

ГИНЕКОЛОГИЯ

DOCTOR.RU GYNECOLOGY

Авторы номера

Радзинский В.Е.
Савичева А.М.
Хамошина М.Б.
Шипицына Е.В.
Петрухин В.А.
Беженарь В.Ф.
Карева Е.Н.
Костин И.Н.
Новикова С.В.
Бурумкулова Ф.Ф.
Чечнева М.А.
Будькина Т.С.
Бочарова И.И.
Духин А.О.
Аракелян Б.В.
Крылова Ю.С.
Цивцивадзе Е.Б.
Арютин Д.Г.
Демяшкин Г.А.
Носенко Е.Н.
и другие

Надежда Васильевна Башмакова

Интервью с профессором, главным акушером-гинекологом
Уральского федерального округа, главным научным
сотрудником Уральского научно-исследовательского
института охраны материнства и младенчества
Минздрава России
читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 7 (162), 2019

При поддержке



Ассоциация гинекологов-эндокринологов России



Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазиям

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Гинекология № 7 (162), 2019

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

Индексируется импакт-фактор РИНЦ: 5-летний 2017 — 0,407

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

Научные редакторы
Беженарь В.Ф., д. м. н., профессор
Бурумкулова Ф.Ф., д. м. н.
Гус А.И., д. м. н., профессор
Железнова Е.В., д. м. н.
Козлов П.В., д. м. н.
Кулешов В.М., д. м. н., профессор
Попов А.А., д. м. н., профессор
Уварова Е.В., д. м. н., профессор
Чечнева М.А., д. м. н.

Директор журнала
Антониади Е.Г.

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

Реклама
sales@journaldoctor.ru

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

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

Фото
на первой обложке, с. 4 из личного архива Башмаковой Н.В.

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

■ — на правах рекламы

Учредитель НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Свидетельство о регистрации ПИ № 77-13286 от 05 августа 2002 г., о перерегистрации ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.

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

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

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

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

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

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ
№ 7 (162), 2019

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕРЕ

- 4–5 Профессор Н.В. Башмакова: «Состояние репродуктивного здоровья населения России является фактором, влияющим на национальную безопасность»

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

- 6–11 **Акушерские и перинатальные осложнения у юных первородящих**
Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Чакчурина И.А., Оразмурадова А.А.
- 12–18 **Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом**
Папышева О.В., Старцева Н.М., Савенкова И.В., Аракелян Г.А., Маяцкая Т.А., Попова О.А.
- 19–23 **Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии**
Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф.
- 24–29 **Улучшение исходов беременности у женщин с эпилепсией на фоне полинейросенсибилизации**
Цивцивадзе Е.Б., Дулаева Е.В., Будыкина Т.С., Новикова С.В., Бочарова И.И.

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 30–35 **Хроническая тазовая боль в гинекологической практике**
Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Костин И.Н.
- 36–39 **Роль витамина D в патогенезе тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом**
Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Духин А.О., Демяшкин Г.А., Барсегян Л.К., Читанова Ю.С., Токтар Л.Р.
- 40–45 **Нерв-сберегающие операции при глубоком инфильтративном эндометриозе**
Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Аракелян Б.В., Кузьмина Н.С., Паластин П.М., Крылова Ю.С.
- 46–51 **Парадоксы перинеологии — реалии сегодняшнего дня**
Токтар Л.Р., Арютин Д.Г., Волкова С.В., Лологаева М.С., Каримова Г.А.
- 52–56 **Трансперинеальная сонография в диагностике несостоятельности тазового дна**
Силантьева Е.С., Солдатская Р.А., Оразов М.Р., Белковская М.Э.
- 57–64 **Тромбозы и гестагены**
Карева Е.Н.

НА СТЫКЕ ДИСЦИПЛИН

- 65–68 ***In vitro* чувствительность микроорганизмов влагалища к комбинированному интравагинальному антимикробному препарату на основе метронидазола и клотримазола**
Савичева А.М., Шипицына Е.В., Спасибова Е.В.

Анонс

ЧИТАЙТЕ В СЛЕДУЮЩЕМ НОМЕРЕ:

- статью, посвященную описанию методики экстренного серкляжа, учету показаний, условий и противопоказаний для данного метода терапии
- материал о внутриутробном лечении ряда патологических состояний беременности и врожденных пороков развития плода
- обзор литературы, содержащий данные о механизмах формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и способах коррекции метаболических нарушений

INTERVIEW

- 4–5 **Professor N.V. Bashmakova:** "The reproductive health of Russia's population is an important factor in the national security"

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 6–11 **Obstetrical and Perinatal Complications in Young Primiparas**
V.E. Radzinsky, M.B. Khamoshina, I.A. Chakchurina, A.A. Orazmuradova
- 12–18 **The Health of Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus**
O.V. Papyshva, N.M. Startseva, I.V. Savenkova, G.A. Arakelyan, T.A. Mayatskaya, O.A. Popova
- 19–23 **Ultrasound Diagnosis of Diabetic Fetopathy**
S.N. Lysenko, M.A. Chechneva, V.A. Petrukhin, F.F. Burumkulova
- 24–29 **Improving Pregnancy Outcomes in Epileptic Women with Polyneurosensitization**
E.B. Tsvitsivadze, E.V. Dulaeva, T.S. Budykina, S.V. Novikova, I.I. Bocharova

GYNECOLOGY

- 30–35 **Chronic Pelvic Pain in Gynecological Practice**
V.E. Radzinsky, M.R. Orazov, I.N. Kostin
- 36–39 **The Pathogenic Role of Vitamin D in Pelvic Pain Associated with External Genital Endometriosis**
M.R. Orazov, M.B. Khamoshina, E.N. Nosenko, A.O. Dukhin, G.A. Demyashkin, L.K. Barsegyan, Yu.S. Chitanava, L.R. Toktar
- 40–45 **Nerve-sparing Surgery for Deep Infiltrating Endometriosis**
V.F. Bezhenar, S.Yu. Kruglov, B.V. Arakelyan, N.S. Kuzmina, P.M. Palastin, Yu.S. Krylova
- 46–51 **Current Paradoxes in Perineology**
L.R. Toktar, D.G. Aryutin, S.V. Volkova, M.S. Lologaeva, G.A. Karimova
- 52–56 **Transperineal Sonography in the Diagnosis of Pelvic Floor Incompetence**
E.S. Silantieva, R.A. Soldatskaya, M.R. Orazov, M.E. Belkovskaya
- 57–64 **Thrombosis and Gestagens**
E.N. Kareva

CROSS-DISCIPLINARY APPROACH

- 65–68 ***In vitro* Sensitivity of Vaginal Microorganisms to a Combination Intravaginal Antimicrobial Preparation Based on Metronidazole and Clotrimazole**
A.M. Savicheva, E. V. Shipitsyna, E.V. Spasibova

Preview

IN OUR NEXT ISSUE:

- Description of an emergency cerclage technique, with documentation of the indications and contraindications for this treatment method (article)
- Intrauterine treatment for several abnormal conditions of pregnancy and birth defects (paper)
- Mechanisms underlying insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome, and treatments for metabolic disorders in such patients (review of literature)

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru Gynecology
No. 7 (162), 2019

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

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
5-year impact factor (2017): 0.407

Issue Editor

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

Science Editors:

V.F. Bezhenar, Professor, Doctor of Medical Sciences
F.F. Burumkulova, Doctor of Medical Sciences
A.I. Gus, Professor, Doctor of Medical Sciences
E.V. Zheleznova, Doctor of Medical Sciences
P.V. Kozlov, Doctor of Medical Sciences
V.M. Kuleshov, Professor, Doctor of Medical Sciences
A.A. Popov, Professor, Doctor of Medical Sciences
E.V. Uvarova, Professor, Doctor of Medical Sciences
M.A. Chechneva, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.G. Antoniadi

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences

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

Managing Editor

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

Journal layout and color scheme

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

Photos

Front cover and page 4: courtesy of N.V. Bashmakova

Journal Central Office:

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

■ This is paid promotional information

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership

Certificate of Registration PI 77-13286 issued August 5,

2002; Certificate of Re-registration PI FS77-31946 issued April 23, 2008

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

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

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

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Printed by: Union Print LLC

Frequency: 12 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 5,000 emails

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

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

■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

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

■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

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

■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

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

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

■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

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

■ ПЕДИАТРИЯ

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

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman: V.N. Krasnov

E.G. Antoniadis, N.A. Gepppe, Yu.A. Karpov, L.V. Luss, A.G. Malyavin, I.N. Pasechnik, A.N. Razumov, M.B. Khamoshina, E.I. Shmelev, P.L. Shcherbakov

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Allergology and Dermatology

T.E. Borovik, N.I. Il'ina, N.G. Korotky, R.V. Petrov, V.A. Revyagina, L.P. Sizyagina

Anesthesiology and Critical Care Medicine

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

Gastroenterology

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

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

Gynecology and Endocrinology

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

Cardiology Internal Medicine

S.N. Avdееv, V.A. Aksyonova, O.I. Boeva, O.L. Bokeria, E.Yu. Vasilieva, A.L. Vyortkin, G.P. Guens, M.M. Il'kovich, A.L. Kalinkin, E.P. Karpova, I.V. Maev, V.I. Mazurov,

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

Neurology and Psychiatry

E.I. Gusev, M.M. Odnak, A.S. Tiganov, L.G. Turbina, V.K. Shamrey, N.N. Yakhno

Pediatrics

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

«Состояние репродуктивного здоровья населения России является фактором, влияющим на национальную безопасность»



Башмакова Надежда Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России.

Автор 283 научных работ (индексируемых в eLibrary), в том числе 7 монографий; 30 изобретений. Под ее руководством защищены 49 кандидатских, 7 докторских диссертаций.

Заслуженный врач РФ, награждена знаком «Отличник здравоохранения».

— **Уважаемая Надежда Васильевна, как бы Вы охарактеризовали состояние репродуктивного здоровья женщин Российской Федерации?**

— Состояние репродуктивного здоровья населения России является фактором, влияющим на национальную безопасность. В стране сформировались реальные предпосылки депопуляции за счет сокращения численности и ухудшения здоровья женщин репродуктивного возраста, увеличения числа бесплодных пар и случаев невынашивания беременности, что определяет репродуктивные и перинатальные исходы.

Значительные успехи репродуктивной медицины, достигнутые за последние десятилетия, не решили проблему ухудшения демографической ситуации в нашей стране. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота бесплодных браков в России превышает 15%, что считается критическим уровнем для воспроизводства нации.

Методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), существующие уже более 30 лет, не привели к уменьшению распространенности бесплодных браков, а эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не меняется уже многие годы и остается на уровне 30–40%.

«Последним непреодоленным рубежом» ВРТ, по мнению их создателя Роберта Эдвардса, является нерецептивный эндометрий, и ситуация не изменилась за прошедшие 10 лет с момента провозглашения этого постулата. Маточный фактор бесплодия остается основной причиной репродуктивных неудач ЭКО при переносе эмбрионов хорошего качества, составляя до 70% в их структуре.

Предопределенность дальнейших репродуктивных неудач у таких пациенток вне полноценной, комплексной, патогенетически выверенной стратегии связана с крайне высоким риском формирования нарушений рецептивности эндометрия на фоне хронического эндометрита, являющегося основной патогенеза данных осложнений.

«Маточный фактор бесплодия остается основной причиной репродуктивных неудач ЭКО при переносе эмбрионов хорошего качества, составляя до 70% в их структуре»

— **Каковы новые достижения в диагностике рецептивной функции эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами? Какие существуют перспективы применения эндометриальных стволовых клеток для реализации ответа ткани эндометрия на наступление беременности?**

— Клинические предикторы заболеваний, приводящих к нарушению рецептивности эндометрия, — неблагоприятные перинатальные факторы, органические поражения матки и/или травма эндометрия, хронический эндометрит, определяющие рецидивирующий характер ранних репродуктивных потерь с последующим развитием маточной формы вторичного бесплодия, «резистентного» к применению ВРТ.

Функциональными маркерами нарушения рецептивности эндометрия являются отсутствие полноценной стромальной секреторной трансформации, сосудистого ремоделирования и нарушение популяционного состава иммунокомпетентных клеток в имплантационном эндометрии.

Генная сеть, включающая систему генов рецепторов половых стероидов, регуляторов ангиогенеза, эндотелиальной функции, гемостаза, регулирует процессы рецептивности эндометрия. Полиморфизм генов, входящих в эту систему, нарушение межгенных взаимодействий могут вызывать изме-

нение параметров рецептивности эндометрия и приводит к репродуктивным потерям.

Программа диагностических мероприятий при нерепетивном эндометрии должна сочетать единство и последовательность ультразвукового, доплерометрического, морфологического, иммуногистохимического исследования с обязательной гистероскопической визуализацией эндометрия.

Перспективы для дальнейших исследований открывает применение клеточных технологий для восстановления рецептивности при неэффективности лечения бесплодия. Наиболее подходящими являются мезенхимальные стволовые клетки, выделенные непосредственно из эндометрия (eМСК), отличающиеся не только малоинвазивным способом получения, но и лучшей способностью к децидуальной дифференцировке, столь важной для реализации ответа эндометриальной ткани на наступление беременности. Кроме того, эМСК обладают рядом паракринных эффектов, таких как противовоспалительный, иммуномодулирующий и подавляющий развитие фиброобразования, что немаловажно при патогенетическом лечении синдрома Ашермана и делает эМСК еще более перспективным субстратом для применения в терапии данного синдрома.

— Инфекции становятся одной из главных причин бесплодия и репродуктивных потерь. Какую роль они играют в возникновении фетопатий?

— До конца роль инфекции в возникновении фетопатий не ясна. Однако в ряде случаев (универсальная неиммунная водянка плода) прослеживается прямая связь с респираторной инфекцией матери, в частности с семейством вирусов *Parvovirus*, цитомегаловирусом.

— Каковы достижения в пренатальной инвазивной диагностике и эндоскопической фетальной хирургии?

— Эндоскопическая фетальная хирургия является приоритетным методом внутриутробной коррекции пороков плода в связи с оптимальной визуализацией, мини-инвазивным характером вмешательства и низким риском послеоперационных осложнений. В лечении широкого спектра внутриутробных пороков плода и плаценты (синдрома фето-фетальной трансфузии, пороков развития легких, почек и мочевыводящих путей, сердца) наибольший интерес представляют новейшие разработки

и внедрение технологий эндоскопической коррекции гидроцефалии плода и *Spina bifida*.

Наряду с известными методами неинвазивной оценки состояния плода (УЗИ, КТГ, МРТ), которые рутинно используются в Уральском научно-исследовательском институте охраны материнства и младенчества при наличии оборудования последнего поколения, мы начали внедрять в практику неинвазивный преимплантационный генетический скрининг. Метод применяется начиная со срока 10 недель беременности и позволяет с высокой точностью определить генетические синдромы и хромосомные аномалии у плода.

В Уральском НИИ охраны материнства и младенчества впервые в стране выполнены две операции фетоскопической коррекции гидроцефалии плода, закончен экспериментальный этап эндоскопической коррекции порока *Spina bifida*. Данные вмешательства уже осуществляются в США, Бразилии, Испании.

Наилучшие результаты показали такие методы внутриутробной хирургической коррекции, как переливание крови плоду при резус-конфликте и селективная лазерная коагуляция анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме.

— Метод цитоплазматической замены — что это? Есть ли в России опыт генетической коррекции яйцеклетки?

— Беременность от трех родителей представляет собой результат использования метода ЭКО, особенностью которого является пересадка цитоплазмы из клеток женщины-донора в яйцеклетку матери. В результате будущий ребенок получает набор митохондриальной ДНК из третьего источника. Процедура проводится в случае женского бесплодия, вызванного повреждением митохондрий. Отмечается, что этот метод помогает избежать некоторых митохондриальных заболеваний у ребенка, включая сахарный диабет, сопровождающихся глухотой.

Процедура вызвала бурное обсуждение в сфере биоэтики и официально не применялась ни в одной из стран мира до тех пор, пока в феврале 2015 года метод цитоплазматической замены не был легализован правительством Великобритании. Он разрешен в Украине и Мексике, где нет запрещающих подобные манипуляции законов. В мае 2019 года ребенок

от трех родителей родился и в Греции. В России ведутся предварительные исследования возможности внедрения данной технологии.

— Какими достижениями Института Вы по праву гордитесь?

— Горжусь тем, что в нашем Институте сформирован высокопрофессиональный коллектив врачей и научных сотрудников, которым по плечу разработка самых современных технологий в репродуктивной и перинатальной медицине.

— Вы — один из авторов переработанного и дополненного Национального руководства по гинекологии. Какие аспекты были пересмотрены в нем?

— В переработанном и дополненном Национальном руководстве по гинекологии по-новому освещены вопросы диагностики и лечения бесплодия, некоторые аспекты детской и подростковой гинекологии.

— Какой случай из врачебной практики Вам наиболее запомнился?

— Запомнившуюся мне историю я бы назвала «Шанс на жизнь». Пациентка в возрасте 37 лет, обратившаяся к нам по поводу очередной попытки ВРТ, в течение 10 лет страдала длительным первичным бесплодием и имела трижды повторяющиеся неудачи ВРТ в анамнезе. Ей было проведено исследование трофэктодермы эмбрионов методом преимплантационного генетического тестирования, которое выявило, что все эмбрионы имеют генетические мутации. Но один эмбрион являлся носителем только одного варианта анеуплоидии. Несмотря на то что генетики не рекомендуют переносить эмбрионы с такой патологией, женщина категорически настояла на переносе («Мне отступить уже некуда!»). Всю беременность мы напряженно ее наблюдали, используя все возможности пренатальной диагностики. Обнадеживало то, что ни один из скрининговых методов исследования не обнаруживал патологии. Однако к финалу беременности волнение нарастало и у меня, и у пациентки. К великому счастью, женщина самостоятельно родила здорового мальчика массой 3900 г. Это была победа акушерского терпения и материнской интуиции над строгими расчетами генетики!

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



Акушерские и перинатальные осложнения у юных первородящих

В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, И.А. Чакчурина, А.А. Оразмурадова

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

Цель исследования: изучить особенности течения беременности, родов и послеродового периода, состояние новорожденных у юных первородящих и определить акушерские и перинатальные осложнения, типичные для изучаемой когорты матерей.

Дизайн: групповое одномоментное исследование.

Материалы и методы. Исследование проводилось путем копирования данных из первичной документации и методом анкетирования. Основную группу составили 388 юных первородящих в возрасте 13–18 лет, группу контроля — 416 женщин 20–29 лет, равные по паритету. Проводились комплексные клинические, лабораторные, инструментальные исследования всех участниц.

Результаты. Узкий таз в основной группе встречался в 2,6 раза чаще, чем в контрольной (36,0% против 14,0%, $p < 0,05$). Средний возраст первой менструации в группе юных женщин составил $12,6 \pm 1,3$ года, в группе женщин 20–29 лет — $13,5 \pm 1,5$ года ($p < 0,01$). Раннее менархе (в возрасте 9–11 лет) отмечено у 18,0% юных и 4,0% взрослых женщин ($p < 0,01$). При изучении распространенности гинекологических болезней болееотягощенной оказалась группа женщин оптимального репродуктивного возраста (76,0% против 38,0%, $p < 0,05$). Оценка контрацептивной активности показала, что только 57,0% женщин основной группы против 89,0% контрольной предохранялись от беременности ($p < 0,05$).

Средняя масса тела новорожденных в основной группе составила $3349,5 \pm 469,4$ г, в группе контроля — $3416,5 \pm 407,1$ г ($p < 0,01$). Маловесные дети (масса тела — менее 2500 г) у девочек-подростков рождались почти в 6 раз чаще, чем у женщин оптимального репродуктивного возраста (4,0% против 0,7% соответственно, $p < 0,05$). Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар на первую минуту жизни в группе юных матерей — $7,9 \pm 0,6$ балла, в группе матерей оптимального репродуктивного возраста — $8,0 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$). Общая заболеваемость новорожденных, по данным нашего исследования, составила 42,0% в основной группе и 22,0% в контрольной ($p < 0,05$).

Заключение. Юные беременные имеют более раннее менархе, сексуально более активны, для них характерны низкая контрацептивная активность, более высокая частота расстройств менструации ($p < 0,001$). Они меньшеотягощены гинекологическими заболеваниями и менее подвержены оперативным вмешательствам на органах репродуктивной системы, включая прерывание беременности ($p < 0,001$). Среди осложнений беременности у матерей-подростков преобладают анемия, угроза прерывания беременности, угроза преждевременных родов, быстрые и стремительные роды, многоводие, узкий таз. Биологическая незрелость организма матерей-подростков предопределяет неблагоприятные перинатальные исходы, такие как маловесность, более низкие баллы по шкале Апгар.

Ключевые слова: подростковая беременность, юные матери, роды у девочек-подростков.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Чакчурина И.А., Оразмурадова А.А. Акушерские и перинатальные осложнения у юных первородящих // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-6-11



Obstetrical and Perinatal Complications in Young Primiparas

V.E. Radzinsky, M.B. Khamoshina, I.A. Chakchurina, A.A. Orazmuradova

Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

Objective of the Study: To evaluate the course of pregnancy, labor, and the postpartum period in young primiparas, and the health of their newborns, as well as to identify obstetrical and perinatal complications typical for this group of mothers.

Study Design: This was a group, one-stage study.

Materials and Methods: Study data were obtained from original medical records, and questionnaires completed by study participants. The main group was made up of 388 young primiparas, aged 13 to 18, and the control group consisted of 416 women, aged 20 to 29, who were also primiparas. All participants had undergone comprehensive clinical examinations, diagnostic investigations, and laboratory tests.

Study Results: A narrow pelvis was observed 2.6 times more often in the main group than in the control group (36.0% vs. 14.0%; $p < 0.05$). The average age at menarche was 12.6 ± 1.3 in the group of younger women and 13.5 ± 1.5 in the group of women aged 20 to 29 ($p < 0.01$). Early menarche (between 9 and 11 years of age) was reported in 18.0% of the younger women and 4.0% of the adult women ($p < 0.01$). Analysis of the prevalence of gynecological diseases showed that the women of optimal reproductive age had a more significant history of these disorders (76.0% vs. 38.0%; $p < 0.05$). Data on contraceptive use showed that in the main group only 57.0% of the women had used contraception, while in the control group the proportion of such women was 89.0% ($p < 0.05$).

The mean body weight of the infants at birth was $3,349.5 \pm 469.4$ g in the main group and $3,416.5 \pm 407.1$ g ($p < 0.01$) in the control group. Low-body-weight infants ($< 2,500$ g) were born approximately six times more frequently to the adolescent mothers than to the women of

Оразмурадова Айлар Агамурадовна — студентка 2-го курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: irisha_chak@list.ru

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4956-0466>. E-mail: radzinsky@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6790-4499. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1940-4534>. E-mail: khamoshina@mail.ru

Чакчурина Ирина Александровна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: irisha_chak@list.ru

optimal reproductive age (4.0% vs. 0.7%, respectively, $p < 0.05$). The mean first-minute Apgar score was 7.9 ± 0.6 in the group of younger mothers and 8.0 ± 0.5 in the group of mothers of optimal reproductive age ($p < 0.05$). The overall morbidity of the newborns in the study was 42.0% in the main group and 22.0% in the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: Younger pregnant women have experienced menarche at an earlier age, been more sexually active, used less contraception, and have more frequently had menstrual disorders ($p < 0.001$). They have fewer gynecological disorders in their medical histories and less often have had reproductive system surgery, including to terminate a pregnancy ($p < 0.001$). The most common complications of pregnancy in adolescent mothers include anemia, threatened miscarriage, risk of preterm labor, fast or precipitous labor, polyhydramnios, and narrow pelvis. Because of their biological immaturity, adolescent mothers more often have such perinatal outcomes as low body weight and lower Apgar scores of their infants.

Keywords: adolescent pregnancy, young mothers, labor in adolescent girls.

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

For reference: Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Chakchurina I.A., Orazmuradova A.A. Obstetrical and Perinatal Complications in Young Primiparas. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-6-11

Репродуктивное здоровье девочек-подростков в популяции определяет развитие общества, так как именно они формируют интеллектуальный, экономический и репродуктивный потенциал страны в ближайшем будущем [1]. Репродуктивный потенциал современных девушек имеет неблагоприятные характеристики: вредные привычки, низкий уровень соматического и репродуктивного здоровья, пренебрежение контрацепцией приводят к наступлению случайных беременностей, рождению нежеланных детей со слабым здоровьем [2].

До 20% девочек-подростков беременеют после первого в жизни полового акта: до 70% таких беременностей заканчиваются медицинскими абортми, часто на поздних сроках, 15% — самопроизвольными выкидышами и только 15% — родами. Подростковая беременность находится в зоне риска по развитию осложнений [3, 4].

К выполнению репродуктивной функции готовы лишь 30% девушек раннего репродуктивного возраста [4]. Возрастные особенности организма подростков приводят к формированию узкого таза, беременность у них часто протекает на фоне плацентарной недостаточности, угрозы прерывания. Гипоплазия матки и половой инфантилизм влекут за собой осложнения беременности, родов и послеродового периода. Новорожденные юных матерей страдают от гипотрофии и гипоксии [5–7].

В родах у девочек-подростков чаще, чем в общей популяции, имеют место травмы мягких родовых путей, аномалии родовой деятельности, кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах, плотное прикрепление плаценты, преждевременная отслойка плаценты. Преждевременные роды у юных матерей по сравнению с женщинами оптимального репродуктивного периода происходят в 2 раза чаще [8, 9], однако необходимость в оперативном родоразрешении возникает реже, чем у взрослых [8, 10].

Незрелость адаптационных возможностей подросткового организма, психоэмоциональная лабильность, низкий индекс их здоровья определяют высокий риск развития осложнений со стороны плода и новорожденного, общая частота которых достигает 60–90% [11]. Возраст матери менее 15 лет имеет очень большое значение и обуславливает недоношенность и низкий вес ребенка при рождении [12, 13]. Ранняя неонатальная смертность среди детей юных первородящих вдвое выше, чем среди детей от матерей в возрасте 25–29 лет [14, 15].

Цель исследования — изучить особенности течения беременности, родов и послеродового периода, состояние новорожденных у юных первородящих и определить акушерские и перинатальные осложнения, типичные для изучаемой когорты матерей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Массив данных для статистической обработки был сформирован путем копирования из первичной документации и методом анкетирования. Исследование проводилось на базе родильного дома № 25 при ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова (заместитель главного врача по акушерству и гинекологии — Оленева М.А.) и родильного дома при ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана (заместитель главного врача по акушерству и гинекологии — Есипова Л.Н.). Исследование проходило в 2010–2016 гг.

Основную группу составили 388 юных первородящих в возрасте 13–18 лет. В группу контроля вошли 416 женщин оптимального репродуктивного возраста (20–29 лет), родившие в этих же акушерских стационарах в это же время, равные по паритету ($p > 0,05$).

В обеих группах проводились комплексные клинические, лабораторные, инструментальные исследования, предусмотренные Приказом Минздрава РФ № 572н и Медико-экономическими стандартами РФ.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica v.6.0 (Statsoft Inc., США) путем корреляционного и многофакторного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст беременных основной группы составил $17,1 \pm 1,0$ года, беременных контрольной группы — $26,5 \pm 2,5$ года ($p < 0,05$).

В группе юных беременных было значимо больше студентов колледжей и учащихся школ, значимо меньше служащих и рабочих (во всех случаях $p < 0,05$) (рис. 1).

В зарегистрированном браке находились 170 (43,8%) женщин основной группы и 325 (78,2%) контрольной ($p < 0,05$), в незарегистрированном — 179 (46,1%) юных женщин и 78 (18,7%) взрослых ($p < 0,05$), одиночками считали себя 39 (10,1%) девочек-подростков и 13 (3,1%) женщин оптимального репродуктивного возраста ($p < 0,05$).

Анализ распространенности вредных привычек показал, что юные беременные курили чаще (рис. 2).

Узкий таз встречался у 140 (36,0%) участниц основной группы и у 58 (14,0%) контрольной, что в 2,6 раза реже ($p < 0,05$), экстрагенитальные заболевания обнаруживались у 217 (56,0%) пациенток основной группы и у 241 (58,0%) женщины контрольной ($p > 0,05$), при анализе структуры экстрагенитальной патологии статистически значимая разница между группами не обнаружена (табл. 1).

Средний возраст первой менструации в группе юных женщин составил $12,6 \pm 1,3$ года, в группе женщин 20–29 лет — $13,5 \pm 1,5$ года ($p < 0,05$) (рис. 3).

Рис. 1. Социальное положение беременных основной и контрольной групп.

* Здесь и далее в рисунках и таблицах: отличия от контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$)

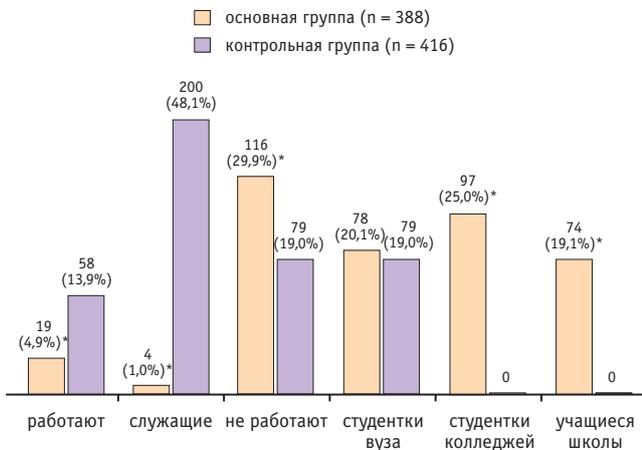
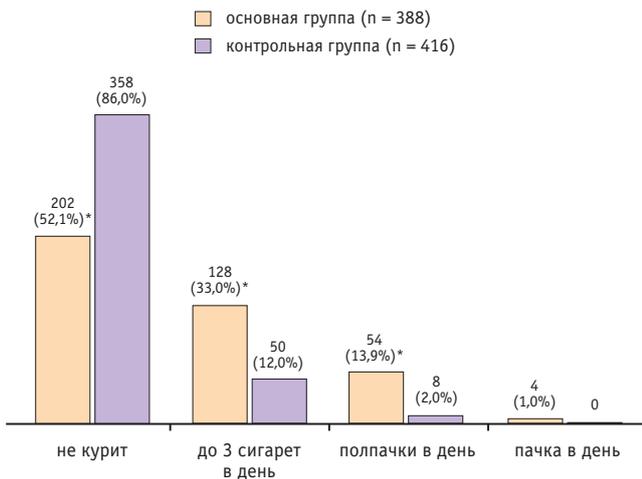


Рис. 2. Распространенность курения в основной и контрольной группах



Средний возраст начала половой жизни в основной группе составил $15,5 \pm 1,1$ года, в контрольной — $18,3 \pm 2,9$ года ($p < 0,01$) (рис. 4).

При изучении распространенности гинекологических болезней более отягощенной оказалась группа женщин оптимального репродуктивного возраста (76,0% против 38,0%, $p < 0,05$). Вместе с тем по показателю расстройств менструации лидировали юные женщины (5,7% у юных против 1,4% у взрослых женщин, $p < 0,05$) (табл. 2).

