одной трети женщин из-за ограниченной активности ферментов при полиморфизме гена *MTHFR* условий для метаболизма фолиевой кислоты в биологически активную форму 5-метилтетрагидрофолат. В таких случаях предлагается отдавать предпочтение приему биологически активной формы фолиевой кислоты (метафолина) за 4–8 недель до зачатия, в течение всей беременности, а также 3–6 месяцев после родов. Кроме того, как оказалось, одинаково вредны как недостаток, так и избыток экзогенной фолиевой кислоты, ингибирующий в плазме крови транспорт более востребованных для нужд организма эндогенных фолатов. Результатом избыточного приема фолиевой кислоты, по мнению докладчиков, может стать функциональный недостаток эндогенных фолатов, которые не могут реализовать свои эффекты.

Практический блок конференции включал мастер-классы по лапароскопии, прошедшие под эгидой «Дней хирургии в гинекологии». Все желающие смогли пройти обучение на тренажерах. Ежедневно в мастер-классах принимали участие более 100 делегатов.

В рамках конференции работала специализированная выставка, на которой более 25 компаний представили свои новые медицинские разработки, в том числе генеральные партнеры конференции Dr.Reddy's и Bayer, главный партнер Abbott и партнер конференции «Берлин-Хеми».

Проект «ВСЕ о здоровье женщины» объединил российских акушеров-гинекологов, врачей смежных специальностей и дал возможность специалистам расширить свои знания и практические навыки.

Следующие конференции проекта «ВСЕ о здоровье женщины» состоятся в 2016 г.: 18–19 марта в Нижнем Новгороде, 27 мая в Курске, 21–22 октября в Кисловодске. Следите за новостями проекта на сайте www.эжзн.рф.