Оценка контрацептивной активности показала, что только 221 (57,0%) женщина основной группы предохранялась от беременности против 370 (89,0%) в контрольной группе ($p < 0,05$). Презервативом пользовались 150 (67,9%) девочек-подростков и 174 (47,0%) взрослые женщины, прерванный половой акт применяли 53 (24,0%) юные родильницы и 59 (15,9%) женщин 20–29 лет, физиологический способ контрацепции — 3 (1,3%) и 26 (7,1%) соответственно, КОК принимали 13 (5,9%) юных женщин и 100 (27,0%) оптимального репродуктивного возраста (для всех случаев $p < 0,05$). На использование ВМК в анамнезе указали 2 (0,9%) юных и 11 (3,0%) взрослых родильниц ($p > 0,05$).

Таблица 1

Структура соматической патологии у женщин основной и контрольной групп, n (%)

Экстрагенитальные заболевания	Основная группа (n = 388)	Контрольная группа (n = 416)
Болезни системы кровообращения	85 (21,9)	108 (26,0)
Болезни органов дыхания	93 (24,0)	96 (23,1)
Болезни органов пищеварения	100 (25,8)	116 (27,9)
Болезни органов мочевого выделения	100 (25,8)	125 (30,0)
Болезни эндокринной системы	19 (4,9)	29 (7,0)
Болезни крови	4 (1,0)	8 (1,9)
Болезни нервной системы	27 (7,0)	29 (7,0)

Рис. 3. Возраст менархе в основной и контрольных группах, годы

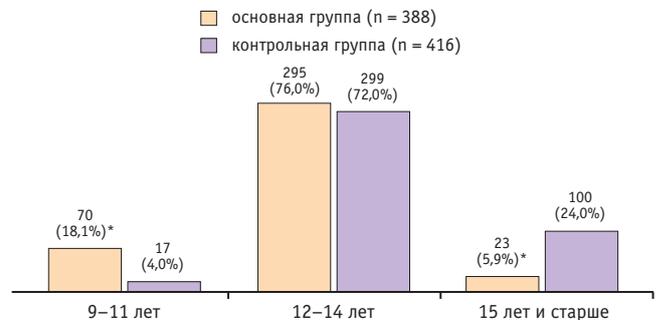
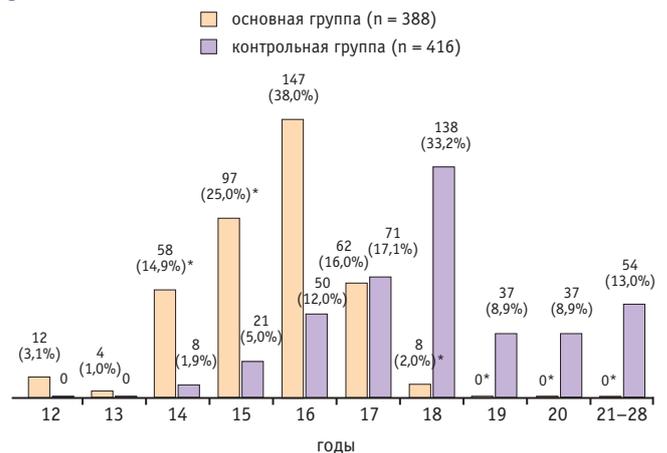


Рис. 4. Возраст начала половой жизни в основной и контрольной группах, годы



В исследование были включены только женщины с первыми предстоящими родами. Аборт ранее перенесли 26 (6,7%) участниц основной и 48 (11,5%) контрольной группы ($p < 0,05$).

Выкидыши в анамнезе были у 43 (11,1%) женщин основной группы и 58 (14,0%) контрольной ($p > 0,05$), неразвивающаяся беременность — у 33 (8,6%) и 81 (19,5%) ($p < 0,05$). Внематочная беременность была у 17 (4,4%) взрослых участниц, в основной группе такие случаи отсутствовали ($p > 0,05$).

Таблица 2

Структура гинекологических заболеваний у женщин основной и контрольной групп, n (%)

Перенесенные заболевания и хирургические вмешательства	Основная группа (n = 388)	Контрольная группа (n = 416)
Хламидиоз	64 (16,5)*	100 (24,0)
Трихомониаз	35 (9,0)	33 (7,9)
Гонорея	2 (0,5)	4 (0,9)
Сифилис	0	2 (0,4)
Невоспалительные заболевания влагалища	58 (14,9)*	104 (25,0)
Вагинит	95 (24,5)*	142 (34,0)
Гиперплазия эндометрия	0	6 (1,4)
Миома	0*	27 (6,5)
Апоплексия яичника	2 (0,5)	2 (0,4)
Эндометриоз	0	9 (2,2)
Воспалительные заболевания органов малого таза	19 (5,0)	27 (6,5)
Киста яичника	8 (2,0)*	35 (8,4)
Нарушение менструального цикла	22 (5,7)*	6 (1,4)
Дисфункция яичников	10 (2,6)*	30 (7,2)
Внематочная беременность	0	2 (0,4)
Бесплодие	0*	17 (4,1)
Пузырный занос	0	6 (1,4)
Заболевания молочной железы	0	5 (1,2)
Гинекологические операции	4 (1,0)*	52 (12,5)
Резекция яичников	4 (1,0)*	29 (7,0)
Раздельное диагностическое выскабливание	0*	13 (3,1)
Тубэктомия	0	2 (0,4)
Миомэктомия	0	4 (0,9)
Операции на шейке матки	0*	14 (3,4)

При анализе охвата диспансерным наблюдением по беременности и родам выявлено, что в сроки до 12 недель беременности были взяты на учет только 173 (44,6%) юные беременные и 345 (83,0%) взрослых женщин (p < 0,05). Средний срок постановки на учет в группе юных матерей составил 15,4 ± 7,9 недели, у женщин оптимального репродуктивного возраста — 9,9 ± 3,2 недели (p < 0,01) (рис. 5).

В I и II триместре беременности в основной группе выявлено меньше осложнений, чем в контрольной (соответственно 45,4% и 51,8% против 63,9% и 64,2%, для обоих показателей p < 0,05). В III триместре частота осложнений беременности у юных женщин немного больше таковой у взрослых (85,8% против 83,2%, p > 0,05) (табл. 3).

Согласно полученным данным, 365 (94,0%) беременностей у юных женщин завершилась срочными родами, у 20–29-летних этот показатель составил 404 (97,0%) (p > 0,05). Преждевременно родились 19 (5,0%) детей у юных мам, у взрослых — 8 (2,0%), запоздалые роды случились

Рис. 5. Сроки постановки на учет по беременности

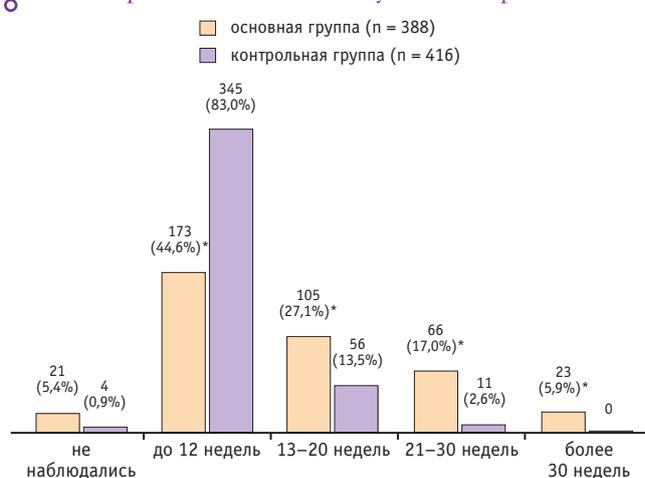


Таблица 3

Структура осложнений беременности у женщин основной и контрольной групп, n (%)

Осложнения	Основная группа (n = 388)			Контрольная группа (n = 416)		
	I триместр	II триместр	III триместр	I триместр	II триместр	III триместр
Всего	176 (45,4)*	201 (51,8)*	333 (85,8)	266 (63,9)	267 (64,2)	346 (83,2)
Гестационный сахарный диабет	6 (1,5)	7 (1,8)	7 (1,8)	5 (1,2)	8 (1,9)	8 (1,9)
Токсикоз	132 (34,0)	—	—	182 (43,8)	—	—
Угроза прерывания беременности (до 22 недель)	72 (18,6)	32 (8,2)	—	138 (33,2)	51 (12,3)	—
Угроза преждевременных родов (22–37 недель)	—	26 (6,7)	61 (15,7)	—	46 (11,0)	45 (10,8)
Инфекционные заболевания	28 (7,2)	74 (19,0)	55 (14,2)	43 (10,3)	104 (25,0)	38 (9,1)
Вагинит	16 (4,1)	33 (8,5)	39 (10,0)	6 (1,4)	33 (7,9)	16 (3,8)
Анемия	14 (3,6)	38 (9,8)	153 (39,4)	8 (1,9)	55 (13,2)	112 (27,0)
Пиелонефрит	4 (1,0)	24 (6,2)	41 (10,6)	12 (2,9)	19 (4,6)	34 (8,2)
Низкая плацентация	13 (3,3)	7 (1,8)	—	17 (4,1)	9 (2,2)	—
Предлежание плаценты	—	—	3 (0,8)	—	—	0
Отеки беременных	0	11 (2,8)	108 (27,8)	0	14 (3,4)	102 (24,5)
Преэклампсия средней тяжести	0	3 (0,8)	40 (10,3)	0	13 (3,1)	70 (16,8)
Преэклампсия тяжелая	0	0	0	0	0	3 (0,7)
Хроническая плацентарная недостаточность, задержка развития плода	0	9 (2,3)	115 (29,6)	0	8 (1,9)	102 (24,5)
Многоводие	0	7 (1,8)	45 (11,6)	0	4 (0,9)	28 (6,7)
Маловодие	0	3 (0,8)	32 (8,2)	0	2 (0,4)	63 (15,1)
Акушерский пессарий	0	0	12 (3,1)	0	0	2 (0,5)

у 4 (1,0%) участниц как в основной, так и в контрольной группе ($p > 0,05$).

Средняя продолжительность родов у юных составила $8,7 \pm 2,5$ часа, у женщин оптимального репродуктивного возраста — $9,6 \pm 2,8$ часа ($p < 0,01$). Длительность первого периода родов у пациенток основной группы — $8,1 \pm 2,5$ часа, в контрольной — $8,9 \pm 2,8$ часа, длительность второго периода — соответственно $23,2 \pm 7,0$ мин против $24,9 \pm 9,6$ мин, третьего периода — $8,4 \pm 4,8$ мин против $9,3 \pm 4,9$ мин (для всех случаев $p < 0,01$). Таким образом, у юных женщин наблюдалась значимо меньшая продолжительность родового акта.

Самопроизвольные роды произошли у 365 (94,0%) юных участниц и у 404 (97,0%) женщин 20–29 лет ($p > 0,05$). Кесарево сечение (табл. 4) произвели у 23 (6,0%) девочек-подростков и у 12 (2,9%) взрослых ($p > 0,05$), при этом доля экстренного оперативного родоразрешения среди женщин основной группы составила 78,0%, среди женщин контрольной — 92,0% ($p < 0,05$).

Быстрые и стремительные роды у юных женщин происходили почти в 2 раза чаще, чем у женщин 20–29 лет: 12,9% против 6,7% ($p < 0,05$), затяжные роды — у 0,8% и 1,4% соответственно ($p > 0,05$).

У участниц основной группы значимо чаще, чем контрольной, имели место хроническая и острая гипоксия плода, много- и маловодие, крупный плод, узкий таз (табл. 5).

Согласно нашему исследованию, отмечалось статистически незначимое, но все же некоторое увеличение числа преждевременных родов у юных женщин (табл. 6).

Средняя масса тела новорожденных в основной группе составила $3349,5 \pm 469,4$ г, в группе контроля — $3416,5 \pm 407,1$ г ($p < 0,01$). Маловесные дети (масса тела — менее 2500 г) у девочек-подростков рождались почти в 6 раз чаще, чем у женщин оптимального репродуктивного возраста (4,0% против 0,7% соответственно, $p < 0,05$). Средняя длина тела новорожденных у матерей-подростков — $51,3 \pm 2,54$ см, у женщин 20–29 лет — $51,7 \pm 2,2$ см ($p < 0,05$).

Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар на первую минуту жизни в группе юных матерей составила $7,9 \pm 0,6$ балла, в группе матерей оптимального репродуктивного возраста — $8,0 \pm 0,5$ балла ($p < 0,05$).

Общая заболеваемость новорожденных, по данным нашего исследования, составила 42,0% в основной группе и 22,0% в контрольной ($p < 0,05$). Выписаны домой 94,3% новорожденных от юных мам и 97,0% от взрослых женщин, пере-

ведены в больницы 5,4% детей пациенток основной группы и 3,0% контрольной ($p > 0,05$). В группе юных женщин был неблагоприятный исход родов — 1 (0,3%) ребенок умер после домашних родов. В контрольной группе случаев ранней неонатальной смерти не было ($p > 0,05$) (табл. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Юные беременные имеют более раннее менархе, сексуально более активны, для них характерны низкая контрацептивная активность, более высокая частота расстройств менструации ($p < 0,001$). Они меньше отягощены гинекологическими заболеваниями и менее подвержены оперативным вмешательствам на органах репродуктивной системы, включая прерывание беременности ($p < 0,001$). Среди осложнений беременности

Таблица 5

Структура и частота осложнений родов у женщин основной и контрольной групп, n (%)

Осложнения родов	Основная группа (n = 388)	Контрольная группа (n = 416)
Предлежание плаценты	3 (0,8)	0
Узкий таз	27 (7,0)*	12 (2,9)
Многоводие	49 (12,6)*	33 (7,9)
Маловодие	38 (9,8)*	66 (15,9)
Поперечное положение плода	2 (0,5)	0
Тазовое предлежание плода	10 (2,6)	11 (2,6)
Крупный плод	50 (12,9)*	29 (7,0)
Острая гипоксия плода	23 (5,9)*	16 (3,8)
Хроническая гипоксия плода	82 (21,1)*	54 (13,0)
Слабость родовой деятельности	17 (4,4)*	25 (6,0)
Быстрые и стремительные роды	50 (12,9)*	28 (6,7)
Затяжные роды	3 (0,8)	6 (1,4)
Разрывы мягких тканей	87 (22,4)*	113 (27,2)
Неправильное вставление	8 (2,1)	2 (0,4)
Акушерские выходные щипцы	1 (0,3)	0
Вакуум-экстракция плода	5 (1,3)*	10 (2,4)
Дефект последа	6 (1,5)	6 (1,4)
Гипотоническое кровотечение	6 (1,5)*	11 (2,6)
Задержка плаценты без кровотечения	6 (1,5)	9 (2,2)
Перинеотомия	128 (33,0)	119 (28,6)
Гистероскопия	75 (19,3)	63 (15,1)

Таблица 6

Структура родов по гестационному сроку в основной и контрольной группах, %

Гестационный срок, недели	Основная группа	Контрольная группа
28–33	1	0
34–36	4	2
37–42	94	97
Более 42 недель	1	1

Таблица 4

Показания к операции кесарева сечения у женщин основной и контрольной групп, n (%)

Показания	Основная группа (n = 23)	Контрольная группа (n = 12)
Острая гипоксия плода	7 (30,4)	3 (25,0)
Аномалии родовой деятельности	5 (21,7)*	5 (41,7)
Утяжеление презкламписи	0*	3 (25,0)
Предлежание плаценты	3 (13,0)*	0
Декомпенсация диабета	2 (8,7)*	0
Диабетическая фетопатия	2 (8,7)*	0
Сумма сочетанных показаний	4 (17,4)*	1 (8,3)

Заболееваемость новорожденных матерей основной и контрольной групп, n (%)

Нозологии	Основная группа (n = 388)	Контрольная группа (n = 416)
Синдром угнетения центральной нервной системы (ЦНС)	72 (18,6)*	27 (6,5)
Синдром возбуждения ЦНС	49 (12,6)*	18 (4,3)
Внутриутробные инфекции	64 (16,5)*	13 (3,1)
Морфофункциональная незрелость	29 (7,5)*	14 (3,4)
Недоношенность	22 (5,7)*	8 (1,9)
Гипотрофия	54 (8,0)*	28 (6,7)
Диабетическая фетопатия	4 (1,0)	4 (0,9)
Ишемическое поражение ЦНС	31 (8,0)*	18 (4,3)
Кровоизлияние в желудочки	2 (0,5)	0
Респираторный дистресс-синдром	12 (3,1)*	0
Порок сердца	2 (0,5)	6 (1,4)
Порок мочеполовой системы	4 (1,0)	0
Порок желудочно-кишечного тракта	6 (1,5)	7 (1,7)
Кефалогематома	11 (2,8)	5 (1,2)

у матерей-подростков преобладают анемия, угроза прерывания беременности, угроза преждевременных родов, быстрые и стремительные роды, многоводие, узкий таз. Биологическая

незрелость организма матерей-подростков предопределяет неблагоприятные перинатальные исходы, такие как маловесность, более низкие баллы по шкале Апгар.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кетова А.А., Коростелева Е.С., Ковалкина А.А. К вопросу о сохранении репродуктивного здоровья подростков. В кн.: Семья в современном мире. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Курск; 2017: 67–71. [Ketova A.A., Korosteleva E.S., Kovalkina A.A. K voprosu o sohraneniі reprodukativnogo zdorov'ya podrostkov. V kn.: Sem'ya v sovremennom mire. Sbornik trudov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Kursk; 2017: 67–71. (in Russian)]
2. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Колтунов И.Е., Короткова С.А., Полякова Е.И., Геворгян А.П. и др. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве. Пробл. репродукции. 2017; 23(6): 60–5. [Sibirskaya E.V., Adamyan L.V., Koltunov I.E., Korotkova S.A., Polyakova E.I., Gevorgyan A.P. i dr. Analiz ginekologicheskoi zabolaeваемости devochek i devushek v Moskve. Probl. reprodukcii. 2017; 23(6): 60–5. (in Russian)]
3. Luttges D.C., Leyton M.C., Leal F.I., Troncoso E.P., Molina G.T. Implications of chilean legal framework in teen pregnancy prevention: conflict and insecurity in health professionals. Rev. Med. Chil. 2016; 144(10): 1260–5. DOI: 10.4067/S0034-98872016001000004
4. Ларюшева Т.М., Истомина И.Г., Баранов А.Н. Сравнительная характеристика клинических показателей течения беременности и родов у женщин подросткового и оптимального репродуктивного возраста. Журн. акушерства и женских болезней. 2016; 65(1): 34–42. [Laryusheva T.M., Istomina I.G., Baranov A.N. Sravnitel'naya harakteristika klinicheskikh pokazatelej techeniya beremennosti i rodov u zhenshchin podrostkovogo i optimal'nogo reprodukativnogo vozrasta. Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznej. 2016; 65(1): 34–42. (in Russian)]
5. Загдай С.П., Ермашева М.А. Особенности состояния здоровья юной матери и ее ребенка. Смоленский мед. альманах. 2017; 1: 138–42. [Zagday S.P., Ermasheva M.A. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya yunoj materi i ee rebenka. Smolenskij med.al'manah. 2017; 1: 138–42. (in Russian)]
6. Степашов Н.С., Бердникова Т.В. Брак и материнство юных матерей. В кн.: Семья в современном мире. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Курск; 2017: 141–45. [Stepashov N.S., Berdnikova T.V. Brak i materinstvo yunyh materej. V kn.: Sem'ya v sovremennom mire. Sbornik trudov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Kursk; 2017: 141–45. (in Russian)]
7. Черных А.В., Белов Е.В., Шевцов А.Н. Антропометрические показатели поперечноразмера таза у юных первородящих. Новая наука: от идеи к результату. 2016; 1–2: 5–7. [Chernyh A.V., Belov E.V., Shevcov A.N. Antropometricheskie pokazateli poperechnorozhennogo taza u yunyh pervorodyashchih. Novaya nauka: ot idei k rezul'tatu. 2016; 1–2: 5–7. (in Russian)]
8. Баринов С.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Ралко В.В., Дудкова Г.В., Фрикель Е.А. и др. Течение беременности и исходы родов в возрастном аспекте. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016; 1(2): 18–24. [Barinov S.V., Shamina I.V., Tirskeya Yu.I., Ralko V.V., Dudkova G.V., Fritel' E.A. i dr. Techenie beremennosti i iskhody rodov v vozrastnom aspekte. Fundamental'naya i klinicheskaya medicina. 2016; 1(2): 18–24. (in Russian)]
9. Шевлюкова Т.П., Чабанова Н.Б., Галиева Г.Д., Боечко Д.И. Особенности течения гестационного периода и родов в подростковом возрасте. Актуальные научные исследования в современном мире. 2017; 6–2(26): 110–13.1. [Shevlyukova T.P., Chabanova N.B., Galieva G.D., Boechko D.I. Osobennosti techeniya gestacionnogo perioda i rodov v podrostkovom vozraste. Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire. 2017; 6–2(26): 110–13.1. (in Russian)]
10. Socolov D.G., Iorga M., Carauleanu A., Ilea C., Blidaru I., Boiculescu L. et al. Pregnancy during adolescence and associated risks: an 8-year hospital-based cohort study (2007–2014) in Romania, the country with the highest rate of teenage pregnancy in Europe. Biomed Res Int. 2017; 2017: 9205016. DOI: 10.1155/2017/9205016
11. Муц Е.Ю., Чижова Ж.Г., Ермашева М.А., Марченкова Ю.В. Состояние здоровья девочек шестнадцатилетнего возраста. Смоленский мед. альманах. 2017; 4: 82–5. [Muc E.Yu., Chizhova Zh.G., Ermasheva M.A., Marchenkova Yu.V. Sostoyanie zdorov'ya devochek shestnadcatiletnego vozrasta. Smolenskij med. al'manah. 2017; 4: 82–5. (in Russian)]
12. Medhi R., Das B., Das A., Ahmed M., Bawri S., Rai S. Adverse obstetrical and perinatal outcome in adolescent mothers associated with first birth: a hospital-based case-control study in a tertiary care hospital in North-East India. Adolesc. Health Med. Ther. 2016; 7: 37–42. DOI: 10.2147/AHMT.S91853
13. Yu S.H., Mason J., Crum J., Cappa C., Hotchkiss D.R. Differential effects of young maternal age on child growth. Glob. Health Action. 2016; 9(1): 31171. DOI: 10.3402/gha.v9.31171
14. Salam R.A., Faqqah A., Sajjad N., Lassi Z.S., Das J.K., Kaufman M. et al. Improving adolescent sexual and reproductive health: a systematic review of potential interventions. Adolesc. Health. 2016; 59(4S): S11–28. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2016.05.022
15. Lee S.H., Lee S.M., Lim N.G., Kim H.J., Bae S.H., Ock M. et al. Differences in pregnancy outcomes, prenatal care utilization, and maternal complications between teenagers and adult women in Korea: a nationwide epidemiological study. Medicine (Baltimore). 2016; 95(34): e4630. DOI: 10.1097/MD.0000000000004630



Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом

О.В. Папышева¹, Н.М. Старцева², И.В. Савенкова², Г.А. Аракелян², Т.А. Маяцкая¹, О.А. Попова¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения города Москвы

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

Цель исследования: изучение состояния здоровья новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД) (состояния при рождении, перинатальной заболеваемости, течения раннего неонатального периода).

Дизайн: проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 219 беременных с ГСД, 33 беременные без нарушений углеводного обмена и их новорожденные. Среди обследованных с ГСД 102 (46,6%) получали инсулинотерапию, 110 (50,2%) — только диету, у 7 (3,2%) ГСД был диагностирован лишь постфактум — по рождению ребенка с фенотипическими признаками диабетической фетопатии (ДФ). Анализировали антропометрические характеристики новорожденных, признаки ДФ, особенности течения раннего неонатального периода.

Результаты. Матери, родившие крупных детей, до 12 недель беременности прибавляли в весе больше, чем родившие детей с нормальным весом: 3,0 (2,0; 5,0) и 2,0 (1,0; 4,0) кг соответственно ($p < 0,05$). ДФ у новорожденных от матерей с ГСД, получавших диетотерапию, диагностирована в 1,4 раза реже, чем у детей от матерей, находившихся на инсулинотерапии: 39 (35,4%) против 51 (50,0%) соответственно ($p = 0,02$). Ведущим проявлением ДФ являлась морфофункциональная незрелость: у 68 (70,1%) из 97 детей с диагнозом ДФ, в целом при ГСД матери — у 120 (54,8%). Перинатальное поражение центральной нервной системы в 1,3 раза чаще наблюдалось у новорожденных группы инсулинотерапии, чем у младенцев из группы диетотерапии: 40 (39,2%) против 32 (29,1%), а снижение сосательного рефлекса — в 2,6 раза чаще: 59 (57,8%) против 24 (21,8%) ($p < 0,05$).

Заключение. Состояние детей от матерей с ГСД определяется преимущественно морфофункциональными нарушениями. Заболеваемость новорожденных от матерей, получавших инсулинотерапию, была выше, чем детей, матери которых получали диетотерапию ГСД. Значимым фактором, определяющим вес плода при ГСД, является гестационное увеличение массы тела в I триместре.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, диабетическая фетопатия, макросомия, морфофункциональная незрелость.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Папышева О.В., Старцева Н.М., Савенкова И.В., Аракелян Г.А., Маяцкая Т.А., Попова О.А. Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 12–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-12-18



The Health of Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus

O.V. Papysheva¹, N.M. Startseva², I.V. Savenkova², G.A. Arakelyan², T.A. Mayatskaya¹, O.A. Popova¹

¹ N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow City Department of Health; 2 Gospitalnaya Square, Moscow, Russian Federation 111020

² Peoples' Friendship University of Russia; 6 Mikluho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

Study Objective: To evaluate the health of infants born to mothers with gestational diabetes mellitus (GDM) (condition at birth, perinatal morbidity, and the course of the early neonatal period).

Study Design: This was a prospective, comparative study.

Materials and Methods: The study sample included 219 pregnant women with GDM, 33 pregnant women without carbohydrate metabolism disorders, and infants born to all these women. In the GDM group, 102 women (46.6%) received insulin therapy, 110 women (50.2%) were treated through diet only, and in seven cases (3.2%) GDM was diagnosed only post factum, i.e. after the birth of a baby with phenotypic features of diabetic fetopathy (DF). The following parameters were assessed in the study: anthropometric measurements of the newborns, signs of DF, and characteristics of the early neonatal period.

Study Results: Mothers who gave birth to large infants had gained more weight before week 12 of gestation than those who had normal-weight infants: 3.0 (2.0; 5.0) vs. 2.0 (1.0; 4.0) kg, respectively ($p < 0.05$). In infants born to mothers with GDM who were treated through diet only, DF was observed 1.4 times less frequently than in those born to women who received insulin: 39 (35.4%) vs. 51 (50.0%), respectively ($p = 0.02$). Diabetic fetopathy was primarily manifested by morphofunctional immaturity: It was seen in 68 out of 97 (70.1%) infants with DF ($n = 97$), and in 120 infants born to women with GDM (54.8%). Infants born in the insulin-therapy group had perinatal central-nervous-system disorder 1.3 times more often than newborns whose mothers were treated through diet only: 40 (39.2%) vs. 32 (29.1%); and a reduced sucking reflex 2.6 times more often: 59 (57.8%) vs. 24 (21.8%) ($p < 0.05$).

Аракелян Гаянэ Альбертовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: gayanka92@yandex.ru

Маяцкая Татьяна Александровна — врач-педиатр ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана» ДЗМ. 111020, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2. E-mail: Doc.29gkb@gmail.com

Папышева Ольга Виуленовна — к. м. н., главный врач ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана» ДЗМ. 111020, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2. E-mail: viulen@mail.ru

Попова Ольга Анатольевна — врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана» ДЗМ. 111020, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2. E-mail: olusik65@mail.ru

Савенкова Ирина Викторовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: iridescentgirl@yandex.ru

Старцева Надежда Михайловна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3415-3773. E-mail: n.startseva@yohoo.com

Conclusion: The health of infants born to mothers with GDM is primarily dependent on morphological and functional abnormalities. Morbidity was higher among children born to mothers who received insulin than in those born to women whose GDM was treated through diet only. In women with GDM, weight gain in the first trimester is a significant factor influencing fetal weight.

Keywords: gestational diabetes mellitus, diabetic fetopathy, macrosomia, morphofunctional immaturity.

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

For reference: Papyшева О.В., Startseva N.M., Savenkova I.V., Arakelyan G.A., Mayatskaya T.A., Popova O.A. The Health of Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 12–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-12-18

Наблюдающийся в настоящее время быстрый рост распространенности гестационного СД (ГСД), по-видимому, можно объяснить двумя основными причинами.

Во-первых, это пандемия ожирения, не только спровоцировавшая феномен «цунами» ГСД, но и изменившая его профиль. Так, согласно данным А.Ж. Reichelt и соавт. (2017) [1], за последние 20 лет среди пациенток с ГСД доля имеющих прегестационное ожирение увеличилась как минимум вдвое. Кроме того, эпидемиологически значимо усиливается влияние и других диабетогенных факторов (возраста, ВРТ и пр.) не только на частоту, но и на характер ГСД.

Во-вторых, рост числа выявленных случаев ГСД связан с прогрессом диагностики: включением критериев Международной ассоциации групп по исследованию диабета при беременности во многие национальные протоколы обследования, а также с организационными мерами по сплошному скринингу гипергликемии у беременных [2–4].

Изменение в профиле ГСД не могло не изменить и состояние здоровья новорожденных от матерей с ГСД. По мнению многих авторов, ГСД сегодня в развитых странах не влияет на уровень мертворождаемости, потребность в реанимационных мероприятиях, частоту респираторного дистресс-синдрома новорожденных [2, 5, 6]. Чем же определяется в современных условиях степень неонатального неблагополучия детей, рожденных матерями с ГСД?

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния здоровья новорожденных от матерей с ГСД (состояния при рождении, перинатальной заболеваемости, течения раннего неонатального периода).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 219 беременных с ГСД и 33 беременные без нарушения углеводного обмена (контрольная группа), родоразрешенные в период со второго квартала 2017 г. по третий квартал 2018 г. в родильном отделении ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана г. Москвы (главный врач — к. м. н. Папышева О.В.). Обследовали также новорожденных от этих матерей. В исследование входили только женщины с одноплодной доношенной беременностью (37,0–41,0 недели гестации).

Диагноз ГСД был поставлен на основании критериев, утвержденных Министерством здравоохранения РФ в виде клинических рекомендаций (2014) [7]. Среди обследованных с ГСД 102 (46,6%) получали инсулинотерапию, 110 (50,2%) — только диету, у 7 (3,2%) ГСД был диагностирован лишь по факту (не было скрининга гипергликемии во время беременности либо при зафиксированной гипергликемии натощак ГСД не был диагностирован) — по рождению ребенка с фенотипическими признаками диабетической фетопатии (ДФ).

Проводили анкетирование пациенток, изучая:

- 1) семейный анамнез нарушений углеводного обмена и ожирения;
- 2) хронические соматические и гинекологические заболевания;

3) репродуктивный анамнез;

4) осложнения настоящей беременности, сроки выявления ГСД.

Оценивали уровень прегестационного ожирения (масса тела, соответствующая началу I триместра беременности (кг/м²) [8].

Обследование новорожденных:

1) оценка в родзале — антропометрические характеристики, в т. ч. окружность головы, окружность груди, массовый индекс Кетле-I; оценка по шкале Апгар; определение фенотипических признаков ДФ [8, 9];

2) уровень гликемии в капиллярной крови;

3) клиническая оценка течения раннего неонатального периода;

4) ЭхоКГ и нейросонография на третьи сутки жизни.

Диагноз ДФ ставили при наличии у новорожденного двух и более фенотипических/клинико-морфологических признаков или сочетания одного из них с одним и более клинико-лабораторным.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы Statistica v. 10.0. (StatSoft Inc., США). Для всех качественных признаков указаны абсолютные и относительные частоты, для количественных — медиана (Me) и 25-й, 75-й процентиля. При сравнении бинарных признаков с целью определения статистической значимости различий использовали точный критерий Фишера, для количественных признаков — критерий Манна — Уитни (уровень значимости $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Чтобы определить общие характеристики состояния здоровья матерей с ГСД, сравнивали частоту типичных, описанных в литературе клинико-анамнестических факторов риска ГСД [4, 9].

Мы оценивали традиционные клинико-анамнестические факторы риска ГСД [1, 4]. Как следует из *таблицы 1*, беременные с ГСД были старше и имели большую массу тела, чем участницы контрольной группы. Частота ожирения у беременных с ГСД поистине впечатляет: это почти половина обследованных.

Как видно из *таблицы 1*, пациенткам с избыточной массой тела и ожирением чаще требовалась инсулинотерапия, чем женщинам с нормальной массой тела. Действительно, в группе диетотерапии доля беременных с ожирением 1–3-й степени была в 1,3 раза меньше, чем среди получавших инсулин (см. *табл. 1*). Это позволило бы рассматривать ГСД, требующий инсулинотерапии, как более тяжелую форму, с более выраженной инсулинорезистентностью (ИР), чем ГСД, при котором достаточно диетотерапии. Однако частота макросомии новорожденных у пациенток, получавших инсулинотерапию и диетотерапию, была сопоставимой (см. ниже).

Вероятно, объяснение этого факта может быть связано с более поздними сроками диагностики ГСД в группе получавших только диетотерапию: 26,0 (21,0; 30,0) недель против

Основные клинико-anamнестические факторы риска гестационного сахарного диабета (ГСД) у обследованных женщин

Показатели	Группа ГСД (всего) (n = 219)	Группа инсулинотерапии ГСД (n = 102)	Группа диетотерапии ГСД (n = 110)	Контрольная группа (n = 33)
Возраст, годы Me (25%; 75%)	32,2 (29,0; 36,0)	32,0 (29,0; 37,0)	32,0 (28,0; 36,0)	29,3 (27,0; 33,0)*
Прегестационная масса тела, кг Me (25%; 75%)	79,0 (63,0 ; 96,0)	81,0 (67,0; 97,0)	76,0 (62,0; 90,0)**	56,0 (54,0; 65,0)*
Прегестационный индекс массы тела, кг/м ² Me (25%; 75%)	28,3 (23,7; 34,7)	29,0 (24,5; 36,3)	27,5 (22,8; 33,9)**	20,0 (19,8; 22,5)*
Ожирение 1–3-й степени, n (%)	94 (42,9)	51 (50,0)	42 (38,2)	0
Сахарный диабет 2 типа у родственников 1–2-го поколения, n (%)	113 (51,6)	54 (52,9)	53 (48,2)	8 (24,2)*
Сахарный диабет 2 типа у родственников 1-й линии (мать, отец), n (%)	70 (32,0)	36 (35,3)	34 (30,9)	2 (6,1)*
Ожирение у родственников, n (%)	123 (56,2)	57 (55,9)	61 (55,4)	11 (33,3)*
Синдром поликистозных яичников, n (%)	20 (9,1)	8 (7,8)	12 (10,9)	2 (6,1)
Использование вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе, n (%)	10 (4,6)	7 (6,9)	3 (2,7)	2 (6,1)
ГСД в анамнезе (только повторнородящие), n (%)	24 из 110 (21,8)	15 из 54 (27,8)	9 из 51 (17,6)	1 из 8 (12,5)*
Макросомия в анамнезе (только повторнородящие), n (%)	31 из 110 (28,2)	18 из 54 (33,3)	13 из 51 (25,5)	0

* Здесь и в таблицах 2, 3 и 5: отличия от группы ГСД (всего) статистически значимы (p < 0,05).

** Здесь и в таблице 5: отличия от группы инсулинотерапии статистически значимы (p < 0,05).

24,0 (14,0; 28,0) недель в группе инсулинотерапии (p < 0,05). Точно так же различались и сроки взятия на учет у эндокринолога: 29,0 (23,0; 32,0) недель в группе инсулинотерапии и 30,0 (26,5; 35,0) недель в группе диетотерапии (p < 0,05). Это различие было обусловлено не ранней манифестацией ГСД (в I триместре), а констатацией гипергликемии натощак в конце II–III триместре у 57 (51,8%) обследованных, находившихся на диетотерапии.

Что касается осложнений настоящей беременности у пациенток с ГСД, то, как следует из таблицы 2, наиболее частым из них была преэклампсия. Данное заболевание у них имело место в 3,2 раза чаще, чем в контрольной группе (p < 0,05).

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с ГСД значительно чаще, чем в контрольной группе, диагностиро-

вали угрозу прерывания в I и II триместрах беременности (p < 0,05). Это влекло за собой более частое назначение аналогов прогестерона: более 35% обследованных с ГСД получали препараты прогестерона начиная с I триместра, т. е. в 1,6 раза чаще, чем беременные без нарушений углеводного обмена. При этом средняя продолжительность курса лечения составила 11 недель, максимальная — 36 (!) недель.

У женщин с ГСД родились 219 живых доношенных новорожденных, у женщин без нарушения углеводного обмена — 33.

Как следует из таблицы 3, макросомия не была ведущей фенотипической особенностью новорожденных от матерей с ГСД, встречалась лишь у каждого четвертого.

Даже при ДФ макросомия была менее чем у половины детей (табл. 4).

Осложнения беременности у обследованных женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и без него, n (%)

Осложнения	Группа ГСД (всего) (n = 219)	Группа инсулинотерапии ГСД (n = 102)	Группа диетотерапии ГСД (n = 110)	Контрольная группа (n = 33)
Ранний токсикоз	55 (25,1)	32 (31,4)	23 (20,1)	10 (30,3)
Преэклампсия	126 (57,5)	63 (61,8)	59 (53,6)	6 (18,2)*
Угроза прерывания в I триместре	77 (35,2)	36 (35,3)	39 (35,5)	4 (12,1)*
Угроза прерывания во II триместре	53 (24,2)	29 (28,4)	24 (21,8)	1 (3,0)*
Угроза прерывания в III триместре	23 (10,5)	7 (6,9)	15 (13,6)	0
Применение препаратов прогестерона	86 (39,3)	44 (43,1)	40 (36,4)	8 (24,2)*
Продолжительность применения препаратов прогестерона, недели Me (25; 75)	11,0 (5,8; 19,0)	11,0 (5,0; 18,0)	13,0 (5,0; 20,5)	8,0 (4,0; 16,0)

Антропометрические характеристики новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и без него

Характеристики	Группа ГСД (всего) (n = 219)	Группа инсулинотерапии ГСД (n = 102)	Группа диетотерапии ГСД (n = 110)	Контрольная группа (n = 33)
Макросомия, n (%)	57 (26,0)	22 (21,6)	30 (27,3)	2 (6,1)*
Задержка роста плода I–III степени, n (%)	15 (6,8)	7 (6,9)	8 (7,3)	0
Масса тела, г Me (25%; 75%)	3670 (3260; 4000)	3585 (3250; 3900)	3690 (3300; 4010)	3300 (3130; 3590)
Рост, см Me (25%; 75%)	53 (51; 54)	53 (51; 54)	53 (51; 54)	52 (51; 53)
Индекс Кетле-I, г/см Me (25%; 75%)	69,4 (64,0; 73,8)	68,8 (62,7; 72,4)	69,6 (64,7; 73,8)	65,4 (61,4; 69,4)
Окружность груди, см Me (25%; 75%)	35 (34,0; 36,0)	35,0 (34,0; 36,0)	35,0 (34,0; 36,0)	34 (33,0; 35,0)
Разница между окружностями головы и груди, см Me (25%; 75%)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)

Согласно нашим данным, зависимость между крупными размерами плода и весом матери до беременности не обнаружена: 80,0 (70,0; 90,0) кг у матерей, родивших детей с массой тела более 4000 г, и 79,0 (63,0; 96,0) кг у родивших детей с нормальным весом. Однако выявлена значимая зависимость от степени гестационного увеличения массы тела (ГУМТ) в I триместре. Матери, родившие крупных детей, до 12 недель беременности прибавляли в весе значительно больше, чем родившие детей с нормальной массой тела: 3,0 (2,0; 5,0) и 2,0 (1,0; 4,0) кг соответственно.

В целом, антропометрические показатели (вес, рост, окружность груди) и их производные (индекс Кетле-I, разница между окружностями головы и груди) в группах диеты

и инсулинотерапии статистически значимо не различались (см. табл. 3).

У детей с ДФ вследствие большей частоты диспропорциональной макросомии (47,4%) индекс Кетле-I был значительно выше, чем у новорожденных без ДФ (см. табл. 4).

Согласно полученным данным, проблема ДФ отнюдь не сводится к макросомии. Даже среди внешних признаков у новорожденных с ДФ макросомия не являлась ведущим (рис.). Среди фенотипических признаков ДФ наиболее часто встречались пастозность мягких тканей (у 9/10 детей с ДФ), кушингоидный тип телосложения (короткая шея, лунообразное лицо и различные признаки морфофункциональной незрелости — МФН).

Несмотря на то что беременные, находившиеся на диетотерапии ГСД, чаще рожали крупных детей, чем получавшие инсулин, ДФ у их новорожденных диагностирована в 1,4 раза реже: 39 (35,5%) против 51 (50,0%) соответственно (p = 0,02).

Как показало наше исследование, для диагностики ДФ гораздо большее значение имели клинико-лабораторные

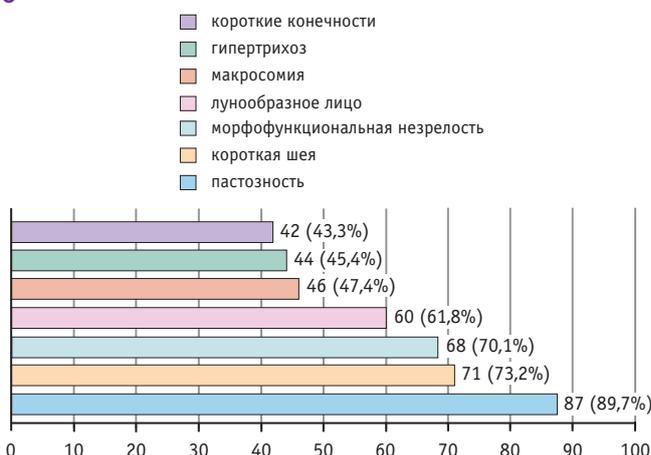
Таблица 4

Антропометрические характеристики новорожденных с диабетической фетопатией (ДФ) и без нее

Характеристики	Новорожденные с ДФ (n = 97)	Новорожденные без ДФ (n = 122)
Макросомия, n (%)	46 (47,4)	11 (9,0)#
Задержка роста плода I–III степени, n (%)	2 (2,1)	11 (9,0)
Масса тела, г Me (5%; 95%)	3979 (2610; 5050)	3654 (2590; 4630)#
Рост, см Me (5%; 95%)	53,5 (49,0; 57,0)	52,6 (48,0; 57,0)#
Индекс Кетле-I, г/см Me (5%; 95%)	73,2 (54,4; 88,6)	69,2 (54,0; 84,1)#
Окружность груди, см Me (5%; 95%)	35,6 (32,0; 39,0)	34,9 (32,0; 38,0)#
Разница между окружностями головы и груди, см Me (5%; 95%)	0,6 (-2,0; 2,0)	0,8 (0; 2,0)#

P < 0,05.

Рис. Основные фенотипические признаки диабетической фетопатии у обследованных новорожденных (n = 97)



показатели, нарушения процессов адаптации, нежели антропометрические характеристики.

При этом оценки по шкале Апгар новорожденных от матерей с ГСД не отличалась от таковых в контрольной группе. В группе ГСД в целом, а также в группах инсулинотерапии и диетотерапии оценки на 1-й/5-й минуте составили 8,0 (8,0; 9,0)/9,0 (8,0; 9,0) баллов, а в контрольной группе — 8,0 (8,0; 9,0)/9,0 (9,0; 10,0) баллов.

Высокая частота МФН (табл. 5) у новорожденных от матерей с ГСД (более половины обследованных) отнюдь не была обусловлена сроком гестации. Средний срок, при котором произошло родоразрешение пациенток с ГСД, составил 39,5 (38,5; 40,0) недели: у родивших младенцев с признаками МФН — 39,5 (38,0; 39,5) недели, без таковых — 39,5 (38,5; 40,0) недели ($p > 0,05$).

Как следует из данных таблицы 5, синдром угнетения ЦНС осложнил ранний неонатальный период трети новорожденных от матерей с ГСД, а при ДФ — уже двух третей ($n = 59, 60,8\%$), тогда, как в контрольной группе это осложнение встречалось лишь у двоих младенцев (см. табл. 5).

Актуальность проблемы перинатальных поражений ЦНС детей от матерей с ГСД подтверждена результатами постнатальной сонографии (третьи сутки жизни). Повышенная эхогенность перивентрикулярной зоны выявлена у 111 (50,7%) новорожденных от матерей с ГСД, тогда как в контрольной группе — у 7 (21,2%), т. е. в 2,4 раза реже ($p < 0,05$). При ДФ этот признак встречался еще чаще — у 58 (59,8%) новорожденных.

Снижение мышечного тонуса, угнетение рефлексов при оценке рожденных в родзале отмечали также у половины новорожденных от матерей с ГСД (см. табл. 5), вялое сосание — у трети, тогда как в контрольной группе — лишь у двоих. Подавляющее большинство детей с ДФ ($n = 74, 76,3\%$) вообще не смогли осуществить акт сосания при раннем прикладывании к груди.

Согласно данным таблицы 5, состояние новорожденных от матерей, получавших инсулинотерапию, было более тяжелым, чем у младенцев, чьи матери находились на диетотерапии, хотя оценки по шкале Апгар у них практически не различались, а частота макросомии была большей. Так, перина-

тальное поражение ЦНС в 1,3 раза, а снижение сосательного рефлекса — в 2,6 раза чаще наблюдалось у новорожденных от матерей на инсулинотерапии по сравнению с детьми матерей, только соблюдавших диету (для последнего признака различия статистически значимы, $p < 0,05$).

Гипогликемия также несколько чаще встречалась у детей из группы инсулинотерапии, чем из группы диетотерапии: у каждого 5-го и у каждого 7-го соответственно. Однако различия не были статистически значимыми.

Гипербилирубинемия имела место значительно реже — лишь у 13,7%, что сопоставимо с контрольной группой (12,1%).

Тяжелые «типичные» осложнения, характерные для детей от матерей с СД, отмечены лишь у небольшого числа новорожденных, из них наиболее частой была гепатомегалия: у 56 (25,6%), а при ДФ — у 45 (46,4% от 97); респираторный дистресс-синдром — у 23 (10,5%), при этом 20 из них имели диагноз ДФ (20,6% от 97).

Гипертрофическая кардиомиопатия диагностирована у 17 (7,8%, все дети с ДФ). Как следует из таблицы 5, в группе инсулинотерапии дети в 5,1 раза чаще страдали кардиомиопатией, чем рожденные от матерей из группы диетотерапии. С сопоставимой частотой как в контрольной группе, так и у новорожденных от матерей с ГСД встречались пороки сердца: 21 (9,6%) и 4 (12,1%) соответственно ($p > 0,05$). Основную часть из них составляли малые (клапанные) пороки: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок (19 (8,7%) в группе ГСД).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ подтвердил значимость основных диabetогенных факторов — возраста и избыточной прегестационной массы тела. Более того, можно говорить о своеобразном «патологическом дуэте» — ожирении и ГСД. Примерно у половины пациенток с ГСД ожирение носило семейный характер, встречалось среди родственников 1-й и 2-й линии. Генетический и/или эпигенетический характер ожирения, метаболического синдрома на сегодняшний день можно считать доказанным фактом [2, 10, 11]. ГСД, бесспорно, следует рассматривать как одно из проявлений метаболического синдрома.

Таблица 5

Основные осложнения раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом (ГСД) и без него, n (%)

Осложнения	Группа ГСД (всего) (n = 219)	Группа инсулинотерапии ГСД (n = 102)	Группа диетотерапии ГСД (n = 110)	Контрольная группа (n = 33)
Морфофункциональная незрелость	120 (54,8)	58 (56,9)	58 (52,7)	1 (3,0)*
Синдром угнетения центральной нервной системы	76 (34,7)	40 (39,2)	32 (29,1)	2 (6,1)*
Снижение мышечного тонуса	107 (48,9)	33 (32,4)	42 (38,2)	4 (12,1)*
Угнетение сосательного рефлекса	61 (27,9)	59 (57,8)	24 (21,8)**	2 (6,1)*
Гипогликемия	38 (17,4)	21 (20,6)	16 (14,5)	1 (3,0)*
Гипербилирубинемия	30 (13,7)	17 (16,7)	13 (11,8)	4 (12,1)
Респираторный дистресс-синдром	23 (10,5)	12 (11,8)	11 (10,0)	0
Потребность в искусственной вентиляции легких	6 (2,7)	3 (2,9)	2 (1,8)	0
Гипертрофическая кардиомиопатия	17 (7,8)	14 (13,7)	3 (2,7)**	0
Гепатомегалия	56 (25,6)	34 (33,3)	22 (20,0)**	1 (3,0)*

Вопрос назначения препаратов прогестерона, особенно у пациенток с прегестационной ИР, является крайне актуальным сегодня ввиду широкого распространения ВРТ и прочного внедрения данных препаратов в арсенал терапевтических средств. Что первично: низкий уровень эндогенного прогестерона в первой половине беременности у пациенток с ГСД [12] или провоцирующие гипергликемию действия экзогенных препаратов прогестерона? Данные литературы совершенно полярны: от констатации высоких показателей ИР у получавших аналоги прогестерона до отсутствия сколько-нибудь значимого влияния [13–15]. Наше исследование констатирует значимое (в 1,6 раза) увеличение доли пациенток, получавших аналоги прогестерона, в группе с ГСД по сравнению с контрольной. Несомненно, вопрос требует дальнейшего изучения.

Макросомия была у каждого четвертого новорожденного в группе ГСД. Это согласуется с современными данными о частоте макросомии при ГСД в развитых странах: 14,6–45,0% [5, 16].

В масштабном популяционном исследовании С. Billionnet и соавт. (2017) [5] отметили, что масса плода более 4000 г у пациенток, получавших инсулинотерапию, встречалась чаще, чем у находившихся на диетотерапии (18,2% и 14,6% соответственно). Это послужило одним из оснований считать ГСД, требующий инсулинотерапии, более серьезной формой нарушения углеводного обмена.

Согласно нашим данным, наблюдается диаметрально противоположная ситуация (см. табл. 3), что может быть связано с запаздыванием диагностики ГСД и несвоевременным назначением инсулинотерапии. Дети матерей, получавших только диетотерапию, были крупнее (масса тела, индекс Кетле-1), чем у находившихся на инсулинотерапии (хотя различия и не являются статистически значимыми, $p > 0,05$). Поэтому нельзя не согласиться с J. Crus и соавт. (2015), считающими, что макросомия плода является своеобразным показателем качества оказания акушерской и эндокринологической помощи при ГСД. По данным авторов, одна из ведущих причин высокой частоты макросомии — запаздывание диагностики (выявление ГСД позже 26 недель гестации) [17].

Помимо медико-социальных аспектов, среди значимых факторов риска макросомии плода при ГСД обычно выделяют прегестационную ИР (в первую очередь ожирение), а также избыточное ГУМТ [17–19].

Важность показателей ГУМТ именно в первой половине беременности как самостоятельного фактора риска ГСД отмечает ряд авторов [20, 21]. D. Vorihoonhirunsarn и соавт. (2017) [20] показали, что прибавка в весе более 7 кг за I–II триместр в 2,3 раза увеличивает риск ГСД. Наши результаты полностью подтверждают эти данные. Таким образом, крайне важен контроль ГУМТ начиная с ранних сроков гестации.

Согласно нашему исследованию, оценки новорожденных по шкале Апгар во всех анализируемых группах не различались. Это подтверждает мнение многих авторов, что в современных условиях преобладания нетяжелых форм ДФ при ГСД у матери оценка по шкале Апгар не может быть достаточным критерием состояния здоровья новорожденных [3, 16, 22]. Согласно К.Р. Yeagle и соавт. (2018), оценка по шкале Апгар новорожденных от матерей с ГСД позволяет лишь понять, есть ли у ребенка потребность в реанимационной помощи.

Данная ситуация обусловлена тем, что на первое место выходят функциональные проблемы: проявления МФН, перинатальное поражение ЦНС.

Полученные результаты полностью коррелируют с данными литературы о высокой частоте неврологических нарушений у новорожденных при ГСД матери [6, 23]. В частности, для таких младенцев характерен синдром угнетения ЦНС. Причины этого разнообразны: начиная от морфологических изменений формирующейся на фоне гипергликемии плаценты (отек, фиброз стромы и др.), перекрестного реагирования белков нервной ткани с антителами к инсулину и его рецепторам до затрудненных родов при макросомии [23, 24].

Один из наиболее обсуждаемых вопросов — влияние терапии ГСД, получаемой во время беременности, на частоту гипогликемии новорожденного. Тогда как некоторые исследователи отмечают более высокую частоту гипогликемии у детей при применении инсулинотерапии во время беременности (по сравнению с таковой при использовании диеты или пероральных антидиабетических средств) [25, 26], другие такую зависимость не выявляют [27]. Возможно, риск неонатальных осложнений обусловлен не характером терапии, а тем, что пациентки, имеющие потребность в инсулине, отличались более высоким «базовым» риском, прегестационным ожирением, чрезмерным ГУМТ и другими отягчающими факторами. Гипогликемия также несколько чаще встречалась у детей от матерей из группы инсулинотерапии.

Таким образом, современные особенности течения и современный уровень диагностики ГСД обуславливают изменения статуса здоровья новорожденных. Тяжелые «типичные» формы ДФ не являются ведущими в структуре неонатальной заболеваемости. Основные проявления неблагополучия в раннем неонатальном периоде связаны с МФН, перинатальным поражением ЦНС, дезадаптацией в раннем неонатальном периоде. Однако данные МФН, как правило, связаны с эпигенетическими изменениями, что в условиях пандемии метаболического синдрома резко актуализирует проблему ГСД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Состояние в раннем неонатальном периоде новорожденных от матерей с гестационным СД (ГСД) определяется преимущественно морфофункциональными нарушениями. Заболеваемость новорожденных от матерей, получавших инсулинотерапию, была выше, чем детей, матери которых получали диетотерапию ГСД: гипертрофическая кардиомиопатия встречалась в 5,1 раза чаще, угнетение рефлекторной деятельности (сосательного рефлекса) — в 2,6 раза чаще, имелась тенденция к более частым перинатальному поражению ЦНС и гипогликемии.

Вследствие запаздывания диагностики ГСД, несвоевременного начала инсулинотерапии отмечалась тенденция к увеличению частоты макросомии среди детей пациенток, получавших только диету, по сравнению с таковой у младенцев, матери которых находились на инсулинотерапии.

Значимым фактором, определяющим массу плода при ГСД, является гестационное увеличение массы тела в I триместре.

Необходимо избегать необоснованного назначения аналогов прогестерона беременным с прегестационной инсулинорезистентностью. Обследованные с ГСД получали аналоги прогестерона в 1,6 раза чаще, чем беременные без нарушений углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Reichelt A.J., Weinert L.S., Mastella L.S., Gnielka V., Campos M.A., Hirakata V.N. et al. Clinical characteristics of women with gestational diabetes — comparison of two cohorts enrolled 20 years apart in southern Brazil. *Sao Paulo Med. J.* 2017; 135(4): 376–82. DOI: 10.1590/1516-3180.2016.0332190317
- Domanski G., Lange A.E., Ittermann T., Allenberg H., Spoo R.A., Zygmunt M. et al. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. *BMC.* 2018; 18(1): 367. DOI: 10.1186/s12884-018-2005-9
- Yeagle K.P., O'Brien J.M., Curtin W.M., Ural S.H. Are gestational and type II diabetes mellitus associated with the Apgar scores of full-term neonates? *Int. J. Women's Health.* 2018; 10: 603–7. DOI: 10.2147/IJWH.S170090
- Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. *Терапевт. архив.* 2014; 10: 109–15. [Burumkulova F.F., Petrukhin V.A. Gestatsionnyi sakharnyi diabet: vchera, segodnya, zavtra. *Terapevt. arkhiv.* 2014; 10: 109–15. (in Russian)]
- Billionnet C., Mitanchez D., Weill A., Nizard J. Alla F., Hartemann A. et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia.* 2017; 60(4): 636–44. DOI: 10.1007/s00125-017-4206-6
- Никитина И.Л., Конопля И.С., Полянская А.А., Лискина А.С., Попова П.В. Характеристика физического и психомоторного развития детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. *Мед. совет.* 2017; 9: 14–20. [Nikitina I.L., Konoplya I.S., Polyanskaya A.A., Liskina A.S., Popova P.V. Kharakteristika fizicheskogo i psikhomotornogo razvitiya detei, rozhdennykh ot materei s gestatsionnym sakharnym diabetom. *Med. sovet.* 2017; 9: 14–20. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-14-20
- Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол). М.; 2014: 18 с. [Gestatsionnyi sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nablyudenie. *Klinicheskie rekomendatsii (protokol).* М.; 2014: 18 s. (in Russian)]
- Моисеев А.Б., Верещагина Т.Г., ред. Физическое развитие детей и подростков. Учебно-методическое пособие. М.; 2012. 47 с. [Moiseev A.B., Vereshchagina T.G., red. *Fizicheskoe razvitie detei i podrostkov. Uchebno-metodicheskoe posobie.* М.; 2012. 47 s. (in Russian)]
- Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. М.: Миклош; 2009. 272 с. [Evsyukova I.I., Kosheleva N.G. *Sakharny`j diabet: beremenny`e i novorozhdenny`e.* М.: Miklosh; 2009. 272 s. (in Russian)]
- Friedman J.E. Obesity and gestational diabetes mellitus pathways for programming in mouse, monkey, and man—where Do We go next? *The 2014 Norbert Freinkel Award Lecture. Diabetes Care.* 2015; 38(8): 1402–11. DOI: 10.2337/dc15-0628
- Sween L.K., Althouse A.D., Roberts J.M. Early-pregnancy percent body fat in relation to preeclampsia risk in obese women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212(1): 84.E1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.07.055
- Ngala R.A., Fondjo L.A., Gmagna P., Ghartey F.N., Awe M.A. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0181613. DOI: 10.1371/journal.pone.0181613
- Kouhkan A., Khamseh M.E., Moini A., Pirjani R., Valojerdi A.E., Arabipour A. et al. Predictive factors of gestational diabetes in pregnancies following assisted reproductive technology: a nested case-control study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298(1): 199–206. DOI: 10.1007/s00404-018-4772-y
- Zipori Y., Lauterbach R., Matanes E., Beloosesky R., Weiner Z., Weissman A. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth and the risk of gestational diabetes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 230: 6–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.09.011
- Nasioudis D., Doulaveris G., Kanninen T.T. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol.* 2019; 71(2): 155–62. DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04330-7
- Kc K., Shakya S., Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66(suppl. 2): S14–20. DOI: 10.1159/000371628
- Cruz J., Grandía R., Padilla L., Rodríguez S., Hernández García P., Lang Prieto J. et al. Macrosomia predictors in infants born to Cuban mothers with gestational diabetes. *MEDICC Rev.* 2015; 17(3): 27–32.
- Трошина Е.А., Покусеева В.Н., Андреева В.Н.; Мельниченко Г.А., Никифоровский Н.К., ред. Ожирение у женщин. М.; 2017. 272 с. [Troshina E.A., Pokusaeva V.N., Andreeva V.N.; Mel'nichenko G.A., Nikiforovskii N.K., red. *Ozhirenie u zhenshchin.* М.; 2017. 272 s. (in Russian)]
- Gu S., An X., Fang L., Zhang X., Zhang C., Wang J. et al. Risk factors and long-term health consequences of macrosomia: a prospective study in Jiangsu Province, China. *J. Biomed. Res.* 2012; 26(4): 235–40. DOI: 10.7555/JBR.26.20120037
- Boriboonthirunarn D. Second trimester weight gain > 7 kg increases the risk of gestational diabetes after normal first trimester screening. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017; 43(3): 462–7. DOI: 10.1111/jog.13231
- Feng Y., Jiang C.D., Chang A.M., Shi Y., Gao J., Zhu L. et al. Interactions among insulin resistance, inflammation factors, obesity-related gene polymorphisms, environmental risk factors, and diet in the development of gestational diabetes mellitus. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2019; 32(2): 339–47. DOI: 10.1080/14767058.2018.1446207
- Ovesen P.G., Jensen D.M., Damm P., Rasmussen S., Kesmodel U.S. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. A nation-wide study. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28(14): 1720–4. DOI: 10.3109/14767058.2014.966677
- Литвиненко И.А. Эффективность прогнозирования диабетической фетопатии у беременных с гестационным сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2012. 19 с. [Litvinenko I.A. *E`ffektivnost` prognozirovaniya diabeticheskoy fetopatii u beremenny`x s gestatsionny`m saxarny`m diabetom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk.* М.; 2012. 19 s. (in Russian)]
- Михалев Е.В., Шанина О.М., Саприна Т.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2015; 1: 78–86. [Mixalev E.V., Shanina O.M., Saprina T.V. *Gormonal`ny`e, e`lektrolitny`e narusheniya i osobennosti gemostaza u donoshenny`x novorozhdenny`x detei ot materei s gestatsionny`m saxarny`m diabetom. Saxarny`j diabet.* 2015; 1: 78–86. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM2015178-86
- Rowan J.A., Hague W.M., Gao W., Battin M.R., Moore M.P.; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(19): 2003–15. DOI: 10.1056/NEJMoa0707193
- Begum S., Dey S.K., Fatema K. Neonatal glycemic status of infants of diabetic mothers in a tertiary care hospital. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2018; 22(5): 621–6. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_689_17
- Bogdanet D., Egan A., Reddin C., Kirwan B., Carmody L., Dunne F. ATLANTIC DIP: Despite insulin therapy in women with IADPSG diagnosed GDM, desired pregnancy outcomes are still not achieved. What are we missing? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 136: 116–23. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.12.003

Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии

С.Н. Лысенко, М.А. Чечнева, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»



Оригинальная
статья

Цель исследования: улучшение перинатальных исходов путем совершенствования антенатальной диагностики диабетической фетопатии (ДФ) у беременных с различными типами сахарного диабета (СД).

Дизайн: экспериментальное одноцентровое проспективное когортное контролируемое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 668 беременных женщин. В основную группу вошла 241 пациентка с подтвержденным диагнозом СД: гестационным СД, СД 1 типа или 2 типа; в контрольную — 427 беременных, у которых СД был исключен. Проведено ультразвуковое и доплерометрическое исследование всех участниц. В основной группе мы выделили две подгруппы: 100 женщин, у детей которых после рождения не было ДФ, и 141 пациентка, новорожденным которых выставлен диагноз ДФ.

Результаты. Ультразвуковая диагностика ДФ включает оценку макросомии и пропорциональности телосложения плода, фенотипических и висцеральных признаков; функционального состояния плода по гемодинамическим параметрам и состояния парафетальных структур. Анализ фенотипических признаков ДФ показал наибольшую диагностическую значимость повышения ширины лопатки, толщины подкожной клетчатки шеи и живота. Среди висцеральных признаков ДФ наиболее значимы гепатомегалия, кардиомегалия и кардиомиопатия плода, а также увеличение поджелудочной железы (чувствительность — до 100%). Статистически значимые различия между подгруппами ДФ и контрольной группой наблюдались по показателю объемного кровотока в артериях пуповины. Высокая специфичность (до 75,0%) и прогностическая ценность отрицательного результата (до 88,8%) позволяют использовать его для уточнения степени тяжести ДФ.

Заключение. Наименьший срок, на котором можно заподозрить формирование ДФ у плодов от матерей как с СД, так и без установленного диагноза СД, — 16 недель. Наличие ДФ можно предположить на основании снижения коэффициента окружность головы/окружность живота, утолщения подкожной клетчатки шеи, головы, живота, а также кардиомегалии. Специфичности относительно типа СД описанные признаки ДФ не имеют и при любом нарушении углеводного обмена у матери формируются одинаково.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая фетопатия, макросомия плода, беременность.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 19–23. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-19-23

Ultrasound Diagnosis of Diabetic Fetopathy

S.N. Lysenko, M.A. Chechneva, V.A. Petrukhin, F.F. Burumkulova

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; 22A Pokrovka St., Moscow, Russian Federation 101000



Original
Paper

Objective of the Study: To improve perinatal outcomes by refining the antenatal diagnosis of diabetic fetopathy (DF) in pregnant women with various types of diabetes mellitus (DM).

Study Design: This was an experimental, single-center, prospective, cohort, controlled study.

Materials and Methods: Six hundred and sixty-eight pregnant women were examined in the study. The main group consisted of 241 patients with verified DM: gestational DM, type 1 DM, or type 2 DM. The control group was made up of 427 pregnant women in whom DM had been ruled out. All participants underwent ultrasound and Doppler scanning. Patients in the main group were divided into two subgroups: women whose infants did not have DF (n = 100) after birth and patients whose newborns were diagnosed with DF (n = 141).

Study Results: Ultrasound diagnosis of DF includes an assessment of macrosomia, fetal proportionality, phenotypic and visceral signs of DF, functional status of the fetus, as evaluated by its hemodynamic parameters, and condition of the structures surrounding the fetus. Analysis of the phenotypic signs of DF showed that an increase in scapular width and thickness of the neck and abdominal subcutaneous tissue of the fetus had the highest diagnostic value for identifying this condition. Among the visceral signs of DF, the most significant were fetal hepatomegaly, cardiomegaly, and cardiomyopathy, and pancreatic enlargement (sensitivity up to 100%). There were statistically significant differences between the DF subgroups, on the one hand, and the control group, on the other, in volumetric blood flow in the umbilical arteries. The high specificity (up to 75.0%) and prognostic value (up to 88.8%) of a negative result mean that it can be used for clarifying the grade of DF.

Conclusion: DF can be suspected in fetuses of mothers either with DM or without verified DM no earlier than at week 16 of gestation. The diagnosis of DF may be suggested by a reduced head circumference/abdominal circumference ratio, thickening of the neck, head and abdominal subcutaneous tissue of the fetus, or cardiomegaly. These parameters are non-specific as to the type of DM, and are the same in women with all types of carbohydrate metabolism disorder.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic fetopathy, fetal macrosomia, pregnancy.

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

For reference: Lysenko S.N., Chechneva M.A., Petrukhin V.A., Burumkulova F.F. Ultrasound Diagnosis of Diabetic Fetopathy. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 19–23. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-19-23

Бурумкулова Фатима Фархадовна — д. м. н., ведущий научный сотрудник терапевтического кабинета ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 6592-7736. E-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru

Лысенко Сергей Николаевич — к. м. н., старший научный сотрудник отделения перинатальной диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 3442-6268. E-mail: serzwer@mail.ru

Петрухин Василий Алексеевич — д. м. н., профессор, директор ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9236-6783. E-mail: petruhin271058@mail.ru

Чечнева Марина Александровна — д. м. н., руководитель отделения перинатальной диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 2292-6321. E-mail: marina-chechneva@yandex.ru

По современным представлениям, гипергликемия, выявленная во время беременности, подразделяется на гестационный СД (ГСД) и прегестационный, к которому относятся СД 1 типа, 2 типа, MODY и манифестный СД, впервые выявленный во время беременности [1]. В Сент-Винсентской декларации в качестве одной из целей обозначено, что исходы беременности у женщин с СД должны быть близки к исходам у здоровых женщин [2].

До эры инсулинотерапии беременность наступала не более чем у 5% женщин с СД [3], при этом у них наблюдалась высокая материнская (до 50%) и перинатальная (до 90%) смертность. Достижения современной акушерской диабетологии дали возможность кардинально снизить у таких пациенток перинатальную заболеваемость, смертность, количество материнских осложнений при беременности, осложнений в родах и пuerперии [4].

Частота нарушений развития плода при отсутствии лечения ГСД приближается к 100%, это приводит к высокой перинатальной смертности, достигающей в некоторых регионах России 30–40%. Отмечено, что мертворождаемость при прегестационном диабете (19,7‰) и при ГСД (33,7‰) выше, чем в здоровой популяции (5,5‰) [5].

В зависимости от срока проявления внутриутробной патологии при СД выделяют диабетическую гамеопатию, бластопатию, эмбриопатию и фетопатию (ДФ). Считается, что плод от матерей с СД, даже при удовлетворительном его контроле, всегда имеет риск развития ДФ [6], частота которой колеблется от 49% до 60%.

Обследование детей от матерей с СД выявило неблагоприятный кардиометаболический профиль и высокий риск развития у них СД 2 типа, ожирения, артериальной гипертензии и аритмий в более взрослом возрасте, что обусловлено внутриутробным метаболическим программированием [7]. Материнская гипергликемия и гиперинсулинизм плода проявляются в начале внеутробной жизни как инсулинорезистентность, и это играет главенствующую роль в возникновении будущих проблем со здоровьем. [8, 9]. Данное явление лежит в основе концепции фетального происхождения взрослых болезней.

Ранняя диагностика ДФ должна способствовать своевременному выбору адекватной акушерской тактики. ДФ — одно из показаний для инсулинотерапии. Своевременная и адекватная коррекция материнской гипергликемии обеспечивает успешность постнатальной адаптации новорожденного и профилактику у него гипогликемии.

Цель исследования: улучшение перинатальных исходов путем совершенствования антенатальной диагностики ДФ у беременных с различными типами СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2011–2017 гг. проведено экспериментальное одноцентровое проспективное когортное контролируемое исследование на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (директор — д. м. н., профессор Петрухин В.А.). В исследовании принимали участие 668 беременных женщин. Все они были разделены на две группы. В основную группу вошла 241 беременная с подтвержденным диагнозом СД: ГСД, СД 1 типа или 2 типа; в контрольную — 427 беременных, у которых диагноз СД был исключен.

Состояние плода оценивали с помощью УЗИ и доплерографического исследования, которое проводилось с использованием аппарата Accuvix V20 компании Samsung.

Мы выделили подгруппы плодов с макросомией (масса плода — более 90П) и группу плодов с массой плода менее 25П. В основной группе с макросомией плода было 87 беременных, в контрольной группе — 54. Беременных с плодом массой менее 25П в основной группе было 55, в контрольной — 123.

Для выявления наиболее значимых фенотипических, висцеральных признаков ДФ, оценки состояния плацентарного комплекса и определения особенностей гемодинамики плода при ДФ в основной группе мы выделили две подгруппы: 100 беременных, у детей которых после рождения не было ДФ, и 141 пациентка, новорожденным которых выставлен диагноз ДФ.

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась при помощи программы Microsoft Excel. Для каждого показателя была рассчитана медиана, вычислены перцентили от 1 до 99. Определены линейная корреляция и ковариация показателей. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Манна — Уитни. Проведен дискриминантный анализ данных. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Традиционная ультразвуковая диагностика ДФ включает в себя оценку макросомии и пропорциональности телосложения плода, фенотипических и висцеральных признаков; функционального состояния плода по гемодинамическим параметрам и состояния парафетальных структур.

В ходе исследования не найдены специфические признаки и сроки формирования ДФ в зависимости от типа СД.

Последовательность появления признаков ДФ во II триместре беременности следующая:

- 16–18 недель: изменение телосложения плода (снижение коэффициентов окружность головы/окружность живота (ОГ/ОЖ), длина бедренной кости (ДБ)/ОЖ, утолщение подкожной клетчатки шеи, живота, головы);
- 19–20 недель: появление макросомии, гепатомегалии, кардиомегалии, увеличение лопатки, буккального индекса, упругости стенки артерии пуповины (АП) и минутного объема в ней;
- 21–22 недели: утолщение поджелудочной железы, появление многоводия;
- более 22 недель: кардиомиопатия (нарушение сократимости миокарда), диффузное утолщение плаценты.

Для оценки значимости каждого эхографического критерия в выявлении ДФ и последовательности их появления каждый признак был повторно ретроспективно оценен в когорте новорожденных после 30 недель с подтвержденными неонатальными признаками ДФ.

Одним из значимых критериев являлась макросомия. Чувствительность макросомии в III триместре составляет до 90%, специфичность — 79,5%, диагностическая точность — до 82,3%. Прогностическая ценность положительного результата — 72,3%, прогностическая ценность отрицательного результата для исключения ДФ на всех сроках беременности — до 94,6%. При массе плода менее 80П вероятность выявления ДФ — 5–19,5%. Макросомия плода не является специфичным признаком ДФ, требуется определение особенностей телосложения плода и типа макросомии.

В полной мере асимметрию телосложения плода характеризует снижение коэффициентов пропорциональности ОГ/ОЖ и ДБ/ОЖ менее 20П. Коэффициенты ОГ/ОЖ и ДБ/ОЖ с 34 недель у плодов с ДФ статистически значимо ниже, чем у плодов без ДФ и контрольной группы. Чувствительность

коэффициента ОГ/ОЖ составляет до 75%, специфичность — 90,3%, точность — 80,3%. Чувствительность значения коэффициента ДБ/ОЖ менее 20П составляет до 85,7%, специфичность — 80,6%, точность — 80,4%. Прогностическая ценность отрицательного результата высока на всех сроках гестации — от 80,6% до 97%.

При СД у матери и формировании ДФ плоды с предполагаемой массой менее 25П имеют такую же форму асимметрии телосложения, как и плоды с макросомией, несмотря на маленькую массу тела.

У плодов с ДФ ОЖ на всех сроках превышала 89П и была статистически значимо больше, чем ОЖ плодов контрольной группы, с 32 недель гестации. При этом эффективность выявления ОЖ более 80П для диагностики ДФ высока: чувствительность — 90%, специфичность — до 80%, прогностическая ценность положительного результата — 75%, прогностическая ценность отрицательного результата — 75–94,4%. При измерении среднего диаметра живота получены такие же закономерности, что при оценке ОЖ, но оно оказалось более эффективным: в 38–39 недель чувствительность — 85,7%, специфичность — 79,0%, точность — 80,0%. Эффективность других фетометрических данных для диагностики ДФ ниже, и по ним различия между группами не выявлены.

Анализ фенотипических признаков ДФ показал наибольшую диагностическую значимость повышения ширины лопатки, толщины подкожной клетчатки шеи и живота.

На большую ширину плечевого пояса плода при ДФ указывает статистически значимое увеличение ширины лопатки по сравнению с показателем контрольной группы после 32 недель (табл. 1).

Чувствительность признака — 88,9%, специфичность — 83,3%, прогностическая ценность положительного результата

та — 76,5%, прогностическая ценность отрицательного результата — 92,6%.

К наиболее показательным фенотипическим признакам относятся увеличение толщины подкожной клетчатки по задней поверхности шеи плода и передней полуокружности брюшной стенки на стандартном срезе живота.

Утолщение подкожной клетчатки шеи обнаружено у всех плодов с ДФ на всех сроках гестации после 30 недель, а также после 34 недель при СД у матери и отсутствии других признаков ДФ, что позволяет считать его наиболее ранним маркером хронической материнской гипергликемии (табл. 2).

Эффективность его была высокой за счет чувствительности (до 97,0%), точности (до 87,5%) и прогностической ценности отрицательного результата (до 97,1%).

Толщина подкожной клетчатки живота у плодов как с ДФ, так и без ДФ тоже статистически значимо превышала нормативные показатели с 32 недель гестации (табл. 3).

Среди висцеральных признаков ДФ гепатомегалия, кардиомегалия и кардиомиопатия, увеличение поджелудочной железы плода наиболее значимы.

Статистически значимое повышение размеров печени выявлено только у плодов с ДФ.

Чувствительность увеличения косоугольного размера печени плода снижалась с ростом срока гестации, однако специфичность, точность и ценность отрицательного результата оставались на высоком уровне.

Кардиомегалия характеризуется увеличением сердца и его перегородок. Об этом свидетельствуют масса левого желудочка (ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и кардиоторакальный индекс (КТИ). В 38–39 недель толщина МЖП сердца в диастолу у плодов с ДФ была до 20,9% больше, чем у плодов контрольной группы. У плодов

Таблица 1

Медиана ширины лопатки (в скобках указана перцентиль относительно контрольной группы), мм

Срок (недели)	Контрольная группа	Подгруппа без диабетической фетопатии	Подгруппа с диабетической фетопатией
30–31	24,4 [23,3–24,9]	25,5 (79П) [25,0–26,0]	22,9 (17П) [20,9–24,7]
32–33	24,4 [23,4–25,7]	24,1 (38П) [22,3–24,2]	28,6 (> 99П) [27,7–29,0]*
34–35	26,5 [26,0–27,1]	27,6 (88П) [26,1–30,0]	29,0 (97П) [28,2–29,6]*
36–37	27,7 [26,8–28,8]	28,4 (71П) [27,4–30,1]**	29,5 (91П) [28,2–30,4]*
38–39	28,7 [28,0–29,2]	28,7 (50П) [28,4–29,8]	30,0 (92П) [29,5–30,7]*
40	29,1 [28,4–29,9]	28,7 (30П) [28,2–29,1]	–

Примечание. Здесь и далее в таблицах отличия от контрольной группы статистически значимы: (*) — $p \leq 0,01$; (**) — $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Медиана толщины подкожной клетчатки области шеи плода (в скобках указана перцентиль относительно контрольной группы), см

Срок (недели)	Контрольная группа	Подгруппа без диабетической фетопатии	Подгруппа с диабетической фетопатией
30–31	0,26 [0,24–0,32]	0,24 (28П) [0,22–0,25]	0,40 (97П) [0,38–0,41]
32–33	0,26 [0,22–0,33]	0,22 (21П) [0,19–0,34]	0,48 (> 99П) [0,44–0,56]
34–35	0,32 [0,27–0,37]	0,41 (90П) [0,32–0,57]*	0,60 (> 99П) [0,45–0,64]*
36–37	0,35 [0,28–0,38]	0,49 (98П) [0,37–0,57]*	0,56 (> 99П) [0,51–0,62]*
38–39	0,31 [0,27–0,38]	0,53 (96П) [0,51–0,55]*	0,57 (97П) [0,51–0,71]*
40	0,37 [0,32–0,47]	0,30 (18П) [0,23–0,36]	–

без ДФ отличий по толщине МЖП от контрольной группы не было (табл. 4).

Чувствительность (до 66,7%), специфичность (до 73,3%) и точность (до 70,0%) утолщения МЖП и повышения массы ЛЖ были умеренными на всех сроках.

Применение КТИ для диагностики кардиомегалии у плодов с ДФ значимо при отсутствии макросомии плода. При макросомии происходит увеличение грудной клетки, и КТИ имеет нормальное значение, что снижает диагностическую ценность показателя.

В качестве висцерального признака ДФ нами впервые использовано увеличение поджелудочной железы плода. В литературе описано определение состояния поджелудочной железы для диагностики фетоплацентарной недостаточности. По толщине поджелудочной железы статистически значимые отличия от контрольной группы были у плодов как с ДФ (32–37 недель), так и без ДФ (34–37 недель) (табл. 5).

Измерение толщины поджелудочной железы плода высокоэффективно для диагностики ДФ: чувствительность — до 100%, точность — до 85%, специфичность сопоставима с измерением ее длины — 76,5%.

Состояние плацентарного комплекса. Умеренные специфичность (до 80,0%) и точность (до 78,0%) многоводия как показателя в совокупности с высокой прогностической ценностью отрицательного результата (до 89,5%) позволяют использовать этот показатель для уточнения степени тяжести ДФ. Утолщение плаценты в подгруппе ДФ встречалось чаще, чем в контрольной группе и подгруппе без ДФ, однако из-за низкой эффективности данный параметр можно применять лишь для уточнения тяжести ДФ.

Оценка гемодинамики плода. При нормально протекающей беременности коэффициенты сократимости миокарда МЖП и задней стенки ЛЖ характеризуются постоянной величиной на протяжении срока от 14 до 40 недель. Медиана коэффициента сократимости МЖП колеблется от 20,4% до 29,4%.

Таблица 3

Медиана толщины подкожной клетчатки в области передней полуокружности живота плода (в скобках указана перцентиль относительно контрольной группы), см

Срок (недели)	Контрольная группа	Подгруппа без диабетической фетопатии	Подгруппа с диабетической фетопатией
30–31	0,35 [0,30–0,39]	0,36 (52П) [0,35–0,37]	0,44 (87П) [0,39–0,47]
32–33	0,35 [0,32–0,43]	0,43 (75П) [0,37–0,46]	0,66 (> 99П) [0,58–0,67]
34–35	0,44 [0,38–0,49]	0,47 (58П) [0,41–0,61]**	0,58 (96П) [0,56–0,71]*
36–37	0,46 [0,43–0,51]	0,57 (99П) [0,48–0,63]*	0,64 (> 99П) [0,59–0,74]*
38–39	0,47 [0,42–0,49]	0,65 (96П) [0,64–0,65]*	0,65 (96П) [0,55–0,68]*
40	0,56 [0,45–0,64]	0,81 (> 99П) [0,79–0,84]	–

Таблица 4

Медиана толщины межжелудочковой перегородки сердца плода в диастолу (в скобках указана перцентиль относительно контрольной группы), мм

Срок (недели)	Контрольная группа	Подгруппа без диабетической фетопатии	Подгруппа с диабетической фетопатией
30–31	3,6 [3,1–4,1]	3,0 (8П) [2,7–3,3]	4,3 (84П) [4,2–4,4]
32–33	3,9 [3,5–4,3]	4,30 (75П) [4,05–4,50]	4,1 (67П) [3,8–4,3]
34–35	3,9 [3,8–4,6]	4,30 (59П) [3,65–5,10]	4,7 (76П) [3,9–5,6]*
36–37	4,2 [3,5–4,7]	4,1 (42П) [3,5–4,7]	4,9 (77П) [4,3–5,9]*
38–39	4,3 [3,8–5,1]	4,6 (56П) [4,3–6,1]	5,20 (86П) [4,80–6,65]**
40	4,6 [3,8–5,1]	4,75 (64П) [4,60–4,80]	–

Таблица 5

Медиана толщины поджелудочной железы плода (в скобках указана перцентиль относительно контрольной группы), мм

Срок (недели)	Контрольная группа	Подгруппа без диабетической фетопатии	Подгруппа с диабетической фетопатией
30–31	5,7 [5,3–6,1]	6,4 (83П) [5,5–7,2]	8,0 (99П) [7,9–8,1]
32–33	6,2 [5,2–6,8]	6,1 (48П) [5,8–6,3]	8,3 (> 99П) [8,1–8,4]*
34–35	7,2 [5,7–7,8]	8,6 (84П) [7,4–9,5]**	10,2 (> 99П) [8,8–11,0]*
36–37	7,7 [6,5–8,3]	9,3 (> 99П) [8,5–10,9]*	11,1 (> 99П) [9,3–12,0]*
38–39	8,3 [6,7–8,8]	8,8 (75П) [8,1–9,3]	8,8 (75П) [8,2–10,3]
40	7,0 [6,2–7,6]	5,6 (18П) [4,8–6,2]	–

Медиана объемного кровотока в артериях пуповины
(в скобках указана перцентиль относительно контрольной группы), мл/м

Срок (недели)	Контрольная группа	Подгруппа без диабетической фетопатии	Подгруппа с диабетической фетопатией
30–31	77,2 [62,0–106,5]	59,5 (22П) [53,5–65,4]	90,4 (57П) [63,9–110,9]
32–33	75,1 [61,6–106,4]	35,8 (2П) [28,9–42,8]	139,7 (88П) [109,2–148,6]
34–35	92,4 [63,3–121,7]	84,7 (39П) [67,8–111,6]	107,6 (67П) [97,2–148,9] **
36–37	109,6 [81,0–137,7]	108,9 (45П) [74,5–123,6]	122,3 (61П) [99,1–191,9] **
38–39	98,0 [73,5–113,2]	93,6 (47П) [73,3–132,1]	90,9 (45П) [82,8–105,9]
40	98,9 [66,0–127,6]	142,7 (88П) [120,7–164,7]	–

У плодов с ДФ толщина МЖП выше, чем в контрольной группе, после 30 недель беременности. У плодов без ДФ сократимость МЖП не отличалась от нормы и умеренно снижалась после 39 недель. У плодов с ДФ с 35 недель сократительная способность МЖП уменьшалась и в 38–39 недель стала статистически значимо ниже таковой в контрольной группе. Масса ЛЖ плода, толщина МЖП и фракция выброса ЛЖ имели низкую положительную корреляцию с уровнем гликированного гемоглобина матери ($r = 0,38$).

Параметры кардиотокограммы коррелировали с показателями центральной гемодинамики плода. У плодов контрольной группы более высокая вариабельность базального сердечного ритма отражает более высокую сократимость миокарда. Количество высоких эпизодов имеет отрицательную линейную корреляцию со степенью гипертрофии миокарда ($r = -0,38$). У плодов от матерей с СД как при наличии, так и при отсутствии ДФ на всех исследованных сроках количество акцелераций выше, чем у плодов контрольной группы. Рост числа высоких эпизодов базального ритма сердца плодов в подгруппах СД на фоне увеличения толщины МЖП может свидетельствовать об аритмогенной готовности миокарда плода и формировании кардиомиопатии на фоне кардиомегалии.

Нами исследована гемодинамика в АП, средней мозговой артерии, аорте плода, а также в обеих маточных артериях.

Различия в индексах периферической сосудистой резистентности (систола-диастолическом соотношением, пульсационном индексе и индексе резистентности) в указанных сосудах в зависимости от тяжести ДФ не выявлены. Статистически значимые различия между подгруппами ДФ и контрольной группой наблюдались по показателю объемного кровотока в АП (табл. 6). Высокая специфичность (до 75,0%) и прогностическая ценность отрицательного результата (до 88,8%) позволяют использовать его для уточнения степени тяжести ДФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наименьший срок гестации, на котором можно заподозрить формирование диабетической фетопатии (ДФ) у плодов от матерей как с СД, так и без установленного диагноза СД, — 16 недель. Наличие ДФ можно предположить на основании снижения коэффициента окружности головы/окружность живота, утолщения подкожной клетчатки шеи, живота, а также кардиомегалии. Эти признаки можно считать скрининговыми для ее выявления. Макросомия ввиду ее высокой чувствительности может использоваться в качестве скринингового признака, несмотря на низкую пенетрантность. Специфичности относительно типа СД описанные признаки ДФ не имеют и при разных нарушениях углеводного обмена у матери формируются одинаково.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hod M., Kapur A., Sacks D.A., Hadar E., Agarwal M., Di Renzo G.C. et al. *IDF Diabetes Atlas, 7th edition 2015. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2015; 131(suppl. 3): S173–211. DOI: 10.1016/S0020-7292(15)30007-2*
- Workshop Report. *Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. Diabet. Med. 1990; 7(4): 360. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1990.tb01405.x*
- Назарова С.И. *Акушерские и перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете. Вестн. Авиценны. 2012; 1: 72–8. [Nazarova S.I. Akusherskiye I perinatalnye ishody pri gestatsionnom sacharnom diabete. Vestn. Avitsenny. 2012; 1: 72–8. (in Russian)]*
- Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. *Гестационный сахарный диабет. Доктор.Ру. 2013; 7(85): 22–8. [Burumkulova F.F., Petruchin V.A. Gestatsionnyj sacharnij diabet. Doktor.Ru. 2013; 7(85): 22–8. (in Russian)]*
- Бондарь И.А., Малышева А.С. *Осложнения и исходы беременности при ГСД. Бюлл. сиб. мед. 2014; 13(2): 5–9. [Bondar' I.A., Malysheva A.S. Osloznenija I ishody beremennosti pri GDM. Bull. sib. med. 2014; 13(2): 5–9. (in Russian)]*

- Драгунова Н.Е., Дерипаско Т.В., Катанова С.И., Макарова И.В., Гунин А.Г., Ворончихина А.В. и др. *Анализ случаев сахарного диабета у пациенток, родоразрешенных в президентском перинатальном центре за 2011 год. Здравоохранение Чувашии. 2012; 3: 27–33. [Dragunova N.E., Deripasko T.V., Katanova S.I., Makarova I.V., Gunin A.G., Voronchikhina A.V. i dr. Analiz slutchaev sacharnogo diabeta u patsientok, rodorazreshennich v pre-zidentskom perinatal'nom tsentre za 2011 god. Zdravoohranenie Tshuvashii. 2012; 3: 27–33. (in Russian)]*
- Tutino G.E., Tam W.H., Yang X., Chan J.C.N., Lao T.T.H., Ma R.C.W. *Diabetes and pregnancy: perspectives from Asia. Diabet. Med. 2014; 3 (3): 302–18. DOI: 10.1111/dme.12396*
- Ramírez-Torres M.A. *The importance of gestational diabetes beyond pregnancy. Nutr. Rev. 2013; 71(suppl. 1): S37–41. DOI: 10.1111/nure.12070*
- Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. *Современные аспекты СПКЯ у беременных с СД 1 типа. Пробл. репродукции. 2015; 2: 27–30. [Grigorjan O.R., Absatarova U.S. Andreeva E.N., Mel'nitshenko G.A., Dedov I.I. Sovremennye aspekty POS u beremennyh s DM 1 tipa. Probl. reproduktivnoy. 2015; 2: 27–30. (in Russian)]*



Улучшение исходов беременности у женщин с эпилепсией на фоне полинейросенсибилизации

Е.Б. Цивцивадзе, Е.В. Дулаева, Т.С. Будыкина, С.В. Новикова, И.И. Бочарова

ГБУЗ МО «Московский областной научно исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Цель исследования: изучить течение беременности и родов при эпилепсии, уточнить влияние иммуномодулирующей терапии интерфероном (ИФН) α -2b на иммунологическую реактивность у беременных с эпилепсией и на состояние новорожденных.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. Изучены и проанализированы 101 история родов пациенток с криптогенной эпилепсией и 28 историй родов женщин с эпилепсией, которые на момент наступления беременности не имели приступов более 3 лет. Участницы были разделены на три группы в зависимости от уровней нейроспецифических белков — белка S-100, глиального фибриллярного кислого протеина, основного белка миелина, фактора роста нервов. В I группу включили 59 беременных со сниженными уровнями нейроантител. Во II группу вошли 42 беременные с эпилепсией, у которых выявлялось повышенное содержание антител к нейроспецифическим белкам (полинейросенсибилизация). Эти женщины в дополнение к стандартной терапии получали иммуномодулирующий препарат ИФН α -2b: по 1 свече (500 000 ME) в прямую кишку 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 10 дней, далее по 1 свече дважды в сутки 2 раза в неделю (всего 5 лечебных дней). Группу сравнения составили 28 беременных с эпилепсией с нейросенсибилизацией в пределах референсных значений, которые на момент наступления беременности не получали противоэпилептическую терапию и не имели приступов более 3 лет, — реконвалесценты по эпилепсии.

Проведен анализ анамнестических данных для выявления особенностей течения родов и раннего послеродового периода. Изучены количество приступов во время беременности, виды противоэпилептической терапии, исходы беременности и сроки родоразрешения, массово-ростовые показатели новорожденных, перинатальные осложнения, пороки развития плода и состояние гемостаза, цитокиновый статус, уровни антител к нейроспецифическим белкам. Использовались стандартные клинические, лабораторные, ультразвуковые, морфологические методы исследования. Производились также гистологические и морфологические (морфологическое исследование послета), нейроиммунологические исследования.

Результаты. Показатели сенсibilизации к нейроспецифическим белкам у пациенток II группы, которые получали иммуномодулирующую терапию, значительно улучшились: существенно снизились показатели полинейросенсибилизации, уровни антител к нейроспецифическим белкам уменьшились примерно в 2–2,5 раза, но не достигли референсных значений. Таким образом, достигнут более благоприятный прогноз для новорожденных и детей раннего возраста. Наблюдалась и тенденция к уменьшению уровней ИФН α и γ сыворотки в I группе, тогда как во II группе — к их повышению.

У новорожденных установили отсутствие выраженной сенсibilизации к нейроспецифическим белкам. У детей I группы отмечена гипосенсибилизация к основным группам нейроспецифических белков, что может указывать на развитие гипофункции иммунной системы, а также рассматривается в качестве предпосылки к формированию вторичного иммунодефицита. У детей II группы и группы сравнения уровни нейроспецифических белков находились в пределах референсных значений.

Заключение. Можно сделать вывод об эффективности антенатальной иммунокоррекции, проводимой с начала II триместра беременности, которая позволяет предотвратить нейросенсибилизацию и клинические проявления внутриутробной инфекции у новорожденных.

Ключевые слова: иммунокоррекция, иммуномодулирующая терапия, антенатальная иммунокоррекция, нейросенсибилизация, полинейросенсибилизация, нейроиммунологический статус, эпилепсия, беременность, контроль приступов.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цивцивадзе Е.Б., Дулаева Е.В., Будыкина Т.С., Новикова С.В., Бочарова И.И. Улучшение исходов беременности у женщин с эпилепсией на фоне полинейросенсибилизации // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 24–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-24-29



Improving Pregnancy Outcomes in Epileptic Women with Polyneurosensitization

E.B. Tsivtsivadze, E.V. Dulaeva, T.S. Budykina, S.V. Novikova, I.I. Bocharova

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; 22A Pokrovka St., Moscow, Russian Federation 101000

Objective of the Study: To evaluate the course of pregnancy and labor in women with epilepsy, and clarify the effects of immunomodulatory therapy with interferon (IFN) α -2b on immunological responsiveness in patients with epilepsy during pregnancy and on the condition of their newborns.

Study Design: This was a prospective, cohort study.

Materials and Methods: The study evaluated and analyzed the labor and delivery histories of 101 women with cryptogenic epilepsy and 28 women with epilepsy who, at the time of conception, had not had seizures for more than three years. The study participants were divided into three groups, according to their levels of neurospecific proteins (S-100 protein, glial fibrillary acidic protein, myelin basic protein, and nerve

Бочарова Ирина Ивановна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неонатологии ГБУЗ МО МОНИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 4347-8596. E-mail: 567891@mail.ru

Будыкина Татьяна Сергеевна — д. м. н., руководитель клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9952-8668. E-mail: budyt@mail.ru

(Окончание на с. 25.)

growth factor). Group I consisted of 59 pregnant women with reduced levels of neuroantibodies. Group II was made up of 42 pregnant women who had epilepsy with elevated levels of antibodies against neurospecific proteins (polyneurosensitization). In addition to standard therapy, these women received IFN α -2b, an immunomodulatory agent: one suppository (500,000 IU) rectally twice a day (every 12 hours) for 10 days, followed by one suppository twice within a 24-hour period twice a week (a total of five treatment days). The control group was comprised of 28 pregnant epileptic women whose parameters of neurosensitization were within the reference ranges. At the time of conception, the women in the control group were not receiving anti-epileptic drugs and had not had seizures for more than 3 years (convalescent phase of epilepsy). Data from medical histories were analyzed to identify the specific characteristics of labor, delivery, and the early postpartum period. The following parameters were evaluated in the study: number of seizures during pregnancy, anti-epileptic treatments, pregnancy outcomes, term of delivery, newborns' weight and height, perinatal complications, birth defects, hemostasis parameters, cytokine status, and levels of antibodies against neurospecific proteins. The study methods included standard clinical, laboratory, ultrasound, and morphological investigations. Other methods included histology, placenta morphology, and neuroimmune biology.

Study Results: In Group II patients, who had received immunomodulatory treatment, parameters of sensitization to neurospecific proteins significantly improved: parameters of polyneurosensitization were significantly reduced and the levels of antibodies against neurospecific proteins decreased by a factor of about 2-2.5, although they did not reach the reference values. This improved the prognosis for their babies as newborns and as young children. There was a tendency toward a decrease in serum IFN- α and IFN- γ levels in Group I and toward an increase in these levels in Group II. Newborns did not show any signs of significant sensitization to neurospecific proteins. In group I, the babies were hyposensitized to the main classes of neurospecific proteins, which may be a sign of reduced immune function and is viewed as a predisposition for secondary immunodeficiency. In the group II and control group babies, levels of neurospecific proteins were within the reference ranges.

Conclusion: The study data suggest that antenatal immune therapy started in the second trimester of pregnancy is effective and prevents neurosensitization and clinical manifestations of intrauterine infection in newborns.

Keywords: immune therapy, immunomodulatory treatment, antenatal therapy, neurosensitization, polyneurosensitization, neuroimmunobiological status, epilepsy, pregnancy, seizure control.

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

For reference: Tsvitsivadze E.B., Dulaeva E.V., Budykina T.S., Novikova S.V., Bocharova I.I. Improving Pregnancy Outcomes in Epileptic Women with Polyneurosensitization. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 24–29. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-24-29

Проблема ведения беременности у больных эпилепсией женщин очевидна. Благодаря демократизации общества, снижению социальной стигматизации, разработкам и внедрению новых противозепилептических препаратов (ПЭП), существенно повышающих качество жизни больных, обеспеченности современными методами исследования и наблюдения за течением беременности, все больше женщин с эпилепсией стремятся завести детей. Однако спектр вопросов, которые приходится решать врачам, наблюдающим беременную с эпилепсией, чрезвычайно широк: взаимовлияние эпилепсии и беременности, особенности ведения родов, прогноз рождения соматически здорового ребенка, вероятность развития у него эпилепсии, тактика ведения беременности с учетом многофакторности влияний [1, 2].

Эпилепсия занимает третье место по распространенности среди болезней нервной системы (Петрухин А.С., 2012) [3]. В 2017 году Международная лига борьбы против эпилепсии впервые с 1989 года обновила классификацию данного заболевания [4]. В предыдущей классификации в основе ее построения находился анатомический принцип, основанный на выделении различных приступов, характерных для активации той или иной области головного мозга. На данный момент после проведения многочисленных исследований в основу положен патофизиологический принцип, который характеризует эпилепсию как болезнь нейрональных сетей, а не симптом локального поражения мозга [5]. Эпилептический приступ — это развитие транзиторных знаков и/или симптомов, вызванных аномальной чрезмерной или синхронной нейрональной активностью головного мозга [6].

Происхождение заболевания обусловлено рядом экзогенных и эндогенных факторов. Реализация приобретенной,

врожденной и наследственной предрасположенности становится причиной возникновения двух принципиально различных этиологических форм эпилепсии — симптоматической и идиопатической [7].

При идиопатической эпилепсии отсутствуют признаки первичного поражения головного мозга, появление ее чаще всего объясняется наследственной предрасположенностью.

Симптоматическая эпилепсия является следствием приобретенных и врожденных поражений головного мозга. Основной удельный вес имеет эпилепсия, обусловленная перинатальными причинами, в частности перенесенной гипоксией (44%), травмой головного мозга (6,4%), врожденными TORCH-инфекциями (4,8%).

Иммунологическим аспектам эпилепсии посвящены работы многих авторов [2, 8]. В патогенетический механизм судорожного синдрома, помимо сенсомоторной коры, вовлечены отделы головного мозга, входящие в аппарат нервной регуляции функций иммунной системы, — гиппокамп и миндалярный комплекс, что обуславливает наличие иммунологических расстройств у больных эпилепсией [9]. В крови и ликворе пациенток с эпилепсией обнаружены аутоантитела различной нейроспецифичности, в связи с чем в эпилептическом очаге создаются предпосылки для индукции нейроиммунных реакций.

Определяющим в степени выраженности нейроаутоиммунного процесса в пределах ЦНС является баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, способствующий поддержанию хронического воспалительного процесса [10].

Нарушение иммунного статуса у больных эпилепсией характеризуется как вторичное иммунодефицитное состояние. Иммунодефицитное состояние при эпилепсии ослож-

Дулаева Елена Валерьевна — к. м. н., научный сотрудник акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9982-3758. E-mail: ev_jazantseva@mail.ru

Новикова Светлана Викторовна — д. м. н., руководитель акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 4672-8202. E-mail: sv_novikova@mail.ru

Цивцивадзе Екатерина Борисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 8035-8731. E-mail: katerinabrandt@yahoo.ru (Окончание. Начало см. на с. 24.)

няется нарушением механизмов неспецифической противомикробной защиты. Так, массовое микробиологическое обследование больных эпилепсией выявило множественные очаги стрептококковой и стафилококковой инфекции у 92% из них [11].

В патологический процесс при эпилепсии вовлекаются структуры ключевого отдела нейроиммунорегуляторного аппарата — гипоталамуса [12], поэтому есть основания полагать, что расстройства функций иммунологической защиты при эпилепсии связаны с нарушением состояния центрального аппарата нервной регуляции иммунной системы. Это свидетельствует о целесообразности исследования иммунного статуса пациентов с эпилепсией для своевременной коррекции расстройств функции иммунной системы.

Вопросы терапии больных эпилепсией сложны, до сих пор нет единого мнения о проведении лечебных мероприятий. Из-за особенностей патогенетических механизмов инфекции у больных с эпилепсией выбор препаратов должен проводиться с учетом имеющихся нарушений иммунного и цитокинового статуса и клинических проявлений патологического процесса [13].

Необходимо понимать, что беременность при эпилепсии — другой аспект проблемы, когда в течение относительно короткого периода перед нами стоит задача не столько достижения ремиссии заболевания, сколько избежания его декомпенсации на фоне применения минимальной дозы ПЭП и, конечно же, рождения здорового ребенка. Принципиальным является положение: большая эпилепсией может иметь детей. Исключение составляют женщины с тяжелым течением эпилепсии и психическими расстройствами [14].

С учетом вышесказанного нами проведен анализ особенностей функционирования системы нейроспецифических белков как маркеров деструктивных изменений, происходящих в условиях гестационной перестройки у беременных с эпилепсией, и системы ИФН, отражающей уровень неспецифической резистентности организма.

Цель исследования: изучить течение беременности и родов при эпилепсии, уточнить влияние иммуномодулирующей терапии ИФН α -2b на иммунологическую реактивность у беременных с эпилепсией и на состояние новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на базе акушерских отделений ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (директор — д. м. н., профессор Петрухин В.А.). Выборку составили 129 беременных женщин с диагнозом эпилепсии. Испытуемые были разделены на три группы в зависимости от уровней нейроспецифических белков: I группа (n = 59) — пациентки с гипосенсибилизацией к белку S-100, глиальному фибриллярному кислому протеину, основному белку миелина (с низким содержанием аутоантител); II группа (n = 42) — пациентки с признаками полинейросенсибилизации; группа сравнения (n = 28) — женщины с нейросенсибилизацией в пределах референсных значений, которые на момент наступления беременности не получали противоэпилептическую терапию и не имели приступов более 3 лет, — реконвалесценты по эпилепсии.

Были проведены общепринятые лабораторные исследования всех участниц: клинический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, биохимический анализ крови с оценкой активности печеночных ферментов, бактериологические посевы из различных локусов, а также определение гормонального спектра фетоплацентарного

комплекса. Применялись и вирусологические и молекулярные методы (твердофазный иммуоферментный анализ на IgM и IgG к *Herpes simplex* 1-го и 2-го типа, *Human cytomegalovirus*, ПЦР).

Из инструментальных методов использовали УЗИ, доплерографию.

Нами проведен анализ анамнестических данных для выявления особенностей течения родов и раннего послеродового периода. Производились гистологические и морфологические (морфологическое исследование последа), нейроиммунологические исследования (оценка уровней иммуноглобулинов, ИЛ-2, ИЛ-6, сывороточных ИФН α и γ).

Изучены также массово-ростовые показатели новорожденных, перинатальные осложнения, пороки развития плода и состояние гемостаза, цитокиновый статус, уровни антител к нейроспецифическим белкам.

В основу математической обработки материала положены непараметрические методы математической статистики. Группы сравнивали с помощью непараметрических критериев (Вилкоксона — Манна — Уитни, Смирнова, Фишера, χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Вычисления проводили с использованием пакета стандартных и оригинальных статистических программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

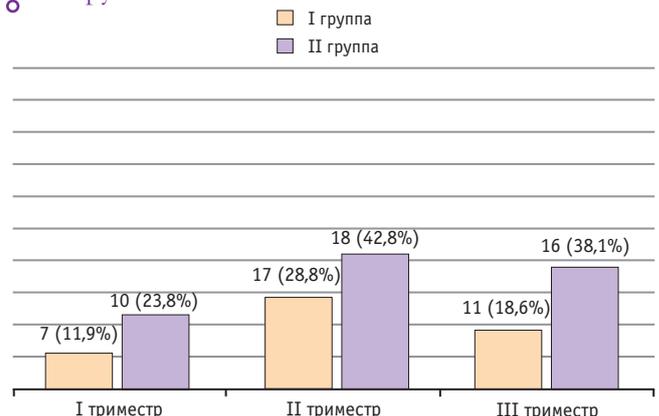
Анализ исходной противоэпилептической терапии. В целом в режиме монотерапии, регламентируемой как «золотой стандарт» лечения эпилепсии, препараты получало большинство пациенток исследуемых групп. Наиболее часто в режиме монотерапии использовались традиционные антиконвульсанты: карбамазепин и вальпроевая кислота.

Течение беременности. Одним из показателей, влияющих на исход беременности у пациенток с эпилепсией, является контроль над судорожными приступами. Динамика судорожных приступов в исследуемых группах представлена на рисунке 1.

Наиболее часто развитие судорожных приступов у пациенток было связано с самостоятельной отменой или снижением дозы исходного ПЭП.

Течение настоящей беременности было осложненным у всех участниц I и II групп. Самыми частыми осложнениями I и II триместра беременности являлись ранний токсикоз и угроза прерывания. В III триместре преобладающим осложнением в I группе стала угроза преждевременных родов. Во II группе она отмечена у 11 женщин, однако с диагнозом «угроза прерывания беременности» 4 беременные

Рис. 1. Динамика судорожных приступов в I и II группах



были госпитализированы после развития судорожного приступа. Вторым осложнением по частоте встречаемости стала фетоплацентарная недостаточность, которая тоже более выражена во II группе — 14 случаев против 9 в I группе, что обусловлено более частыми генерализованными судорожными приступами, которые сопровождаются гипоксически-ишемическими нарушениями.

У всех 129 пациенток результаты общепринятых лабораторных исследований не показали значимого отличия от нормы.

По УЗИ, задержка внутриутробного роста плода (ЗВУР) в I группе выявлена у 11 (18,7%) беременных, во II группе — у 6 (14,3%) пациенток, в группе сравнения — у 2 (7,2%). Обращает на себя внимание высокий процент нарушений маточно-плацентарного кровотока, найденных при доплерометрии: 17 (28,8%) в I группе, 15 (35,7%) во II группе и 8 (28,6) в группе сравнения.

Течение родов и раннего послеродового периода. В условиях акушерских клиник ГБУЗ МОНИИАГ родоразрешены все беременные исследуемых групп. Гестационный срок родов у подавляющего числа женщин составил 39–40 недель. До 37 недель произошли роды у двух беременных.

Показанием для досрочного родоразрешения (36 недель гестации) в I группе явились признаки гемолитической болезни плода, выявленные при УЗИ, в связи с чем в интересах плода проведено плановое абдоминальное родоразрешение. Во II группе произошло преждевременное излитие околоплодных вод и спонтанное развитие регулярной родовой деятельности при сроке гестации 36–37 недель.

Среди всех обследованных 107 (82,9%) родоразрешены через естественные родовые пути. Количество самопроизвольных родов в I группе — 49 (83,1%), во II группе — 33 (78,6%), в группе сравнения — 25 (89,3%). У одной обследованной из I группы произошли срочные самопроизвольные роды при рубце на матке после кесарева сечения, которое ей было произведено ранее в связи с эпилепсией.

Основным показанием к родовозбуждению в исследуемых группах стало наличие экстрагенитальной патологии, так как, по современным представлениям, беременным с эпилепсией показано программированное родоразрешение.

Осложненное течение родов отмечалось у 13 родильниц: аномалии родовой деятельности (первичная и вторичная слабость, дистония шейки матки) — у 3 (5,1%) в I группе, у 4 (9,5%) во II группе. У трех родильниц роды осложнились начавшейся острой гипоксией плода, в связи с чем они были закончены оперативным путем.

Кровопотеря в родах в среднем составила 200 ± 50 мл. Превышение допустимого объема кровопотери в раннем послеродовом периоде в обеих группах не отмечено. Судорожных приступов во время родов не было. Обезболивание у женщин с эпилепсией не отличалось от общепринятого.

В 73 (68,2%) наблюдениях при самопроизвольных родах применялось медикаментозное обезболивание наркотическими анальгетиками в сочетании со спазмолитическими и седативными препаратами. Роды под длительной перидуральной (эпидуральной) анестезией проведены у 7 (6,5%) родоразрешенных пациенток. Количество случаев абдоминального родоразрешения в I группе — 10 (16,9%), во II группе — 9 (21,4%), в группе сравнения — 3 (10,7%).

Течение послеродового периода. Послеродовой период протекал нормально у 97,7% пациенток, что говорит о правильной тактике ведения родов с учетом основного заболевания. У 3 (2,3%) родильниц была диагностирована гематометра.

Во втором, критическом периоде могут происходить рецидивы эпилептических припадков, связанные с депривацией сна, которая возникает в период кормления, особенно в ночное время. Появление приступов в этот период может быть связано с частыми ночными подъемами, недосыпанием, пропуском приема ПЭП, переутомлением, низкой комплаентностью организма матери к дозировке лекарственных средств. Тем не менее во время кормления ни у одной роженицы эпилептических припадков не было. Грудное вскармливание осуществляли 127 (98,5%) женщин. Лактация была противопоказана 2 (1,5%) роженицам в связи с сохранением эпилептических приступов и проведением политерапии.

Морфологическое исследование последа. У всех пациенток проводилось морфологическое исследование последа. Морфологические признаки восходящей инфекции отмечены в I группе у 8 (13,6%) женщин, а во II группе — у 17 (40,5%), Признаки гематогенной инфекции найдены в 4 (6,8%) последах из I группы и в 7 (16,7%) из II группы, признаки хронической плацентарной недостаточности — в 9 (15,3%) и 6 (14,3%) соответственно. В группе сравнения патологические изменения при морфологическом исследовании последа не найдены. Воспалительные процессы в околоплодной среде и плодных оболочках ассоциировались с наличием внутриутробной инфекции у детей.

Нейроиммунологические аспекты эпилепсии. Результаты исследования продемонстрировали гипосенсибилизацию к белку S-100, глиальному фибриллярному белку протеину, основному белку миеллина у пациенток I группы. Нами также проанализированы показатели антител к фактору роста нервов: они находились в пределах референсных значений. Уровни аутоантител существенно снижены, что можно рассматривать в качестве благоприятного прогностического фактора как в отношении течения основного заболевания, так и в отношении течения беременности.

Во II группе нами выявлен высокий уровень сенсибилизации к широкому спектру нейроспецифических белков, в частности к белку S-100, глиальному фибриллярному белку протеину, основному белку миеллина, фактору роста нервов. Приведенные показатели указывают на выраженную полинейросенсибилизацию к глиальному фибриллярному белку протеину. Соответственно, у пациенток существенно нарушена проницаемость гематоэнцефалического барьера. Все это приводит к снижению тормозных процессов в ЦНС и к выраженной эпилептизации нейронов, что проявляется неэффективностью медикаментозной терапии, эпилептическими приступами, а также развитием резистентных форм эпилепсии.

В группе сравнения исследуемые показатели находились в пределах нормы.

Далее мы изучили иммунный статус пациенток. О состоянии иммунного статуса судили по уровням интерферонов, интерлейкинов и иммуноглобулинов. В основу исследования было положено предположение о том, что нейросенсибилизация влечет за собой ряд изменений как в гуморальном, так и в клеточном звене иммунитета [2].

Показатели гуморального иммунитета были в пределах референсных значений во всех трех группах. Но отмечалось статистически значимое снижение содержания ИФН α и γ во II группе, тогда как в I группе и группе сравнения оно находилось в пределах нормальных значений (табл. 1).

С целью достижения устойчивого снижения показателей нейросенсибилизации и коррекции диагностированных нейроиммунных изменений проведена иммуномодулирующая

терапия пациенток II группы (со II триместра беременности). Они получали препараты ИФН α -2b по 1 свече (500 000 МЕ) в прямую кишку 2 раза в день (каждые 12 часов) в течение 10 дней, далее по 1 свече дважды в сутки 2 раза в неделю (всего 5 лечебных дней) [1].

Для оценки эффективности проводимой терапии за несколько дней до родоразрешения повторно исследовали нейрои иммунологический статус участниц II группы, а также пациенток I группы.

Показатели сенсibilизации к нейроспецифическим белкам у пациенток II группы, которые получали иммуномодулирующую терапию, значительно улучшились. В частности, существенно снизились показатели полинейросенсibilизации. Обращает на себя внимание и тот факт, что уровни антител к нейроспецифическим белкам уменьшились примерно в 2–2,5 раза, но не достигли референсных значений. Таким образом, достигнут более благоприятный прогноз для новорожденных и детей раннего возраста. Концентрации антител к нейроспецифическим белкам представлены на рисунке 2.

Кроме того, наблюдалась тенденция к уменьшению уровня ИФН α и γ сыворотки в I группе, тогда как во II группе — к их повышению.

Полученные результаты позволяют нам сформулировать выводы о том, что под влиянием интерферон-корректирующей терапии ИФН α -2b у пациенток происходит изменение иммунного статуса, что приводит к выраженному снижению нейросенсibilизации, а также способствует росту содержания интерферонов в крови.

Состояние новорожденных. Для определения эффективности иммуномодулирующей терапии и ее влияния на состояние новорожденных нами оценены клиническое состояние, уровень нейросенсibilизации, цитокиновый статус детей, родившихся от матерей с эпилепсией (табл. 2). Масса тела детей участниц I группы составила

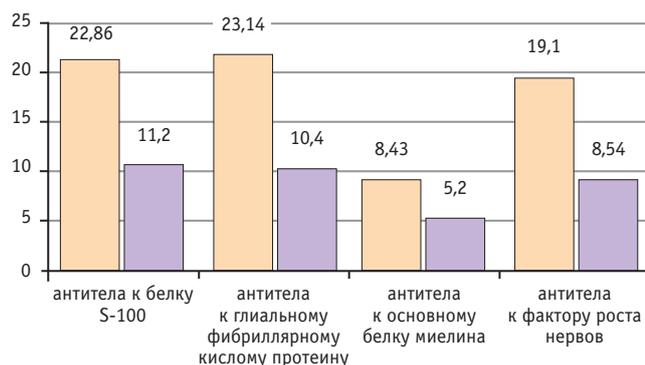
Таблица 1

Содержание интерферонов в сыворотке, пкг/мл

Интерфероны	I группа	II группа	Группа сравнения
α	5,24 ± 0,19	0,50 ± 0,19*	6,50 ± 4,16
γ	2,52 ± 0,29	0*	3,81 ± 1,72

* Здесь и в таблице 2: отличия от группы сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

Рис. 2. Уровни антител к нейроспецифическим белкам в динамике у пациенток II группы, у.е.



3200 (2740–4250) г, II группы — 3300 (2100–4070) г, группы сравнения — 3400 (2840–4040) г.

У младенцев всех групп были признаки локального геморрагического синдрома (кожные петехиальные кровоизлияния). У 2 новорожденных I группы диагностирован врожденный порок развития (*Spina bifida* поясничного отдела позвоночника), а у одного из них имели место и аномалии развития наружных половых органов. Анализ анамнестических данных позволяет заключить, что причиной указанных аномалий может быть неправильная тактика лечения во время беременности.

Иммунный статус оценивали по содержанию иммуноглобулинов и цитокинов. Значимых различий в их концентрациях между группами не было. Установили отсутствие выраженной сенсibilизации к нейроспецифическим белкам. У детей I группы отмечена гипосенсibilизация к основным группам нейроспецифических белков, что может указывать

Таблица 2

Состояние новорожденных, n (%)

Характеристики	I группа (n = 60, т. к. в одном наблюдении произошли роды двойней)	II группа (n = 42)	Группа сравнения (n = 28)
Задержка внутриутробного роста плода:			
I степени	4 (6,7)	2 (4,8)	5 (17,9)
II степени	9 (15)	5 (11,9)	1 (3,6)
Гипотрофия:			
I степени	4 (6,7)	3 (7,2)	0
II степени	1 (1,7)	1 (2,4)	2 (7,2)
III степени	1 (1,7)	0	0
Врожденный порок развития	2 (3,3)	0	0
Оценка состояния по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы:			
8	50 (83,3)	36 (85,7)	24 (85,7)
7	9 (15,0)	5 (11,9)	3 (10,7)
6	1 (1,7)	1 (2,4)	0
5	0	0	1 (3,6)
Оценка состояния по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы:			
9	51 (85,0)	36 (85,7)	24 (85,7)
8	9 (15,0)	6 (14,3)	3 (10,7)
7	0	0	1 (3,6)
Локальный геморрагический синдром	12 (20,0)	7 (16,7)	6 (21,4)
Внутриутробное инфицирование	10 (16,7)*	2 (4,8)	2 (7,2)

на развитие гипофункции иммунной системы, а также рассматривается в качестве предпосылки к формированию вторичного иммунодефицита.

У детей II группы уровни нейроспецифических белков находились в пределах референсных значений. Данные показатели противопоставляются исходному повышенному содержанию нейроспецифических белков у матерей.

У младенцев группы сравнения исследуемые показатели также были в пределах нормы, как и у их матерей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе показателей здоровья новорожденных мы установили, что в большинстве случаев прогноз зависит от проведения антенатальной иммунокоррекции ИФН

α-2b начиная со II триместра беременности. Так, у матерей II группы отмечалось тяжелое течение беременности, с осложнениями. Однако состояние здоровья новорожденных было значимо лучше, чем в I группе, у них реже встречались хроническая внутриутробная гипоксия, внутриутробные инфекции, задержка внутриутробного роста по сравнению с детьми, родившимися от матерей, которые не получали интерферонотерапию.

Таким образом, результаты исследования позволяют сформулировать вывод об эффективности антенатальной иммунокоррекции, проводимой с начала II триместра беременности, которая позволяет предотвратить нейросенсибилизацию и клинические проявления внутриутробной инфекции у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петрухин В.А., Рязанцева Е.В., Цивцивадзе Е.Б., Власов П.Н., Новикова С.В. Ведение беременности и родов у беременных с эпилепсией. Доктор.Ру. 2017; 8(137): 22–7. [Petrukhin V.A., Ryzantseva E.V., Tsivtsivadze E.B., Vlasov P.N., Novikova S.V. Vedenie beremennosti i rodov u beremennykh s epilepsiei. Doktor.Ru. 2017; 8(137): 22–7. (in Russian)]
- Рязанцева Е.В. Беременность и эпилепсия: акушерские и перинатальные исходы, их связь с иммунологической реактивностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2018. 24 с. [Ryzantseva E.V. Beremennost' i epilepsiya: akusherskie i perinatal'nye iskhody, ikh svyaz' s immunologicheskoi reaktivnost'yu: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2018. 24 s. (in Russian)]
- Петрухин А.С. Детская неврология — учебник в двух томах. Том 1. М.; 2012. 272 с. [Petrukhin A.S. Detskaya nevrologiya — uchebnik v 2 tomah. Tom 1. M.; 2012. 272 s. (in Russian)]
- Жидкова И.А., Карлов В.А., Адамян Л.В. Эпилепсия и репродуктивное здоровье женщины: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. М.: Palmarium Academic Publishing; 2012. 278 с. [Zhidkova I.A., Karlov V.A., Adamyan L.V. Epilepsiya i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny: klinicheskije, patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty. M.: Palmarium Academic Publishing; 2012. 278 s. (in Russian)]
- Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 512–21. DOI: 10.1111/epi.13709
- Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F.E. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 522–30. DOI: 10.1111/epi.13670
- Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C., French J.A., Haut S.R., Higurashi N. et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 531–42. DOI: 10.1111/epi.13671
- Громов С.А., Липатова Л.В. Диагностика клинко-нейроиммунологических нарушений у больных с эпилепсией с синдромом энцефалопатии, их иммунокоррекция и лечение: методические рекомендации. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 2010. 27 с. [Gromov S.A., Lipatova L.V. Diagnostika kliniko-neiroimmunologicheskikh narushenii u bol'nykh s epilepsiei s sindromom entsefalopatii, ikh immunokorreksiya i lechenie: metodicheskie rekomendatsii. SPb.: NIPNI im. V.M. Bekhtereva; 2010. 27 s. (in Russian)]
- Доценко Э.А., Рождественский Д.А., Юнатов Г.И. Иммунодефициты и некоторые иммуномодулирующие средства. *Аллергология и иммунология*. 2014; 2: 1–10. [Dotsenko E.A., Rozhdestvenskii D.A., Yupatov G.I. Immunodefitsity i nekotorye immunomoduliruyushchie sredstva. *Allergologiya i immunologiya*. 2014; 2: 1–10. (in Russian)]
- Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Морозова С. Г. Актуальные проблемы нейроиммунопатологии: руководство. М.; 2012. 175 с. [Kryzhanovskii G.N., Magaeva S.V., Morozova S. G. Aktual'nye problemy neiroimmunopatologii: rukovodstvo. M.; 2012. 175 s. (in Russian)]
- Арчвадзе Л.Г., Вашкевич Р.И. Иммунология нервных и психических заболеваний. В кн.: Тезисы докладов Всесоюзной конференции. М.; 1983: 163–4. [Archvadze L.G., Vashkevich R.I. Immunologiya nervnykh i psikhicheskikh zabolovanii. V kn.: Tezisy dokladov Vsesoyuznoi konferentsii. M.; 1983: 163–4. (in Russian)]
- Колмакова Т.С. Взаимодействие моноаминергических систем мозга, эндокринной системы с ликвором, содержащим нейроспецифические антитела: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Ростов-на-Дону; 2003. 36 с. [Kolmakova T.S. Vzaimodeistvie monoaminergicheskikh sistem mozga, endokrinnoi sistemy s likvorom, soderzhashchim neirospetsificheskie antitela: Avtoref. dis. ... dokt. biol. nauk. Rostov-na-Donu; 2003. 36 s. (in Russian)]
- Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Ясенцев В.В., ред. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств: (формулярная система). Вып. XII. М.; 2011. 938 с. [Chuchalin A.G., Belousov Yu.B., Yasentsev V.V., red. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv: (formulyarnaya sistema). Vyp. XII. M.; 2011. 938 s. (in Russian)]
- Карлов В.А., Власов П.Н., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности: методические указания № 2001/130. М.; 2001. 15 с. [Karlov V.A., Vlasov P.N., Krasnopol'skii V.I., Petrukhin V.A. Terapevticheskaya taktika pri epilepsii vo vremya beremennosti: metodicheskie ukazaniya № 2001/130. M.; 2001. 15 s. (in Russian)]



Практикующему
врачу

Хроническая тазовая боль в гинекологической практике

В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, И.Н. Костин

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

Цель обзора: рассмотреть основные причины возникновения синдрома хронической тазовой боли (ХТБ), описать критерии объективной оценки ХТБ и эффективный алгоритм персонализированного подхода к терапии.

Основные положения. Тазовая боль негативно отражается на качестве жизни женщины из-за дезорганизации центральных механизмов регуляции важнейших функций организма, неблагоприятно воздействует на психологическое состояние пациенток, их трудоспособность, социальное функционирование и семейные отношения. ХТБ может быть следствием различных гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Специфический анамнез должен определить локализацию, интенсивность, динамические и возможные патофизиологические и этиологические характеристики боли. Цель лечения тазовой боли — подавить гиперактивность ноцицептивных нейронов, разрушив генераторы патологически усиленного возбуждения, что может обеспечить частичную или полную ликвидацию патогенной алгической системы. Лечение синдрома ХТБ целиком зависит от основного заболевания.

Заключение. Под маской синдрома ХТБ может протекать множество заболеваний, требующих вмешательства невролога, уролога, нефролога, сосудистого хирурга, остеопата и даже психиатра. Однако именно акушер-гинеколог должен быть главным участником многоуровневого дифференциально-диагностического поиска, так как женщина, страдающая ХТБ, в первую очередь придет на амбулаторный прием к гинекологу.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли, дисменорея, эндометриоз, алгология.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Костин И.Н. Хроническая тазовая боль в гинекологической практике // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 30–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35



For Practicing
Physicians

Chronic Pelvic Pain in Gynecological Practice

V.E. Radzinsky, M.R. Orazov, I.N. Kostin

Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

Objective of the Review: To describe the main causes of chronic pelvic pain (CPP), provide criteria for objective assessment of CPP, and suggest an effective algorithm for individually tailored treatment.

Key Points: Pelvic pain has an adverse impact on women's quality of life, as it leads to disorganization of the central regulation of key bodily functions. It is also detrimental to patients' psychological well-being, ability to work, social functioning, and family relationships. CPP may result from various gynecological or extragenital disorders. A specifically pain-related history must be taken to elucidate the location, intensity, dynamic, and possible pathophysiological and etiological characteristics of the pain. The aim of therapeutic interventions for pelvic pain is to inhibit the hyperactive nociceptive neurons by eliminating generators of increased excitement, which may lead to partial or complete disappearance of the abnormal pain system. Treatment of CPP depends entirely on the underlying disorder.

Conclusion: CPP may mimic many diseases that require attention from a neurologist, urologist, nephrologist, vascular surgeon, osteopathic physician, or even psychiatrist. Nevertheless, the multilevel differential diagnosis required in such cases should be led by an obstetrician-gynecologist, since the first doctors women suffering from CPP visit are gynecologists in out-patient clinics.

Keywords: chronic pelvic pain, dysmenorrhea, endometriosis, algology.

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

For reference: Radzinsky V.E., Orazov M.R., Kostin I.N. Chronic Pelvic Pain in Gynecological Practice. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 30–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35

Эмиль Чоран (1911–1995) был абсолютно прав в том, что «не острая боль оставляет отпечатки в нас, а тупые боли, которые встречаются ежедневно и умышленно уничтожают нас, как и время...» Следует констатировать, что после выделений из половых путей (патологических белей) и кровотечения тазовые боли занимают третье место в структуре причин обращения женщин к акушеру-гинекологу.

Международная ассоциация по изучению боли (International Association of Study of Pain, IASP) определяет

ее как «неприятное сенсорное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или возможным повреждением тканей и описываемое в терминах такого повреждения». Тазовые боли — это боли в нижних отделах живота, и/или спины, и/или в области таза/промежности [1].

Если острая боль характеризуется локализованностью, приступообразным или внезапным началом, значительной интенсивностью, часто пропорциональной повреждению органа или тканей, то хроническая тазовая боль (ХТБ), напро-

Костин Игорь Николаевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2058-8535. E-mail: bigbee62@mail.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-8202. E-mail: otekan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4956-0466>. E-mail: radzinsky@mail.ru

тив, представляет собой патологическое состояние с постоянными или циклическими болями в нижних отделах живота и поясницы, продолжающимися не менее 6 месяцев [2, 3].

ХТБ снижает качество жизни женщин сразу в нескольких аспектах, вызывая функциональные нарушения, психосоциальные расстройства и сексуальную дисфункцию [4, 5].

Локализация боли в малом тазу, в отличие от других форм хронического болевого синдрома, имеет несколько компрометирующий оттенок, снижает самооценку женщины, порождает ощущение стигмизированности и социальной дезадаптации [3–5].

По данным ВОЗ, ХТБ в мире в среднем наблюдают у 15% женщин репродуктивного возраста, она является причиной каждого десятого обращения к гинекологу [1, 4].

ХТБ испытывают от 4% до 25% россиянок детородного возраста вне зависимости от этнической принадлежности и социального статуса [4, 6, 7]. В США о наличии болевого синдрома сообщают 5–15% женщин, в Великобритании — 38 женщин из 1000 [3, 7]. Именно из-за ХТБ, по данным Международного общества по изучению тазовой боли, выполняют до 27% всех лапароскопий и до 15% гистерэктомий [1, 7].

Финансовая составляющая добавляет проблеме остроту: специалистами из США подсчитано, что амбулаторные визиты по поводу ХТБ обходятся страховым компаниям в 881,5 млн долларов ежегодно, а всего на диагностику и лечение этих пациенток они тратят более 2 млрд долларов каждый год [1, 3, 7].

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

Для гинеколога важно, соответствует ли ХТБ определенным гинекологическим заболеваниям, или у пациентки с ХТБ таковые отсутствуют [7–9].

Для первого варианта IASP предложено определение «тазовая боль, связанная с конкретным заболеванием», — собственно тазовая боль, при которой болевые ощущения в нижних отделах живота, паховых областях, пояснице беспокоят пациентку почти постоянно и усиливаются в определенные дни менструации, при переохлаждении, длительной статической нагрузке и т. д. [1, 9].

Второй вариант — синдром ХТБ — характеризуют нарушения поведения, когнитивные, психоэмоциональные и сексуальные расстройства как следствия нейробиологических, физиологических и анатомических изменений в ЦНС [1, 7, 9].

В МКБ-10 в XIV классе (Болезни мочеполовой системы) выделена категория N94 — Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом [2, 4] (F от 0 до 9):

N94.0. Боль в середине менструального цикла;

N94.1. Диспареуния (исключена психогенная диспареуния, F52.6);

N94.2. Вагинизм (исключен психогенный вагинизм, F52.5);

N94.3. Синдром предменструального напряжения;

N94.4. Первичная дисменорея;

N94.5. Вторичная дисменорея;

N94.6. Дисменорея неуточненная;

N94.8. Другие уточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом;

N94.9. Состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом, неуточненные.

Но, несмотря на наличие отдельной нозологии по МКБ-10, отечественные гинекологи не ставят диагноз ХТБ почти никогда!

Основные причины тазовой боли в связи с гинекологическими заболеваниями:

- хроническое, подострое воспаление внутренних половых органов;
- спаечный процесс в малом тазу как следствие перенесенного воспалительного процесса;
- туберкулез внутренних половых органов;
- эндометриоз (наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз);
- дефект/разрыв задних листков широких, кардинальных и круглых связок матки (синдром Аллена — Мастерса);
- миома матки;
- доброкачественные и злокачественные опухоли яичников;
- первичная дисменорея;
- рак тела и шейки матки;
- варикозная болезнь малого таза (конгестивный синдром);
- инородное тело в малом тазу;
- синдром овариальных остатков;
- спаечный процесс в малом тазу вследствие эндометриоза и серозоцеле;
- послеоперационная травматическая нейропатия;
- пролапс гениталий;
- аномалии развития (аплазия влагалища, матки, функционирующая рудиментарная матка, однорогая матка, удвоение матки и влагалища);
- овуляторный синдром (Mittelschmerz) [2, 4].

Негинекологические причины тазовой боли:

1) урологического происхождения:

- инфекции мочевыводящих путей;
- субуретральный дивертикулит;
- уретральный синдром;
- мочекаменная болезнь;

2) кишечного происхождения:

- хронический аппендицит;
- болезнь Крона;
- дивертикулез;
- колит;
- рак кишечника;
- синдром раздраженного кишечника;

3) вертеброгенной этиологии:

- остеохондроз позвоночника;
- грыжа Шморля;
- симфизиолиз, симфизиопатии;
- ганглионеврома забрюшинного пространства [2, 4].

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

Классическое становление хронического болевого синдрома (формирование собственно синдрома!) происходит, как правило, постепенно, иногда спустя длительное время от начала действия тех или иных повреждающих факторов [1, 7, 9].

В патогенезе ХТБ выделяют три этапа.

1. Органный — боль возникает в области таза, нижней части живота, нередко сочетаясь с нарушениями функций половых и соседних с ними органов. Эти явления в значительной мере зависят от расстройств кровообращения (гиперемии, застоя крови).
2. Надорганный — появляется отраженная боль в верхних отделах живота. В одном из паравертебральных ганглиев формируется вторичный очаг раздражения. Видимой связи болевого синдрома с репродуктивными

органами нет, и объяснить эту боль обычно бывает трудно, поэтому нередко диагностические ошибки.

3. Полисистемный — трофические расстройства распространяются на органы вне малого таза; характерны нарушения менструальной, секреторной и половой функций, кишечные расстройства, изменения обмена веществ. На этой стадии патологический процесс приобретает распространённый характер, боль становится интенсивнее, что дополнительно усложняет диагностику.

Клиницисту важно понять, что при различных гинекологических заболеваниях существует два основных патогенетических механизма ХТБ:

- нарушения регионарной и внутриорганный гемодинамики и тканевого газообмена с образованием избытка нефизиологических метаболитов;
- воспалительные, дистрофические и функциональные изменения периферической нервной системы и вегетативных симпатических ганглиев [7].

Клинико-алгологическая феноменология тазовой боли

1. Ноцицептивная боль обусловлена генерацией от неиннервируемых тканей путем активации ноцицепторов (сенсорных рецепторов периферической нервной системы, способных трансформировать и передавать импульс от внешнего стимула). Ноцицептивная боль может быть висцеральной или соматической.
2. Нейропатическая боль обусловлена возбуждением нервных волокон соматосенсорной системы.
3. Центральная боль вызвана изменением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и вегетативной нервной системы без раздражения ноцицепторов [10, 11].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

Для ХТБ характерны:

- постоянный и постоянно-циклический характер болей, которые продолжаются от 3 недель до 6 месяцев;
- непропорциональность болевых ощущений степени повреждения тканей;
- неполное разрешение болей в результате ранее проведенного лечения.

Согласно классическим канонам алгологии, важно понять, что чем более подробно и пространно пациентка описывает боль, тем более вероятен ее психогенный характер [10].

Кроме боли пациентки могут отмечать повышенную раздражительность, нарушение сна, снижение работоспособности, потерю интереса к окружающему миру («уход в боль»), подавленное настроение вплоть до депрессии [7, 10, 11].

По данным Н.В. Артымук и О.Д. Рудневой (2015), в реальной клинической практике около 60% пациенток с соответствующими жалобами остаются без уточненного диагноза, а 43% гинекологи «на автомате» готовы выставить неполный или совсем ошибочный диагноз сальпингофорита [12].

Хронический гистологически верифицированный сальпингофорит — наиболее частая причина ХТБ, однако у 77% женщин с этим диагнозом есть сочетанные патологические состояния, также требующие внимания врача [13].

Особую когорту представляют пациентки, страдающие ХТБ на фоне эндометриоза. Тазовой боли при эндометриозе сопутствуют расстройства менструального цикла: дисменорея, нарушения ритма менструации. При внутреннем эндометриозе

ме менструации, как правило, болезненны, с перименструальными мажущими кровянистыми выделениями [14].

Боль обычно возникает или усиливается за 1–2 дня до менструации (в отличие от тазового венозного полнокровия, при котором кульминация боли приходится на 14–15-й дни цикла) и носит тянущий характер. Пациентки описывают резкую, стреляющую боль, иногда с иррадиацией в наружные половые органы, прямую кишку [4, 7, 14].

Триадой ХТБ называют совокупность трех клинических проявлений.

1. *Диспареуния*. Боли во время коитуса чаще всего наблюдаются у больных наружным генитальным эндометриозом при расположении гетеротопий на крестцово-маточных связках или в позадишеечном пространстве, несколько реже — при фиксированной ретродевиации матки, хроническом сальпингофорите, любом спаечном процессе в малом тазу. Характерно, что при спайках после прекращения полового акта по причине диспареунии боль самостоятельно купируется (что отличает эту разновидность от диспареунии при тазовом венозном полнокровии).

2. *Дисхезия*. Нарушение акта дефекации из-за дискоординации работы мышц тазового дна и анальных сфинктеров характерна для глубокого инфильтративного эндометриоза, эндометриоза влагалища и шейки матки, обширного спаечного процесса в малом тазу.

3. *Дизурия*. Нарушение мочеиспускания — чаще всего признак наружного и внутреннего генитального эндометриоза или интерстициального цистита [7, 12, 15].

При лейомиоме матки пациентки жалуются на тянущие боли в нижних отделах живота и пояснице; при этом иррадиации в другие анатомические области, как правило, нет. Наблюдаются патологические менструальные кровотечения: менструации часто обильны, со сгустками, продолжаются 6–8 дней. Большинство женщин во время менструации отмечают болезненные ощущения. Отличительная особенность лейомиомы — боль сохраняется и в постменопаузе. А вот диспареунию, как и ощущение тяжести и дискомфорта в нижних отделах живота, наблюдают редко [4, 7, 14].

ХТБ, обусловленной ВЗОМТ, свойственна алгологическая монотонность с иррадиацией боли в крестец. Интересно, что каждая вторая женщина предъявляет жалобы на тяжесть и дискомфорт в левой и правой подвздошных областях. Боль может усугубляться в начале менструации, при физическом напряжении, гинекологическом обследовании.

У некоторых пациенток возникает диспареуния, обусловленная спаечным процессом, но, в отличие от болевых ощущений при варикозном расширении тазовых вен, при хроническом сальпингофорите диспареуния исчезает после прекращения полового акта. У большинства пациенток при обострении имеют место обильные слизистые или серозные выделения из половых путей, температурная реакция [4, 7, 14].

ХТБ вследствие варикозного расширения вен малого таза — обычно тянущая, тупая, «пекущая», жгучая. Иррадиацию в нижние конечности отмечают около 80% женщин. Наиболее часто провоцирующим фактором бывают длительные статические и динамические нагрузки. У большинства пациенток (70–80%) боль усиливается во вторую фазу менструального цикла. Следует отметить, что боль может уменьшиться в положении лежа с поднятыми вверх ногами.

Диспареуния возникает довольно часто (у 60–70% женщин) и при рассматриваемом заболевании может сохраняться до 7(!) дней после полового акта. Менструации могут быть длительными (5–7 дней). Прием флеботонических

средств обычно уменьшает интенсивность болевого синдрома, что может служить самостоятельным дифференциально-диагностическим тестом [4, 7, 14].

Для ХТБ, обусловленной синдромом Аллена — Мастерса, характерны спонтанная ортостатическая болезненность в нижних отделах живота и в тазовой области, тенезмы прямой кишки, поллакиурия на фоне общей слабости и быстрой утомляемости [14].

При ХТБ, возникшей из-за доброкачественных новообразований придатков матки, основным симптомом является тянущая боль в нижних отделах живота, преимущественно на стороне поражения, изредка с иррадиацией в поясницу. Алгологической провокацией могут служить статические и динамические нагрузки [4, 7, 14].

ХТБ психогенной природы бывает сложно отличить от вызванной сомато-висцеральными факторами. Боль, спровоцированная эндогенным или экзогенным повреждением аффективной сферы, сочетается с эмоциональным переживанием [4, 7, 14].

ХТБ сопровождает бредовые образования или галлюцинозоподобный компонент при шизофрении, но наиболее часто сопутствует невротическим тревожно-фобическим, а также аффективным расстройствам с депрессивным компонентом (циклотимии, дистимии, маниакально-депрессивному психозу) [11].

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

Специфический алгологический анамнез должен определить локализацию, интенсивность, динамические и возможные патофизиологические и этиологические характеристики боли.

Схема первичного алгологического опроса пациентки с ХТБ приведена ниже [15].

1. Какова локализация боли?
2. Насколько боль интенсивна?
3. Как Вы охарактеризуете боль (например, жгучая, острая, режущая, стреляющая, пульсирующая и т. д.)?
4. Как появилась боль?
5. Как изменяется боль в течение времени?
6. Что облегчает боль?
7. Что усиливает боль?
8. Как боль влияет на сон, физическую активность, способность работать, настроение, семейную жизнь, социальную активность, сексуальную активность?
9. Какое лечение Вы получали? Каковы его эффективность и побочные действия?
10. Вы находитесь постоянно в подавленном состоянии?
11. Вы беспокоены исходом Вашего болевого состояния и своим здоровьем?

Широкое распространение в повседневной гинекологической практике получили визуально-аналоговые шкалы, позволяющие изучить динамику болевого синдрома за определенный период, в том числе в процессе лечения. Существуют также специально разработанные анкеты, с помощью которых оценивают как субъективную интенсивность тазовой боли, так и сопутствующие состояния [15, 16].

Алгологическое обследование позволяет оценить интенсивность болевых ощущений с помощью визуальной аналоговой шкалы, предложенной ревматологом из Великобритании доктором Хаскиссоном (E.C. Huskisson) еще в 1982 году. Пациентке на прямой линии длиной 10 см с нанесенными делениями по 1 см (1 см = 1 балл) предлагают отметить уровень интенсивности боли точкой. Начало линии соответству-

ет отсутствию боли — 0 баллов, конец линии — 10 баллам. Боль считают слабой, если женщина маркирует свои ощущения в диапазоне 1–4 балла, умеренной — 5–7 баллов, сильной — 8–10 баллов [4, 7, 15].

Для сенсорной и аффективной характеристики болевого синдрома применяют Мак-Гилловский болевой опросник (McGill Pain Questionnaire), разработанный в Канаде в 1975 году и достаточно удобный. Пациентке предлагают 78 прилагательных, сгруппированных по смыслу в 20 блоков, и она отмечает слова, наиболее точно отражающие болевые ощущения, — всего 7 определений (одно слово можно использовать дважды) [7, 15].

Для оценки нейропатической боли существуют специализированные шкалы, например Лидская шкала оценки нейропатических симптомов и знаков и нейропатической боли (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign) [15].

Шкала оценки качества боли (Pain Quality Assessment Scale) является более деликатным инструментом, позволяющим дифференцировать ноцицептивные и нейропатические болевые состояния [15].

Физическое обследование обязательно должно включать:

- общее физическое обследование;
- специфическую оценку боли;
- неврологическое обследование;
- обследование скелетно-мышечной системы;
- оценку психологического статуса [9, 15].

Физикальное обследование начинают с осмотра пациентки и пальпации живота. Следует акцентировать внимание на областях гиперестезии (изменения самой кожи или в более глубоких слоях передней брюшной стенки); также возможно выявление абдоминальных, пупочных, паховых, эпигастральных грыж.

Гинекологическое обследование позволяет предположительно отнести пациентку к одной из двух групп: к тем, у кого ХТБ вызвана заболеваниями гинекологической природы, или к тем, у кого болевой синдром имеет какой-либо другой генез. Выполняют осмотр наружных половых органов, шейки матки в зеркалах, проводят бимануальное гинекологическое или ректовагинальное обследование.

Инструментальные методы необходимы для верификации и уточнения диагноза [4, 7, 15]:

- УЗИ органов малого таза — рутинный скрининг для исключения органических заболеваний внутренних половых органов и мочевыделительной системы;
- МРТ, КТ — для исключения заболеваний пояснично-крестцового отдела позвоночника и костей таза, а также внутренних половых органов;
- денситометрия — для исключения остеопороза позвоночника;
- рентгенологические (ирригоскопия, колоноскопия) и эндоскопические методы (цистоскопия, уретроцистоскопия, гистероскопия);
- диагностическая лапароскопия — для выявления перитонеального и инфильтративных форм эндометриоза, синдрома Аллена — Мастерса, хронических воспалений придатков матки, спаечного процесса в малом тазу, варикозного расширения вен малого таза [17].

Наиболее важный аспект помощи пациенткам с ХТБ — полноценная дифференциальная диагностика, поскольку от правильности установленного диагноза принципиально зависит тактика терапии [7, 18–20].

Цель лечения тазовой боли — подавить гиперактивность ноцицептивных нейронов, разрушив генераторы патологи-

чески усиленного возбуждения, что может обеспечить частичную или полную ликвидацию патогенной алгической системы. Лечение синдрома ХТБ целиком зависит от основного заболевания и кратко приведено в *таблице*. Важно,

что в ряде ситуаций, в первую очередь при эндометриозе, синдромный подход к лечению также имеет смысл, поскольку устранение боли и повышение качества жизни и будут главным клиническим результатом [4, 7, 14].

Таблица

Лечение хронической тазовой боли (ХТБ)

Виды ХТБ	Методы лечебного воздействия	Уровень доказательности	Комментарии
ХТБ на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза	Антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия, терапия в acute-периоде	IIc	Не доказана эффективность антибактериальной терапии при хроническом болевом синдроме
	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)	IIIa	–
	Физиотерапия	–	Реализация саногенетического потенциала
ХТБ на фоне наружного генитального эндометриоза	Хирургическое лечение (эндоскопическая энуклеация капсулы кисты, коагуляция эндометриoidных очагов)	–	–
	Прогестагены	Ia	Исследованные гормональные препараты одинаково эффективны, но некоторые побочные действия ограничивают их длительное использование и часто приводят к нарушению режима приема (аГРнГ)
	Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГРнГ)	Ia	
	НПВП	Ia	Эффективность НПВП при лечении боли, обусловленной эндометриозом, не доказана. В первую очередь нужно назначить слабо действующие неселективные препараты. Существенные различия между разными НПВП не выявлены
ХТБ на фоне внутреннего генитального эндометриоза	Гормональная терапия: <ul style="list-style-type: none"> • прогестагены; • аГРнГ 	Ia	Исследованные гормональные препараты одинаково эффективны, но некоторые побочные действия ограничивают их длительное использование и часто приводят к нарушению режима приема (аГРнГ)
	НПВП	Ia	Эффективность НПВП при лечении боли, обусловленной эндометриозом, не доказана. В первую очередь нужно назначить слабо действующие неселективные препараты. Существенные различия между разными НПВП не выявлены
ХТБ на фоне варикозного расширения вен малого таза	Хирургическое лечение (эндоваскулярное эндохирургическое), прием препаратов, нормализующих венозный отток	II-D	Венотоники
ХТБ на фоне спаечного процесса органов малого таза	Хирургическое лечение (эндоскопический адгезиолизис). Консервативное лечение (физиотерапия, прием НПВП)	–	Ферменты
Дисменорея	НПВП, спазмолитики, комбинированные оральные контрацептивы	Ia	–
ХТБ центрального генеза	Психотерапия, суггестивная, седативная, иглорефлексотерапия, применение препаратов с вегетокорректирующим эффектом	Ia	Психотерапевт может назначить трициклические антидепрессанты

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Под маской синдрома хронической тазовой боли (ХТБ) может протекать множество заболеваний, требующих вмешательства невролога, уролога, нефролога, сосудистого хирурга, остеопата и даже психиатра. Однако именно акушер-гинеколог должен быть главным участником многоуровневого дифференциально-диагностического поиска. Для этого есть

две причины. Первая заключается в том, что все-таки три четверти женщин с ХТБ имеют именно гинекологические заболевания, диагностировать и лечить которые — прямая задача акушера-гинеколога, несмотря на всю сложность диагностики. Вторая причина вытекает из реалий нашей жизни: женщина, страдающая от болей в малом тазу, в первую очередь придет на амбулаторный прием к гинекологу.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Pelvic Pain Society (IPPS). URL: <http://pelvicpain.org/home.aspx> (дата обращения — 15.01.2019).
2. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е., ред. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1136 с. [Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinskii V.E., red. *Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii*. M.: GEOTAR-Media; 2016. 1136 s. (in Russian)]
3. Радзинский В.Е., Аляутдин Р.Н., ред. Акушерство. Гинекология. Бесплодный брак. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 672 с. [Radzinskii V.E., Alyautdin R.N., red. *Akusherstvo. Ginekologiya. Besplodnyi brak. Klinicheskaya farmakologiya*. M.: GEOTAR-Media; 2016. 672 s. (in Russian)]
4. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 417–29. [Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskii V.E., Manukhin I.B., red. *Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo*. M.: GEOTAR-Media; 2017: 417–29. (in Russian)]
5. Гус А.И., Хамошина М.Б., Черепанова М.А., Бачурина С.М., Семедьяев А.А., Ступин Д.А. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин. Новосибирск: Наука; 2014. 136 с. [Gus A.I., Khamoshina M.B., Cherepanova M.A., Bachurina S.M., Semendyaev A.A., Stupin D.A. *Diagnostika i lechenie varikoznoi bolezni ven malogo taza u zhenshchin*. Novosibirsk: Nauka; 2014. 136 s. (in Russian)]
6. Сафиуллина Г.И., Исакова А.Ш. Медико-социальные аспекты синдрома хронической тазовой боли у женщин репродуктивного возраста. Общественное здоровье и здравоохранение. 2014; 1: 60–5. [Safiullina G.I., Iskhakova A.Sh. *Mediko-sotsial'nye aspekty sindroma khronicheskoi tazovoi boli u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie*. 2014; 1: 60–5. (in Russian)]
7. Оразов М.Р., Симоновская Х.Ю., Рябинкина Т.С.; Радзинский В.Е., ред. Хронический тазовый болевой синдром. От нового в понимании этиопатогенеза к новому в диагностике и терапии. Клиническая лекция. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2016. 24 с. [Orazov M.R., Simonovskaya Kh.Yu., Ryabinkina T.S.; Radzinskii V.E., red. *Khronicheskii tazovyi bolevoi sindrom. Ot novogo v ponimanii etiopatogeneza k novomu v diagnostike i terapii. Klinicheskaya lektsiya*. M.: Redaktsiya zhurnala Status Praesens; 2016. 24 s. (in Russian)]
8. Адамян Л.В., Шаров М.Н., Сонова М.М., Ласкевич А.В., Пономарев А.П. Новый взгляд на хроническую тазовую боль в гинекологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2013; 3(32): 24–9. [Adamyan L.V., Sharov M.N., Sonova M.M., Laskevich A.V., Ponomarev A.P. *Novyi vzglyad na khronicheskuyu tazovuyu bol' v ginekologicheskoi praktike. Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013; 3(32): 24–9. (in Russian)]
9. Яроцкая Е.Л. Тазовые боли в гинекологии: современные подходы к обследованию, лечению и реабилитации больных. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2016; 2(12): 82–94. [Yarotskaya E.L. *Tazovye boli v ginekologii: sovremennye podkhody k obsledovaniyu, lecheniyu i reabilitatsii bol'nykh. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2016; 2(12): 82–94. (in Russian)]
10. Шварц П.Г., Горячев Ф.К., Гурьев М.Н., Попов С.В., Кадыков А.С. Дифференциальный диагноз психосоматического компонента «синдром хронической тазовой боли». Справочник врача общей практики. 2013; 5: 12–21. [Shvarts P.G., Goryachev F.K., Gur'ev M.N., Popov S.V., Kadykov A.S. *Differentsial'nyi diagnoz psikhosomaticheskogo komponenta "sindrom khronicheskoi tazovoi boli"*. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*. 2013; 5: 12–21. (in Russian)]
11. Яковлева Э.Б., Бабенко О.М., Бугаев А.Б. Современный взгляд на проблему лечения хронической тазовой боли. Медицина неотложных состояний. 2014; 2(57): 134–9. [Yakovleva E.B., Babenko O.M., Bugaev A.B. *Sovremennyy vzglyad na problemu lecheniya khronicheskoi tazovoi boli. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2014; 2(57): 134–9. (in Russian)]
12. Артымук Н.В., Руднева О.Д. Тазовая веноконгестия как одна из ведущих причин хронической тазовой боли. Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015; 4(27): 42–9. [Artymuk N.V., Rudneva O.D. *Tazovaya venokongestiya kak odna iz vedushchikh prichin khronicheskoi tazovoi boli. Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2015; 4(27): 42–9. (in Russian)]
13. Хардииков А.В., Газазян М.Г. Совершенствование диагностической тактики при хроническом тазовом болевом синдроме в гинекологии. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2009; 3: 83–7. [Khardikov A.V., Gazazyan M.G. *Sovershenstvovanie diagnosticheskoi taktiki pri khronicheskom tazovom bolevoem sindrome v ginekologii. Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2009; 3: 83–7. (in Russian)]
14. Оразов М.Р., Бикмаева Я.Р., Новгинов Д.С., Бабаева Э.И., Арытин Д.Г. Современная концепция патогенеза синдрома хронической тазовой боли, индуцированной аденомиозом. Вестн. РУДН. Серия: Медицина. 2016; 2: 127–32. [Orazov M.R., Bikmaeva Ya.R., Novginov D.S., Babaeva E.I., Aryutin D.G. *Sovremennaya kontseptsiya patogeneza sindroma khronicheskoi tazovoi boli, indutsirovannoi adenomiozom. Vestn. RUDN. Seriya: Medicina*. 2016; 2: 127–32. (in Russian)]
15. Майоров М.В. Синдром хронических тазовых болей в гинекологической практике. Провизор. 2013; 23: 17–19. [Maiorov M.V. *Sindrom khronicheskikh tazovykh bolei v ginekologicheskoi praktike. Provizor*. 2013; 23: 17–19. (in Russian)]
16. Siedentopf F., Weijenberg P., Engman M., Maier B., Cagnacci A., Mimoun S. et al. ISPOG European Consensus Statement — chronic pelvic pain in women (short version). J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2015; 36(4): 161–70. DOI: 10.3109/0167482X.2015.1103732
17. Макаров О.В., Хашукоева А.З., Зайцев А.В., Цомаева Е.А. Эндоскопические методы визуализации в комплексной диагностике синдрома хронических тазовых болей у женщин. Лечащий врач. 2011; 11: 36. [Makarov O.V., Khashukoeva A.Z., Zaitsev A.V., Tsomaeva E.A. *Endoskopicheskie metody vizualizatsii v kompleksnoi diagnostike sindroma khronicheskikh tazovykh bolei u zhenshchin. Lechashchii vrach*. 2011; 11: 36. (in Russian)]
18. Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. Pain Physician. 2014; 17(2): E141–7.
19. Graziottin A., Gambini D., Bertolasi L. Genital and sexual pain in women. Handb. Clin. Neurol. 2015; 130: 395–412. DOI: 10.1016/B978-0-444-63247-0.00023-7
20. Gyang A., Hartman M., Lamvu G. Musculoskeletal causes of chronic pelvic pain: what a gynecologist should know. Obstet. Gynecol. 2013; 121(3): 645–50. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318283ffea



Роль витамина D в патогенезе тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом

М.Р. Оразов¹, М.Б. Хамошина¹, Е.Н. Носенко², А.О. Духин¹, Г.А. Демяшкин³, Л.К. Барсебян¹,
Ю.С. Читанова¹, Л.Р. Токтар¹

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

² Одесский национальный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава Украины

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Цель исследования: расширить представления о патогенезе тазовой боли (ТБ) при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ).

Дизайн: когортное проспективное сравнительное морфологическое исследование.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 150 женщин. Пациенток с НГЭ (n = 120) разделили на 2 группы с 2 подгруппами (А и В) в каждой. Участницы групп I и II были в возрасте от 20 лет до 41 года (средний возраст — 29,1 ± 3,3 года). I группу (n = 60) составили пациентки с НГЭ, осложненным ТБ: IA (n = 30) — с дефицитом 25(OH)D, IB (n = 30) — без него; II группа (n = 60) — пациентки с НГЭ без ТБ: IIA (n = 30) — с дефицитом 25(OH)D, IIB (n = 30) — без него. В группу контроля вошли 30 относительно здоровых женщин, направленных на диагностическую лапароскопию по поводу бесплодия неясного генеза, без дефицита 25(OH)D и диагностированного НГЭ, без ТБ. У всех участниц исходно определяли уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови методом масс-спектрометрии. Проводили морфологическое, иммуногистохимическое исследования с использованием компьютерной морфометрии.

Результаты. Экспрессия VEGF была статистически значимо выше в биоптатах пациенток с ТБ на фоне дефицита 25(OH)D, чем в подгруппе без него — 77,4 ± 3,5% vs 56,3 ± 2,8% (p < 0,05), что свидетельствует об усилении ангиогенеза. Экспрессия NGF как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии также была значимо выше в подгруппе IA по сравнению с IB: 63,7 ± 2,1% и 47,3 ± 3,2% vs 45,8 ± 1,9% и 36,1 ± 2,8%, что говорит об активации неонейрогенеза. Значимо более низкий апоптоз на фоне дефектной экспрессии VDR (71,1 ± 3,7% vs 31,5 ± 2,1%, p < 0,05) зафиксирован на основании экспрессии CASP3 в биоптатах женщин с ТБ и дефицитом 25(OH)D: 26,1 ± 1,5% vs 28,4 ± 1,2% в подгруппе без дефицита 25(OH)D.

Заключение. Выявленные изменения показывают смещение пролиферативно-апоптотического индекса в сторону снижения активности апоптоза в клетках эутопического и эктопического эндометрия при диагностированном дефиците 25(OH)D. Результаты исследования свидетельствуют о дефектном метаболизме 25(OH)D. Аналогичная зависимость наблюдается в экспрессии VDR, что подтверждает результаты исследования на маркирование VDR в эндометрии и капсулах эндометриозных кист у пациенток с НГЭ. Она лежит в основе ведущего патогенетического механизма возникновения ТБ при НГЭ в условиях снижения антипролиферативного действия витамина D. Это сопровождается усилением локального неоангиогенеза и роста нервных волокон с изменением пролиферативно-апоптотического паттерна в сторону угнетения апоптоза и усиления пролиферации.

Ключевые слова: витамин D, патогенез тазовой боли, наружный генитальный эндометриоз.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Духин А.О., Демяшкин Г.А., Барсебян Л.К., Читанова Ю.С., Токтар Л.Р. Роль витамина D в патогенезе тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 36–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-36-39



The Pathogenic Role of Vitamin D in Pelvic Pain Associated with External Genital Endometriosis

M.R. Orazov¹, M.B. Khamoshina¹, E.N. Nosenko², A.O. Dukhin¹, G.A. Demyashkin³, L.K. Barsegyan¹,
Yu.S. Chitanava¹, L.R. Toktar¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

² I.I. Mechnikov Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine; 2 Valikhovsky Pereulok, Odessa, Ukraine 65082

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health; 8/2 Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation 119992

Study Objective: To enhance current knowledge about the pathogenesis of pelvic pain (PP) associated with external genital endometriosis (EGE).

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

Materials and Methods: One hundred and fifty women participated in this study. Patients with EGE (n = 120) were divided into two groups, each of which had two subgroups (A and B). Groups I and II consisted of women aged 20 to 41 (mean age 29.1 ± 3.3). Group I (n = 60) was

Барсебян Лилия Корюновна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: lilianna_91@mail.ru

Демяшкин Григорий Александрович — к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5157-0177. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>. E-mail: dr.dga@mail.ru

(Окончание на с. 37.)

comprised of patients with EGE complicated by PP: 30 women with 25(OH)D deficiency in subgroup IA and 30 women without this deficiency in subgroup IB. Group II (n = 60) was made up of patients with EGE but without PP: 30 women with 25(OH)D deficiency in subgroup IIA and 30 women without this deficiency in subgroup IIB. The control group consisted of 30 relatively healthy women without either 25(OH)D deficiency, verified EGE, or PP, who had been referred for diagnostic laparoscopy to evaluate unexplained infertility.

Baseline total serum 25(OH)D levels were measured by mass spectrometry in all participants. Other study examinations included morphology and immunohistochemistry with digital morphometry.

Study Results: The expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) was significantly higher in biopsy samples from patients with PP and 25(OH)D deficiency than in those from women with normal 25(OH)D levels ($77.4 \pm 3.5\%$ vs. $56.3 \pm 2.8\%$; $p < 0.05$), which is a sign of increased angiogenesis. The expression of nerve growth factor (NGF) in both eutopic and ectopic endometrium was also significantly higher in subgroup IA than in subgroup IB ($63.7 \pm 2.1\%$ and $47.3 \pm 3.2\%$ vs. $45.8 \pm 1.9\%$ and $36.1 \pm 2.8\%$, respectively), which is a sign of enhanced neurogenesis. In women with PP and low 25(OH)D levels, the rate of apoptosis (accompanied by abnormal expression of the vitamin D receptor [VDR]) was significantly lower ($71.1 \pm 3.7\%$ vs. $31.5 \pm 2.1\%$, $p < 0.05$). This conclusion was based on a lower expression of CASP3 in women with PP associated with 25(OH)D deficiency, compared with those whose 25(OH)D levels were normal ($26.1 \pm 1.5\%$ vs. $28.4 \pm 1.2\%$, respectively).

Conclusion: These findings suggest that in women with 25(OH)D deficiency the proliferation/apoptosis balance in eutopic and ectopic endometrial cells shifts toward reduced apoptotic activity. The study also revealed impairment of 25(OH)D metabolism in women with low levels of this vitamin. The same was true for the expression of VDR, a finding that supports the results of staining for VDR in the endometrium and endometrioma capsules of patients with EGE. This relationship underlies the key pathogenic mechanism involved in the development of PP in women with EGE, in whom the antiproliferative effects of vitamin D are reduced. These changes are accompanied by increased local neoangiogenesis and nerve fiber growth and a shift in the proliferation/apoptosis pattern toward inhibited apoptosis and increased proliferation.

Keywords: vitamin D, pathogenesis of pelvic pain, external genital endometriosis.

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

For reference: Orazov M.R., Khamoshina M.B., Nosenko E.N., Dukhin A.O., Demyashkin G.A., Barsegyan L.K., Chitanava Yu.S., Toktar L.R. The Pathogenic Role of Vitamin D in Pelvic Pain Associated with External Genital Endometriosis. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 36–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-36-39

Причины генитального эндометриоза до сих пор остаются загадкой, разгадать которую пытаются ведущие ученые всего мира. Одной из наиболее часто встречающихся форм генитального эндометриоза является наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), разнообразные варианты которого чаще всего проявляются тазовой болью (ТБ).

Несмотря на многочисленные исследования и полустороннее изучение эндометриоза, причины развития заболевания и связанной с ним патологической болевой импульсации до сих пор непонятны, и ни одна из предложенных теорий не объясняет происхождение эндометриоза [1, 2].

Вместе с тем в зарубежной и отечественной литературе появляется все больше данных о влиянии концентрации витамина D на тяжесть ТБ, ассоциированной с НГЭ [3, 4].

Выявлено, что экспрессия VDR в клетках эндометрия подвержена циклическим изменениям как в норме, так и при эндометриозе. В клеточном метаболизме 25(OH)D также происходят пролиферативно-зависимые сдвиги — изменение экспрессии ключевых ферментов метаболического пути витамина D: 1- α -гидроксилазы (1 α -OH), обеспечивающей синтез активной формы витамина D (1,25(OH)₂D₃), и 24-гидроксилазы (24-OH), обуславливающей ее инактивацию [5].

Изучение роли концентрации витамина D в патогенезе НГЭ и ассоциированной с ним ТБ представляет несомненный практический интерес, что и определило выбор цели настоящего исследования.

Цель исследования: расширить представления о патогенезе ТБ при НГЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное когортное проспективное сравнительное исследование проведено в период с 01.09.2016 г. по 01.07.2017 г. на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (НУЗ «Центральная клиническая больница № 6» ОАО «РЖД») медицинского факультета Медицинского института РУДН в рамках основной научно-исследовательской деятельности — «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 исследовании приняли участие 150 женщин, давших добровольное информированное согласие на включение их в изучаемую группу, забор биологического материала, изучение клинических и лабораторных показателей, статистическую обработку и публикацию полученных результатов.

Пациенток с НГЭ (n = 120) разделили на 2 группы с 2 подгруппами (А и В) в каждой. Участницы групп I и II были в возрасте от 20 лет до 41 года. I группу (n = 60) составили пациентки с НГЭ, осложненным ТБ: IA (n = 30) — с дефицитом 25(OH)D, IB (n = 30) — без него; II группа (n = 60) — пациентки с НГЭ без ТБ: IIA (n = 30) — с дефицитом 25(OH)D,

Духин Армен Олегович — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8852-3114. E-mail: aodukhin@mail.ru

Носенко Елена Николаевна — профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ОНМедУ Минздрава Украины, д. м. н., профессор. 65082, г. Одесса, Валиховский пер., д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7601-2436. E-mail: nosenkoen@mail.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-8202. E-mail: otekan@mail.ru

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

Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6790-4499. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1940-4534>. E-mail: khamoshina@mail.ru

Читанова Юрий Сергеевич — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: chitanava@mail.ru

(Окончание. начало см. на с. 36.)

ИВ (n = 30) — без него. В группу контроля вошли 30 относительно здоровых женщин в возрасте от 22 до 39 лет, направленных на диагностическую лапароскопию по поводу бесплодия неясного генеза (МКБ-10: N97.9. Женское бесплодие неуточненное), без дефицита 25(OH)D и диагностированного НГЭ, без ТБ.

Средний возраст женщин в основной группе составил $29,3 \pm 3,5$ года, в группе контроля — $28,8 \pm 4,9$ года ($p = 0,241$).

Критерии включения в I и II группы: лапароскопически и морфологически подтвержденный наружный генитальный эндометриоз (N80.1. Эндометриоз яичников), синдром ТБ (N94.8. Другие уточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом), репродуктивный возраст.

Критерии исключения: наличие сопутствующих гинекологических заболеваний воспалительной и невоспалительной этиологии, сопровождающихся синдромом ТБ: варикозной болезни, системных заболеваний, спаечной болезни, интерстициального цистита, миофасциального болевого синдрома, синдрома раздраженного кишечника, ТБ, обусловленной неврологическими расстройствами, психогенной боли.

У всех участниц исходно определяли уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови методом масс-спектрометрии, адаптированным к клинической практике согласно международным стандартам (Vitamin D External Quality Assessment Scheme, National Institute of Standards and Technology), по аттестованной в соответствии с ГОСТ Р 8.563-2009 методике [6]. Исследование выполняли в лаборатории ООО «Клиника новых медицинских технологий «АрхиМед» (заведующий лабораторией — к. б. н. Нижник А.Н.).

Дефицит витамина D диагностировали при концентрации 25-гидроксивитамина-D3 < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л), недостаточность — от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), а нормальный уровень — 31–100 нг/мл (76–250 нмоль/л).

Биоптаты эндометрия, полученные в ходе пайпель-биопсии, а также стенки капсул эндометриоидных кист яичника фиксировали в забуференном HCl 10%-м формалине (pH = 7,2; от 5 до 24 часов); дегидратировали в батарее спиртов восходящей концентрации (аппарат гистологической проводки тканей фирмы Leica Biosystems, Германия) и заливали в парафин. Срезы тканей толщиной ≈ 4 мкм помещали на обычные, а для иммуногистохимического (ИГХ) исследования — на специальные адгезивные предметные стекла SuperFrost Plus (Menzel-Glaser, Polylysine, Германия), депарафинизировали, согласно принятой стандартной методике. Впоследствии срезы либо окрашивали гематоксилином и эозином для гистологического исследования, либо использовали для ИГХ.

ИГХ-исследование проводили после депарафинизации и регидратации парафиновых срезов по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond-mA (Leica Biosystems). В качестве первичных антител использовали моноклональные антитела (Abcam, Великобритания) к VEGF-A (Anti-VEGFA antibody, Clone ab46154, 1:400) и кроличьи к VDR (Anti-Vitamin D Receptor, Clone ab3508, 1:300) и CASP3 (Anti-Caspase3 antibody, Clone E87, 1:50), NGF (Anti-NGF antibody, Clone ab52918, 1:300). Исследования выполняли в гистохимической лаборатории 9-го Лечебно-диагностического центра Министерства обороны РФ.

Полученные в результате подсчета данные статистически обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 7.5 for Windows Statistical Software Package (IBM Analytics, США). При этом определяли вариационные

ряды, выборочное среднее, стандартную ошибку выборочного среднего (SEM) и вероятность различия. Затем оценивали соответствие/несоответствие полученных результатов нормальному распределению с применением критерия Колмагорова — Смирнова.

При статистической обработке для оценки достоверности различий средних значений между группами использовались непараметрические U-критерий Манна — Уитни, H-критерий Краскелла — Уоллеса. При отсутствии нормального распределения данных применяли непараметрический критерий Вилкоксона (Statistical Methods for Research Workers) с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При микроскопическом исследовании полученных биоптатов эндометрия во всех образцах обнаружили фазы пролиферации менструального цикла — маточные железы с ровным контуром на фоне преобладания эпителиального компартамента над стромальным.

По данным морфометрического анализа железистого компартамента эндометрия, статистически значимых различий в высоте клеток железистого эпителия, диаметре желез и их плотности на единицу площади в I и II группах по сравнению с группой контроля не было ($p > 0,05$).

В биоптатах капсулы эндометриоидных кист пациенток с НГЭ на фоне стромы яичника определялись отдельные участки эктопического эндометрия, выстланные однослойным кубическим эпителием с единичными реснитчатыми клетками, частицы сплюснутых эндометриоидных желез, а также отложившиеся гематина и гемосидерина с признаками локального экстравазального гемосидероза. Описанная выше патоморфологическая картина свидетельствует о функциональной активности процесса в виде пролиферативных изменений эпителия желез и эндометриоидных кист, ангиоматоза цитогенной стромы, скопления секрета в железах и кистах, высокой частоты «старых» кровоизлияний в железах, кистах и строме.

Морфометрический анализ плотности ИГХ-маркирования VDR указывает на статистически значимые различия между подгруппами с и без дефицита 25(OH)D у женщин с НГЭ-ассоциированной ТБ, а также между этими подгруппами и контролем. В подгруппе с дефицитом 25(OH)D данный показатель составил $71,1 \pm 3,7\%$, что в среднем превышает аналогичный показатель в подгруппе без него ($44,2 \pm 2,8\%$) в 1,6 раза ($p < 0,05$). По сравнению с группой контроля ($31,5 \pm 2,1\%$) иммунологическое маркирование VDR в подгруппе с дефицитом 25(OH)D было выше в 2,3 раза ($p < 0,05$).

В то же время в ходе ИГХ-исследования капсул эндометриоидных кист в железистом эпителии стенок эндометриоидных кист яичников обнаружили увеличение доли ИГХ-позитивных на VDR клеток в 2,7 раза в подгруппе А ($86,3 \pm 2,2\%$) и в 2,0 раза в подгруппе В ($63,6 \pm 3,4\%$) по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Различия между подгруппами А и В также было статистически значимым ($p < 0,05$).

В строме эндометриоидных кист яичников выявили увеличение доли ИГХ-позитивных элементов на VEGF в 2,7 раза в подгруппе А ($77,4 \pm 3,5\%$) и в 2,0 раза в подгруппе В ($56,3 \pm 2,8\%$, $p < 0,05$) при значении в группе контроля $28,2 \pm 1,1$ ($p < 0,05$ для отличия от подгрупп женщин с НГЭ и ТБ).

Фактор роста нервов (NGF) демонстрировал выраженную (3 балла) положительную стромальную реакцию в образцах биоптатов эндометрия и стенок эндометриоидных кист яичника I группы (НГЭ с ТБ), в группе контроля — слабую (1 балл) и местами умеренную (2 балла), но незначительную

ИГХ-реакцию. В эутопическом эндометрии женщин подгруппы IA (с дефицитом 25(OH)D) наблюдали выраженное иммуномечение NGF (3 балла) во многих фокусах диффузного характера, преимущественно периваскулярно и перигландулярно ($47,3 \pm 3,2\%$), что соответствует наиболее значимым участкам тканевой иннервации эндометрия. В подгруппе без дефицита 25(OH)D данный показатель составил $36,1 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$ для отличия от подгруппы IA), а в контроле — $15,7 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$ для отличия от подгрупп IA и IB).

В строме эндометриодных кист яичника отмечали увеличение доли ИГХ-позитивных клеток, экспрессирующих NGF, носивших периневральный и пери- и интраганглионарный характер, сопровождающих инфильтративный рост эндометриодной ткани: рост площади экспрессии в 4,1 раза в подгруппе A ($63,7 \pm 2,1\%$) и в 2,9 раза в подгруппе B ($45,8 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$) по сравнению с группой контроля ($15,7 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$).

Данная картина предположительно обусловлена нарушениями в молекулярно-клеточных процессах в эндометрии, которые развиваются на фоне НГЭ и метаболического дисбаланса 25(OH)D и усиления неоангиогенеза.

В ходе морфометрии в биоптатах эутопического эндометрия были установлены статистически значимые различия в относительной ИГХ-экспрессии CASP3 между подгруппами I группы и группой контроля. В подгруппе с дефицитом 25(OH)D на фоне НГЭ-ассоциированной ТБ показатель относительной плотности маркирования составил $26,1 \pm 1,5\%$, что в 1,1 раза выше аналогичного параметра у женщин

без дефицита 25(OH)D ($28,4 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$) и в 1,2 раза ниже значений группы контроля ($31,6 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$).

В эпителии и местами в строме эндометриодных кист яичника отмечали увеличение количества ИГХ-позитивных на CASP3 клеток в 1,5 раза в подгруппе IA ($22,1 \pm 1,7\%$) и в 1,2 раза в подгруппе IB ($28,4 \pm 1,2\%$) по сравнению с группой контроля ($32,3 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$). Различия между подгруппами также было статистически значимым ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные изменения показывают смещение пролиферативно-апоптотического индекса в сторону снижения активности апоптоза в клетках эутопического и эктопического эндометрия при диагностированном дефиците 25(OH)D.

Результаты исследования свидетельствуют о дефектном метаболизме 25(OH)D, изменения субстрат-ферментного соотношения косвенно подтверждают его дефицит. Аналогичная зависимость наблюдается в экспрессии VDR, что подтверждает результаты проведенного ИГХ-исследования на маркирование VDR в эндометрии и капсулах эндометриодных кист у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Она лежит в основе ведущего патогенетического механизма возникновения тазовой боли при НГЭ в условиях снижения антипролиферативного действия витамина D на ткани при его дефиците в сыворотке крови. Это сопровождается усилением локального неоангиогенеза и роста нервных волокон с изменением пролиферативно-апоптотического паттерна в сторону угнетения апоптоза и усиления пролиферации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012; 98(3): 511–19. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
2. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Оразмуратов А.А., Кайгородова Л.А., Марапов Д.И., Барсегян Л.К. Уровень витамина D у женщин с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. *Доктор.Ру.* 2017; 9(138): 17–20. [Orazov M.R., Khamoshina M.B., Orazmuratov A.A., Kaigorodova L.A., Marapov D.I., Barsegyan L.K. Vitamin D Levels in Women with Endometriosis-associated Pelvic Pain. *Doctor.Ru.* 2017; 9(138): 17–20. (in Russian)]
3. Доброхотова Ю.Э., Калиматова Д.М. Влияние витамина D на эндометриоз. *Фарматека.* 2018; 6(359): 84–8. [Dobrokhotova Yu.E., Kalimatova D.M. Vliyanie vitamina D na endometrioz. *Farmateka.* 2018; 6(359): 84–8. (in Russian)]
4. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Дорофейков В.В. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины: монография. СПб.: Эко-Вектор; 2017. 151 с. [Zazerskaya I.E., Kuznetsova L.V., Dorofeykov V.V. Vitamin D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny: monografiya. SPb.: Eko-Vektor; 2017. 151 s. (in Russian)]
5. Cermisoni G.C., Alteri A., Corti L., Rabellotti E., Papaleo E., Viganò P. et al. Vitamin D and endometrium: a systematic review of a neglected area of research. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(8): E2320. DOI: 10.3390/ijms19082320
6. Методика (метод) измерений массовой концентрации стероидных гормонов в пробах крови методом жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии. МУ 08–47/376. Томск: ФГБОУ ВПО «Томский политехнический университет»; 2015. [Metodika (metod) izmerenii massovoi kontsentratsii steroidnykh gormonov v probakh krvi metodom zhidkostnoi khromatografii — tandemnoi mass-spektrometrii. MU 08–47/376. Tomsk: FGBOU VPO "Tomskii politekhnicheskii universitet"; 2015. (in Russian)]



Нерв-сберегающие операции при глубоком инфильтративном эндометриозе

В.Ф. Беженарь, С.Ю. Круглов, Б.В. Аракелян, Н.С. Кузьмина, П.М. Паластин, Ю.С. Крылова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России

Цель исследования: оценка эффективности хирургического лечения нерв-сберегающим лапароскопическим методом глубокого инфильтративного эндометриоза.

Дизайн: обсервационное лонгитюдное проспективное исследование в сочетании с ретроспективным.

Материалы и методы. Проведено хирургическое лечение эндометриоза лапароскопическим доступом 118 пациенток: в основной группе А (n = 71) применялась модифицированная нерв-сберегающая методика, 47 пациенток контрольной группы Б были прооперированы классическим способом. Диагноз гистологически верифицировали. Оценивали течение послеоперационного периода по динамике жалоб на боли различных типов, ранние (первые сутки после операции) и отдаленные (6 месяцев) эпизоды нарушения функции мочевого пузыря и кишечника.

Результаты. В группе А по сравнению с группой Б отмечены значимо меньшая кровопотеря (p = 0,012): 100 (50; 100) мл против 100 (100; 150) мл соответственно; высокосignificantly меньшая продолжительность операции (p = 0,0002): 120 (85; 100) минут против 160 (147; 182) минут; а также высокосignificantly меньшая длительность госпитализации (p = 0,0002): 7 (6; 9) против 11 (8; 12,5) койко-дней соответственно. Через 12 месяцев динамического наблюдения в обеих группах высокосignificantly уменьшились дисменорея, диспареуния и хроническая тазовая боль. Однако в группе Б сразу после операции значимо чаще (p = 0,016) встречались эпизоды атонии мочевого пузыря, а через 6 месяцев после операции — сохраняющееся снижение позывов к дефекации (p = 0,042).

Заключение. Применение нерв-сберегающей методики хирургического лечения инфильтративных форм ретроцервикального эндометриоза позволяет улучшить течение послеоперационного периода и снизить количество послеоперационных осложнений. Полученные результаты позволяют рекомендовать нерв-сберегающую методику лапароскопического вмешательства как предпочтительную при выборе стратегии хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, нерв-сберегающие лапароскопические операции.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Аракелян Б.В., Кузьмина Н.С., Паластин П.М., Крылова Ю.С. Нерв-сберегающие операции при глубоком инфильтративном эндометриозе // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 40–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-40-45



Nerve-sparing Surgery for Deep Infiltrating Endometriosis

V.F. Bezhenar, S.Yu. Kruglov, B.V. Arakelyan, N.S. Kuzmina, P.M. Palastin, Yu.S. Krylova

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russian Ministry of Health, 6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russian Federation 197022

Study Objective: To assess the effectiveness of laparoscopic nerve-sparing surgery in patients with deep infiltrating endometriosis.

Study Design: This was an observational, longitudinal, prospective study with a retrospective part.

Materials and Methods: One hundred and eighteen patients underwent laparoscopic surgical treatment for endometriosis. In the main group A, (n = 71), a modified nerve-sparing technique was used, while patients in the control group B, (n = 47), were operated on using the conventional technique. The diagnosis was verified by histology. The postoperative period was assessed by changes in patients' complaints about various pains experienced in the short-term (first 24 hours after surgery) and long-term (after six months) periods and about episodes of bladder and bowel disturbance.

Study Results: Compared with group B, patients in group A had significantly lower blood loss (100 [50; 100] ml vs. 100 [100; 150] ml, respectively; p = 0.012); very significantly shorter duration of surgery (120 [85; 100] min vs. 160 [147; 182] min, respectively; p = 0.0002); and very significantly shorter duration of hospitalization (7 [6; 9] vs. 11 [8; 12.5] bed days, respectively; p = 0.0002). By the end of 12 months of follow-up, the intensity of dysmenorrhea, dyspareunia, and chronic pelvic pain had very significantly diminished in both groups. In group B,

Аракелян Бюзанд Вазгенович — д. м. н., профессор, заместитель руководителя Клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 3114-4243. E-mail: buyzand@mail.ru

Беженарь Виталий Федорович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрами акушерства, гинекологии и неонатологии; акушерства, гинекологии и репродуктологии; руководитель Клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 8626-7555. E-mail: bez-vitaly@yandex.ru

Круглов Святослав Юрьевич — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: skruglov89@mail.ru

Крылова Юлия Сергеевна — к. м. н., ассистент кафедры патологической анатомии с патолого-анатомическим отделением ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 9729-7872. E-mail: emerald2008@mail.ru

Кузьмина Наталья Сергеевна — заведующая отделением онкогинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 9944-6108. E-mail: dok.kuzmina@gmail.ru

Паластин Петр Михайлович — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. eLIBRARY.RU SPIN: 8008-8723. E-mail: Palastin.petr@mail.ru

however, immediately after surgery there were significantly more episodes of bladder atony ($p = 0.016$), and after six months there were significantly more reports from these patients of a continuing reduced urge to defecate ($p = 0.042$).

Conclusion: Using a nerve-sparing technique in surgical treatment of infiltrating retrocervical endometriosis improves the course of the postoperative period and reduces the number of postoperative complications. These results suggest that a laparoscopic nerve-sparing technique can be recommended as the technique of choice for surgical treatment in patients with deep infiltrating endometriosis.

Keywords: endometriosis, nerve-sparing laparoscopic surgery.

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

For reference: Bezhenar V.F., Kruglov S.Yu., Arakelyan B.V., Kuzmina N.S., Palastin P.M., Krylova Yu.S. Nerve-sparing Surgery for Deep Infiltrating Endometriosis. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 40–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-40-45

Эндометриоз — гормонально- и иммунозависимое, генетически обусловленное заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, по морфологическому строению сходной с эндометрием, но находящейся за пределами полости матки [1–3].

Эндометриоз встречается у 6–10% женщин репродуктивного возраста [4], в основном у женщин с бесплодием — в среднем у 38% (20–50%) [5] — и с хроническими тазовыми болями (71–87%) [6]. Частота обнаружения эндометриоза при лапароскопии, в том числе проводимой с целью уточнения характера бесплодия, составляет 20–55%. Именно поэтому эндометриоз называют «упущенным» заболеванием, так как в среднем проходит от 7 до 8 лет от момента появления первых симптомов до постановки диагноза [7].

Тазовая боль, ассоциированная с эндометриозом, преимущественно включает такие типы, как дисменорея, диспареуния, дизурия, дисхезия и хроническая тазовая боль [8]. Тазовые боли по своему происхождению (сенсорному разграничению) подразделяются на соматические, висцеральные, нейрогенные. Они возникают вследствие механического или физико-химического раздражения биологически активными веществами (продуктами воспаления и повреждения тканей) болевых рецепторов внутренних органов, нервных, соматических структур и/или покрывающей их брюшины [9].

Глубокий инфильтративный эндометриоз — это специфическое состояние, характеризующееся инвазией более 5 мм эндометриоидных гетеротопий в подлежащие и рядом расположенные ткани [10, 11]. Глубокий инфильтративный эндометриоз преимущественно затрагивает Дугласово пространство, крестцово-маточные связки, ректовагинальную перегородку и сигмовидную кишку, и описанные локализации непосредственно связаны с симптомами эндометриоз-ассоциированной боли [12, 13].

Хирургическая тактика лечения должна быть в первую очередь направлена на снижение болевого синдрома, повышение качества жизни пациентки, на реализацию ее репродуктивных планов в дальнейшем.

Хирургическое иссечение очагов глубокого инфильтративного эндометриоза является эффективным вариантом лечения с целью снижения болей и повышения качества жизни [14, 15], оно рекомендовано гайдлайнами и консенсусами по эндометриозу [16, 17]. Несмотря на доказанную эффективность и значимое уменьшение болей урогенитального тракта и кишечника (дисменореи, диспареунии, дисхезии, хронической тазовой боли), полное иссечение очагов глубокого инфильтративного эндометриоза может вызывать определенные осложнения, в том числе дисфункцию мочевого пузыря, кишечника, различные сексуальные нарушения, которые иногда имеют необратимый характер [18–20]. Вышеописанные осложнения связаны с непреднамеренным повреждением нервных волокон вегетативной нервной

системы, преимущественно ветвей *nn. hypogastricus*, которые обеспечивает иннервацию тазовых органов [15].

Зарубежные исследования показали, что нерв-сберегающая методика хирургического лечения инфильтративных форм эндометриоза, при которой выделяются и сохраняются ветви *nn. hypogastricus*, иннервирующие мочевой пузырь, кишечник и влагалище, может уменьшить риск послеоперационной дисфункции тазовых органов без снижения эффективности операции [21, 22].

Данный подход был впервые описан в онкологии при радикальном хирургическом лечении рака прямой кишки и шейки матки [23–25] и успешно адаптирован М. Сессарони для лапароскопического иссечения очагов глубокого инфильтративного эндометриоза, при его использовании меньше число висцеральных функциональных осложнений, и наблюдаются долгосрочное симптоматическое улучшение и повышение качества жизни [21, 22, 26–28].

В настоящее время в современной российской научной литературе достаточно мало данных о результатах нерв-сберегающих операций при глубоком инфильтративном эндометриозе, что послужило поводом к выполнению нашего исследования.

Цель исследования: оценка эффективности хирургического лечения нерв-сберегающим лапароскопическим методом глубокого инфильтративного эндометриоза.

Задачи исследования:

- 1) описать клинико-anamnestические характеристики пациенток с тяжелым инфильтративным эндометриозом;
- 2) представить этапы проведения лапароскопической нерв-сберегающей операции при ретроцервикальном эндометриозе;
- 3) сравнить результаты лапароскопического хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза нерв-сберегающим и классическим методами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в период с сентября 2016 г. по апрель 2019 г. в отделении онкогинекологии № 7 Клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России на базе кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии (заведующий кафедрой — д. м. н., профессор В.Ф. Беженарь), в отделении оперативной гинекологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (заведующая отделением оперативной гинекологии — к. м. н. А.А. Цыпурдева). Морфологическое и иммуногистохимическое исследования проведены на кафедре патологической анатомии с патолого-анатомическим отделением ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (заведующая кафедрой — д. м. н., профессор М.Г. Рыбакова).

Исследование было наблюдательным продольным (лонгитюдным) проспективным в сочетании с ретроспективным.

В исследование включили 118 женщин, из них 71 составила основную группу (группу А) и 47 — контрольную группу (группу Б). Пациентки основной группы прооперированы по модифицированной нерв-сберегающей методике хирургического лечения эндометриоза, предложенной М. Сессагопé [22], а участницы контрольной группы — классическим способом, также при лапароскопии. Согласно критериям включения, в обе группы были отобраны пациентки с IV стадией эндометриоза (по классификации эндометриоза R-AFS).

На 1-м этапе получено одобрение протокола исследования локальным этическим комитетом, у всех участниц взято информированное согласие на исследование и догоспитальное анкетирование: сбор жалоб, анамнеза, клинико-инструментальное обследование, хирургическое лечение. Интраоперационно выполнялось стадирование эндометриоза согласно классификации R-AFS, у всех пациенток диагноз подтвержден гистологически.

На 2-м этапе оценивали течение послеоперационного периода: через 6 месяцев повторно оценивали жалобы на нарушения мочеиспускания и дефекации, динамику жалоб пациенток на боли различных типов, ранние (первые сутки после операции) и отдаленные (12 месяцев) эпизоды нарушения функции мочевого пузыря и кишечника.

Этапы модификации нерв-сберегающей методики хирургического лечения ретроцервикального инфильтративного эндометриоза

Подготовка к операции обязательно включала подготовку кишечника — прием накануне пероральных слабительных препаратов. Лапароскопия выполнялась с помощью комплекта оборудования Karl Storz (Германия), в который входит интегрированный операционный комплекс с SCB управлением и HD эндокамерой.

Операции производились под эндотрахеальным наркозом. При этом выполнялась катетеризация мочевого пузыря катетером Фоллея, в шейке матки устанавливали гистерограф или манипулятор TINTARA (Karl Storz), чтобы манипулировать маткой в различных направлениях и провести хромогидротубацию маточных труб.

1-й этап. Наложение карбоксиперитонеума. Устанавливали 4 троакара в типичных местах. Первый троакар (10 мм) для оптической системы вводился в область пупка, два 5 мм троакара — в подвздошных областях, один 5 мм — над лоном.

2-й этап. Разделение спаечных сращений между органами брюшной полости и передней брюшной стенкой для лучшей визуализации. Производили разделение спаечных и физиологических сращений ректосигмоидного отдела кишечника для максимальной мобильности кишечника и временную фиксацию яичников и ректосигмоидного отдела кишечника за жировые подвески.

3-й этап. Двусторонний сальпингоовариолизис. Временная двусторонняя овариопексия.

4-й этап. Определение проекции мочеточника на стороне поражения брюшины эндометриозом. Мочеточник выделяли путем вскрытия брюшины в месте, отстоящем на 1,5–2 см от края инфильтративных изменений брюшины. Также выделяли и сохраняли симпатические волокна заднелатерального параметрия и мезоректума (нижние подчревные нервы и проксимальная часть нижнего подчревного или тазового сплетения). Уретеролизис выполняли на значительном протяжении, до перекреста мочеточника с маточной артерией.

5-й этап. Вскрытие пресакрального пространства, выделение и сохранение тазовых симпатических волокон

нижнего брыжеечного сплетения, верхнего подчревного сплетения и пояснично-крестцового симпатического ствола. Этот этап начинается со вскрытия брюшины на уровне крестцового мыса. Затем, ориентируясь на брыжейку ректосигмоидного отдела кишечника, производят диссекцию, при которой кишечник смещается медиально, а нервные волокна и мышечно-фасциальные структуры крестцово-маточной связки — латерально. Далее после вскрытия верхнего параректального пространства и этапа точного определения проекции кишечника, крестцово-маточных связок и нервных волокон выполняется скелетирование нижнего гипогастрального сплетения, затем гипогастрального нерва до уровня неизмененных тканей.

6-й этап. Диссекции в латерокаудальном направлении в основании крестцово-маточных связок, выделение и сохранение каудальной части нижнего подчревного сплетения, висцеральных афферентных и эфферентных волокон матки, влагиалища и мочевого пузыря.

7-й этап. Иссечение эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного отдела толстой кишки методом shaving.

8-й этап. Проба Мишлен (на герметичность прямой кишки).

9-й этап. Цистэктомия методом stripping.

10-й этап. Иссечение инфильтративных, поверхностных очагов эндометриоза малого таза.

11-й этап. Хромогидротубация.

12-й этап. Ревизия и санация брюшной полости.

13-й этап. Применение противоспаечного барьера.

14-й этап. Дренирование малого таза.

Статистическая обработка данных производилась в статистической программе SAS.

Для описания разных значений категориальных данных считали абсолютные частоты и проценты от количества наблюдений в группе. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия χ^2 или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений).

Для количественных данных выполнялась проверка распределения на нормальность с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные нормально распределенные переменные описаны через среднее значение и стандартное отклонение; переменные, имеющие распределение, отличное от нормального, — при помощи медианы и 25-го и 75-го квантилей.

Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ), для данных, распределение которых отличается от нормального, — критерий Манна — Уитни.

Динамика для нормально распределенных данных по нескольким временным точкам исследована при помощи критерия ANOVA Repeated, для данных, распределение которых отличается от нормального, применялся непараметрический критерий Вилкоксона. Динамика исследовалась в каждой группе по отдельности.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки групп А и Б по клиническим характеристикам (возрасту, ИМТ), содержанию в венозной крови СА-125 и антимюллерова гормона, количеству предыдущих операций по поводу эндометриоза, интенсивности эндометриоз-ассоциированных болей различных типов, оцененных по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), существенно не различались ($p > 0,05$,

табл. 1). Отмечено значимое повышение уровня маркера СА-125, который, по данным литературы [1], не являясь чувствительным при эндометриозе (20–50%), может быть достаточно специфичным при III и IV стадиях болезни (до 80%).

Основной жалобой пациенток обеих групп был болевой синдром: дисменорея — у всех обследованных, диспареуния — у 50 (70,4%) женщин группы А и у 36 (76,6%) из группы Б, хроническая тазовая боль — у 47 (66,2%) и 25 (53,2%) соответственно. Нарушение менструальной функции по типу гиперполименореи встречалось у 52 (73,2%) пациенток группы А и у 33 (70,2%) группы Б, нарушение репродуктивной функции — у 34 (47,9%) и 22 (46,8%) пациенток, нарушение мочеиспускания (в дни менструации: боль, примесь крови в моче) — у 6 (8,4%) и 8 (17,0%), нарушение дефекации (преимущественно в дни менструации: кровь в стуле, боль при дефекации, жидкий, «карандашевидный» стул) — у 16 (22,5%) и 20 (42,5%) соответственно.

Группы были однородны по всем показателям, кроме нарушения дефекации до оперативного лечения: в группе Б их было значимо больше ($p = 0,0006$). Давность дебюта жалоб в группе А — 4 (2; 6) года, в группе Б — 7 (4; 12) лет ($p = 0,002$). Соотношение количества женщин, которые были прооперированы впервые или повторно по поводу эндометриоза, в группах не различалось ($p = 0,13$).

На догоспитальном этапе всем женщинам исследуемых групп выполнялись УЗИ органов малого таза; МРТ органов малого таза с контрастированием — 34 (47,9%) и 19 (40,4%), колоноскопия — 18 (25,3%) и 7 (15,0%) пациенткам групп А и Б соответственно. По данным УЗИ органов малого таза, инфильтративная форма эндометриоза диагностирована лишь у 3 (4,2%) и 2 (4,2%) женщин, УЗИ без патологии было у 5 (7,0%) и 5 (10,6%) участниц групп А и Б соответственно.

Преимущественно на УЗИ обнаруживались признаки аденомиоза и эндометриом яичников. По заключению МРТ органов малого таза значимо чаще ($p < 0,05$) были описаны инфильтративные формы эндометриоза: у 26 (76,5%) и 15 (78,9%) пациенток групп А и Б соответственно. При колоноскопии только у 3 участниц группы А были найдены косвенные признаки эндометриоза ректосигмоидного отдела толстой кишки, о чем можно было судить по наличию сдавления кишки извне.

Объем хирургического вмешательства у участниц обеих групп представлен в таблице 2.

В послеоперационном периоде в каждой группе оказались по две пациентки с послеоперационным осложнением, потребовавшим повторного оперативного вмешательства.

В группе А по сравнению с группой Б отмечены значимо меньшая кровопотеря ($p = 0,012$): 100 (50; 100) мл против

100 (100; 150) мл соответственно; высокосignificantly меньшая продолжительность операции ($p = 0,0002$): 120 (85; 100) минут против 160 (147; 182) минут; а также высокосignificantly меньшая длительность госпитализации ($p = 0,0002$): 7 (6; 9) против 11 (8; 12,5) койко-дней соответственно.

В послеоперационном периоде особое внимание уделялось функции мочеиспускания и дефекации, в связи с тем что при непреднамеренном пересечении ветвей сплетения *nn. hypogastricus* возможны эпизоды неполного опорожнения мочевого пузыря, атонии мочевого пузыря, отсутствие позывов на мочеиспускание или дефекацию.

Так, в группе А было 8 (11,3%) случаев нарушения мочеиспускания после операции (различная степень атонии мочевого пузыря), в группе Б — 14 (29,8%) ($p = 0,016$, точный двусторонний критерий Фишера). Нарушения дефекации после операции (отсутствие позывов на дефекацию) имели место у 9 (12,7%) пациенток группы А и у 11 (23,4%) из группы Б ($p = 0,14$, точный двусторонний критерий Фишера).

Длительность динамического наблюдения за пациентками составила 12 месяцев. Через 6 месяцев повторно оценивали жалобы на нарушения мочеиспускания и дефекации. В группе А у 3 (4,2%) женщин сохранялись жалобы на изменение мочеиспускания (неполное опорожнение мочевого пузыря, эпизоды отсутствия позывов к мочеиспусканию), в группе Б — у 7 (14,9%) (наблюдалась тенденция к значимому различию, $p = 0,086$, точный двусторонний критерий Фишера). Жалобы на отсутствие позывов к дефекации в группе А оставались у 3 (4,2%) пациенток, в группе Б — у 8 (17,0%) ($p = 0,042$, точный двусторонний критерий Фишера).

Через 12 месяцев после хирургического лечения производилась оценка динамики болей, ассоциированных с эндометриозом, с применением ВАШ. В обеих группах отмечалось высокосignificantly снижение дисменореи, диспареунии и хронической тазовой боли (табл. 3). Однако группы А и Б не различались между собой по интенсивности снижения боли ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что основные клинические проявления наружного генитального эндометриоза разнообразны. Высокая частота болевого синдрома и нарушения репродуктивной функции у женщин с распространенными формами эндометриоза должны быть важными критериями в дифференциальной диагностике и принятии решения об оперативном лечении.

В связи с высокой частотой экстрагенитального эндометриоза хирургическое лечение распространенных форм

Таблица 1

Клинические характеристики пациенток групп А и Б

Параметры	Группа А (n = 71)	Группа Б (n = 47)	P (уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп)
Возраст, годы	33,23 ± 5,3	32,27 ± 5,8	0,61
СА-125, ед/мл	38,5 (18,4; 61,0)	29 (11; 60)	0,33
Антимюллеров гормон, нг/мл	2,36 (1,13; 3,10)	2,34 (0,995; 3,30)	0,78
Интенсивность дисменореи по ВАШ, баллы	7 (6; 9)	8 (7; 9)	0,09
Интенсивности диспареунии по ВАШ, баллы	4 (0; 7)	5 (3; 7)	0,26
Интенсивность хронической тазовой боли по ВАШ, баллы	4 (0; 6)	3 (0; 7)	0,34

Примечание. Здесь и в таблице 3: ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

Объем хирургического вмешательства, n (%)

Хирургические вмешательства	Группа А (n = 71)	Группа Б (n = 47)	P (уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп)
Лапароскопия	71 (100,0)	47 (100,0)	NA
Мини-лапаротомия	3 (4,2)	2 (4,2)	0,841
Адгезиолизис	71 (100,0)	47 (100,0)	NA
Хромогидротубация	60 (84,5)	39 (83,0)	0,820
Коагуляция очагов эндометриоза	28 (39,4)	15 (31,9)	0,406
Уретеролизис	45 (63,4)	31 (66,0)	0,775
Нейролизис	71 (100,0)	0	NA
Резекция крестцово-маточных связок	62 (87,3)	32 (68,1)	0,010
Вскрытие параректального пространства	45 (63,4)	9 (19,1)	0,001
Иссечение эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки	41 (57,7)	41 (87,2)	0,001
Иссечение узлов аденомиоза	1 (1,4)	0	NA
Цистэктомия с 1 стороны	27 (38,0)	17 (36,2)	0,838
Билатеральная цистэктомия	16 (22,5)	15 (31,9)	0,257
Иссечение эндометриоидного инфильтрата мочеочника	7 (9,8)	4 (8,5)	0,770
Транспозиция мочеочника	2 (2,8)	0	NA
Стентирование мочеочника	4 (5,6)	0	NA
Иссечение эндометриоза брюшины мочевого пузыря	20 (28,2)	5 (10,6)	0,023
Цистоскопия	3 (4,2)	0	NA
Иссечение эндометриоидного инфильтрата стенки мочевого пузыря	2 (2,8)	0	NA
Резекция стенки влагалища	8 (11,3)	2 (4,2)	0,312
Иссечение эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного отдела толстой кишки методом shaving	33 (46,5)	36 (76,6)	0,001
Резекция участка толстой кишки с наложением анастомоза	4 (5,6)	2 (4,2)	0,264
Аппендэктомия	5 (7,0)	1 (2,1)	0,400
Проба Мишлен	33 (46,5)	35 (74,5)	0,030
Миомэктомия	10 (14,1)	8 (17,0)	0,795
Установка противоспаечного барьера	32 (45,1)	37 (78,7)	0,001
Дренирование малого таза	21 (29,6)	20 (42,6)	0,147

Таблица 3

Динамика снижения эндометриоз-ассоциированной боли в группах А и Б по визуальной аналоговой шкале, баллы

Параметры	Группа А (n = 71)		Группа Б (n = 47)	
	до операции	через 12 месяцев после операции	до операции	через 12 месяцев после операции
Интенсивность дисменореи	7 (6; 9)	1 (0; 2)*	8 (7; 9)	2 (1; 3)*
Интенсивность диспареунии	4 (0; 7)	0 (0; 0,5)*	5 (3; 7)	0 (0; 1)*
Интенсивность хронической тазовой боли	4 (0; 6)	0 (0; 1)*	3 (0; 7)	0 (0; 2)**

Примечание. Отличия от исходного показателя статистически значимы: (*) — $p < 0,0001$; (**) — $p = 0,001$.

инфильтративного эндометриоза следует осуществлять в специализированных центрах, где также есть возможность проведения симультантной операции совместно с урологами, абдоминальными хирургами. На этапе предоперационной подготовки необходимо выполнять МРТ органов малого таза с контрастированием, при наличии показаний — колоноскопию, цистоскопию и другие дополнительные исследования

ввиду их большей информативности в сравнении со стандартным УЗИ органов малого таза.

Результаты исследования говорят и о том, что хирургическое лечение инфильтративных форм эндометриоза значительно снижает интенсивность эндометриоз-ассоциированных болей и повышает качество жизни. Однако при выполнении операции по нерв-сберегающей методике отмечаются значимо

меньшая частота дисфункции мочеиспускания и дефекации, связанной с пересечением ветвей *nn. hypogastricus*, а также более гладкое течение послеоперационного периода и меньшее количество дней пребывания в стационаре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение нерв-сберегающей методики хирургического лечения инфильтративных форм ретроцервикального эндо-

метриоза позволяет улучшить течение послеоперационного периода и уменьшить количество послеоперационных осложнений на фоне значимого снижения болевого синдрома и улучшения качества жизни. Кроме того, полученные результаты позволяют рекомендовать нерв-сберегающую методику лапароскопического вмешательства как предпочтительную при выборе стратегии хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполухина И.А., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А., Гус А.И. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2013. 62 с. [Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A., Bezhenar' V.F., Gevorkyan M.A., Gus A.I. i dr. Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya: federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. M.; 2013. 62 s. (in Russian)]
2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кура Е.Ф. Эндометриозная болезнь. СПб.; 2002. 452 с. [Baskakov V.P., Tselev Yu.V., Kira E.F. Endometrioidnaya bolezni'. SPb.; 2002. 452 s. (in Russian)]
3. Sourial S., Tempest N., Napangama D.K. Theories of the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Reprod. Med.* 2014; 201: 795–815. DOI: 10.1155/2014/179515
4. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis. *Lancet.* 2004; 364(9447): 1789–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5
5. Balasch J., Circus M., Fábregues F., Carmona F., Ordi J., Martinez-Román S. et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum. Reprod.* 1996; 11(2): 387–91. DOI: 10.1093/humrep/11.2.387
6. Leibson C.L., Good A.E., Hass S.L., Ransom J., Yawn B.P., O'Fallon W.M. et al. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. *Fertil. Steril.* 2004; 82(2): 314–21. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.01.037
7. Stratton P., Berkley K.J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum. Reprod. Update.* 2011; 17(3): 327–46. DOI: 10.1093/humupd/dmq050
8. Fauconnier A., Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum. Reprod. Update.* 2005; 11(6): 595–606. DOI: 10.1093/humupd/dmi029
9. Беженарь В.Ф., Ярмолинская М.И., Байлюк Е.Н., Цытурдеева А.А., Цицкарава Д.З., Моругина Е.В. и др. Сравнение эффективности различных схем гормонотерапии после хирургического лечения наружно-генитального эндометриоза. *Пробл. репродукции.* 2015; 21(4): 89–98. [Bezhenar' V.F., Yarmolinskaya M.I., Bailyuk E.N., Tsyurdeeva A.A., Tsitskarava D.Z., Morugina E.V. i dr. Sravnenie effektivnosti razlichnykh skhem gormonomodulirushchei terapii posle khirurgicheskogo lecheniya naruzhnogo genital'nogo endometrioz. *Probl. reproduktivnoy.* 2015; 21(4): 89–98. (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro201521489-98
10. Marcal L., Nothaft M.A., Coelho F., Choi H. Deep pelvic endometriosis: MR imaging. *Abdom. Imaging.* 2010; 35(6): 708–15. DOI: 10.1007/s00261-010-9611-y
11. Coccia M.E., Rizzello F. Ultrasonographic staging: a new staging system for deep endometriosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1221: 61–9. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.05951.x
12. Chapron C., Fauconnier A., Vieira M., Barakat H., Dousset B., Pansini V. et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum. Reprod.* 2003; 18(1): 157–61. DOI: 10.1093/humrep/deg009
13. Wang G., Tokushige N., Markham R., Fraser I.S. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 2009; 24(4): 827–34. DOI: 10.1093/humrep/den464
14. Garry R. The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004; 16(4): 299–303.
15. Jacobson T.Z., Duffy J.M., Barlow D., Koninx P.R., Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CB001300. DOI: 10.1002/14651858.CD001300.pub2
16. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014; 29(3): 400–12. DOI: 10.1093/humrep/det457
17. Johnson N.P., Hummelshoj L.; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013; 28(6): 1552–68. DOI: 10.1093/humrep/det050
18. Ruffo G., Scopelliti F., Scioscia M., Ceccaroni M., Mainardi P., Minelli L. Laparoscopic colorectal resection for deep infiltrating endometriosis: analysis of 436 cases. *Surg. Endosc.* 2010; 24(1): 63–7. DOI: 10.1007/s00464-009-0517-0
19. Vercellini P., Crosignani P.G., Abbiati A., Somigliana E., Viganò P., Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum. Reprod. Update.* 2009; 15(2): 177–88. DOI: 10.1093/humupd/dmn062
20. Mangler M., Lodenkemper C., Lanowska M., Bartley J., Schneider A., Köhler C. Histopathology-based combined surgical approach to rectovaginal endometriosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2008; 103(1): 59–64. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.06.009
21. Ceccaroni M., Pontrelli G., Scioscia M., Ruffo G., Bruni F., Minelli L. Nerve-sparing laparoscopic radical excision of deep endometriosis with rectal and parametrial resection. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2010; 17(1): 14–5. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.03.018
22. Ceccaroni M., Clarizia R., Alboni C., Ruffo G., Bruni F., Roviglione G. et al. Laparoscopic nerve-sparing transperitoneal approach for endometriosis infiltrating the pelvic wall and somatic nerves: anatomical considerations and surgical technique. *Surg. Radiol. Anat.* 2010; 32(6): 601–4. DOI: 10.1007/s00276-010-0624-6
23. Ceccaroni M., Pontrelli G., Spagnolo E., Scioscia M., Bruni F., Paglia A. et al. Parametrial dissection during laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: a new approach aims to improve patients' postoperative quality of life. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 202(3): 320.e1–2. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.12.019
24. Cathelineau X., Sanchez-Salas R., Barret E., Rozet F., Galiano M., Benoist N. et al. Radical prostatectomy: evolution of surgical technique from the laparoscopic point of view. *Int. Braz. J. Urol.* 2010; 36(2): 129–39, discussion 140. DOI: 10.1590/s1677-55382010000200002
25. Rob L., Halaska M., Robova H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2010; 11(3): 292–301. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70191-3
26. Landi S., Ceccaroni M., Perutelli A., Allodi C., Barbieri F., Fiaccavento A. et al. Laparoscopic nerve-sparing complete excision of deep endometriosis: is it feasible? *Hum. Reprod.* 2006; 21(3): 774–81. DOI: 10.1093/humrep/dei324
27. Possover M., Quakernack J., Chiantera V. The LANN technique to reduce post-operative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 201(6): 913–17. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.07.006
28. Ceccaroni M., Clarizia R., Tebache L. Role and technique of nerve-sparing surgery in deep infiltrating endometriosis. *J. Endometriosis Pelvic Pain Dis.* 2016; 8(4): 141–51. DOI: 10.5301/je.5000255



Парадоксы перинеологии — реалии сегодняшнего дня

Л.Р. Токтар¹, Д.Г. Арютин^{1, 2}, С.В. Волкова¹, М.С. Лологаева^{1, 2}, Г.А. Каримова^{1, 2}

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»

Цель обзора: систематизация контраверсионных аспектов современной перинеологии и пролаптологии.

Основные положения. Современная перинеология существует в условиях накопившихся парадоксальных фактов, мнений и решений, среди которых дидактический, эпидемиологический, экономический, анатомический, герниологический, тактический, эволюционный, акушерский, морфологический и другие парадоксы.

Существуют два уязвимых места множества исследований, посвященных выпадению тазовых органов у женщин, которые мешают преодолеть упомянутые парадоксы. Первое из них — это представление о тазовом дне как о статичной структуре. Известно, что мышцы тазового дна рефлекторно сокращаются в ответ на любое повышение внутрибрюшного давления аналогично батуту, т. е. никогда не находятся в покое. В то же время внимание исследователей приковано в основном к соединительной ткани тазовых фасций и связок, а основной ткани, обеспечивающей функцию тазового дна — мышечной, — посвящены лишь единичные публикации.

Второе уязвимое место современных научных работ — рассмотрение пролапса лишь в одной точке его развития, и, к сожалению, эта точка — конечная. Тактика оперировать только выраженный пролапс, не искать пути хирургической профилактики запутала самих исследователей. Очевидно, что следует изучать морфологические, иммуногистохимические и другие ультраструктурные характеристики тканей на этапе продромальной несостоятельности тазового дна, при синдроме широкого влагалища без манифестации пролапса, сопоставляя полученные данные с результатами применения неинвазивных методов диагностики.

Заключение. Получив представление о ранних формах, а не только о выраженном пролапсе с уже сформировавшимися декомпенсаторными необратимыми изменениями тканей и анатомических взаимоотношений, можно попытаться обоснованно объяснить патогенез тазовой десценции и разрешить накопившиеся парадоксы перинеологии.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, несостоятельность тазового дна, тазовая дисфункция, перинеология, пролаптология.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Токтар Л.Р., Арютин Д.Г., Волкова С.В., Лологаева М.С., Каримова Г.А. Парадоксы перинеологии — реалии сегодняшнего дня // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 46–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-46-51



Current Paradoxes in Perineology

L.R. Toktar¹, D.G. Aryutin^{1, 2}, S.V. Volkova¹, M.S. Lologaeva^{1, 2}, G.A. Karimova^{1, 2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

² N.E. Bauman City Clinical Hospital No. 29, Moscow City Department of Health; 2 Gospitalnaya Square, Moscow, Russian Federation 111020

Objective of the Review: To systematize controversial aspects of modern perineology and concepts related to pelvic organ prolapse.

Key Points: An increased number of paradoxical facts, opinions, and solutions related to perineology have accumulated, including didactic, epidemiological, economical, anatomical, herniologial, tactical, evolutionary, obstetrical, morphological, and other paradoxes.

Many studies of female pelvic organ prolapse have two weak points, which hinder researchers in their attempts to eliminate these paradoxes. One is the view of the pelvic floor as a static structure. It is well known that the pelvic floor muscles contract reflexively like a trampoline in response to any increase in the intra-abdominal pressure, meaning that they are never at rest. Researchers, however, focus their attention primarily on the connective tissue of the pelvic fasciae and ligaments, while muscular tissue, the main functional component of the pelvic floor, has been studied in only a few publications.

The second weak point of modern research is the fact that specialists look at prolapse at only one point in time, which, unfortunately, is the end-point of its evolution. The practice of resorting to surgery only in case of severe prolapse, and not seeking preventive surgical methods, has confused researchers even more. Specialists obviously need to evaluate morphological, immunohistochemical, and other ultrastructural tissue characteristics in the prodromal stage of pelvic floor incompetence and vaginal looseness, in the absence of symptoms of prolapse, and compare the data they obtain with findings from noninvasive diagnostic procedures.

Арютин Дмитрий Геннадьевич — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН; заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ». 111020, г. Москва, Госпитальная пл., д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8235-5040. E-mail: aryutin@mail.ru

Волкова Снежана Владимировна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: dr-s.volkova@yandex.ru

Каримова Гулирано Алавитдиновна — врач гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ»; аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: guliwka@gmail.com

Лологаева Милана Султановна — врач гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ»; аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: willin.41@mail.ru

Токтар Лилия Равильевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: toktarly@yandex.ru

Conclusion: By understanding the early forms of prolapse, rather than only looking at severe cases in which irreversible decompensatory changes in tissues and anatomical interrelationships have already occurred, researchers will be able to attempt to suggest a reasonable explanation of the pathogenesis of pelvic organ descent and resolve the existing paradoxes in perineology.

Keywords: pelvic organ prolapse, pelvic floor incompetence, pelvic dysfunction, perineology, studies of pelvic organ prolapse.

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

For reference: Toktar L.R., Aryutin D.G., Volkova S.V., Lologaeva M.S., Karimova G.A. Current Paradoxes in Perineology. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 46–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-46-51

На XXII Конгрессе акушеров-гинекологов International Federation of Gynecology and Obstetrics (2018) констатируется, что в современной гинекологии есть пять неразрешенных и, увы, пока неразрешимых на современном уровне развития проблем. Среди них — невынашивание и неразвивающаяся беременность, мертворождение, преэклампсия, рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, эндометриоз. К этому списку стоило бы добавить большую проблему женской пролаптологии, включающую в себя и акушерский травматизм мягких родовых путей, и синдром несостоятельности тазового дна, и недержание мочи у женщин, и вопросы узкой специализации тазовых хирургов, и многое другое.

Пролаптология в самом широком понимании — не просто одна из самых контрарсионных, но и одна из самых парадоксальных отраслей современной гинекологии. В попытках решить перинеальные проблемы врачебное сообщество накопило разносторонние и порой неоднозначные знания, а они по-прежнему остаются чуть ли не самыми запутанными.

Цель данной публикации заключается в систематизации контрарсионных аспектов современной перинеологии и пролаптологии.

Эпидемиологический парадокс перинеологии. Ни для кого не секрет, что число пролапсов велико, и нет тенденции к его снижению [1, 2]. Знания о десценции тазового дна, видимо, имеют столь же давнюю историю, как и само человечество (мы помним, что первые упоминания трехтысячелетней давности были обнаружены в знаменитых папирусах Эберса) [3, 4]. С тех пор изменились и статус, и репродуктивная нагрузка, и жизнедеятельность женщин, но число пролапсов и связанных с ними проблем только растет.

Неутешительный прогноз Карла Лубера, указавшего в 2001 году на увеличение распространенности пролапсов в 2 раза в течение первой трети XXI века [5], к сожалению, подтверждается. Сейчас около 50% женщин страдают выпадением тазовых органов или имеют нарушения их топографии и анатомические дефекты промежности, не предъявляя никаких жалоб [6–8]. За последние 20 лет возникли и были внедрены новые технологии, появились первые отдаленные результаты их использования, и первоначальные восторженные впечатления, естественно, были скорректированы. Организованы врачебные сообщества, методические центры, перинеологические холдинги, отделения, больницы, проводятся перинеологические конгрессы, но по-прежнему заболеваемость пролапсом тазовых органов находится на одном из первых мест в гинекологии, а пациентки, поступившие на оперативное лечение недуга, занимают не менее трети коек гинекологических стационаров [9].

Согласно современным, еще более дальновидным прогнозам, число женщин, имеющих хотя бы одно нарушение функции тазового дна, увеличится с 28,1 млн в 2010 году до 43,8 млн к 2050 году [10].

К этим фактам следует добавить и существование парадокса финансирования. Осознавая эпидемический характер проблемы и большой спрос на медицинскую помощь, систе-

мы здравоохранения ведущих стран мира ежегодно тратят огромные средства на финансовое обеспечение научных исследований и помощи пациенткам с пролапсом тазовых органов. С учетом прогнозируемого и вполне ожидаемого увеличения количества пролапсов, в первую очередь связанного с постарением населения, по современным оценкам, к 2050 году частота хирургических вмешательств увеличится на 42,7%, а ежегодные расходы на операции будут расти в 2 раза быстрее, чем численность населения [6, 11].

На фоне применения более современных и дорогих методов хирургической коррекции пролапсов, по большей части синтетических имплантов, динамику роста стоимости лечения можно проследить на примере среднего норматива финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи (МКБ-10, N81): в 2010 году из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования РФ выделялось 69 625 руб., в 2014 году — 120 960 руб., а в 2018 году — 252 760 руб. в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 (ред. от 21.04.2018) «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».

Казалось бы, такие вложения в течение все тех же десятилетий, направленные на изучение патогенеза, создание новых чувствительных и специфичных методов диагностики, эффективных методов лечения и внятного алгоритма помощи пациенткам, должны бы были привести к снижению заболеваемости и рецидивирования, но ситуация только прогрессивно ухудшается: число пролапсов растет, стройной патогенетической концепции по-прежнему нет, четкого протокола диагностики и лечения также не существует.

Попытку разобраться в причинах вышеупомянутых парадоксов следует начать с того удивительного факта, что патологические состояния тазового дна, которые специалисты считают одними из самых трудных, являются в то же время довольно простыми разделами университетского курса гинекологии. Этот феномен представляется нам **дидактическим парадоксом перинеологии**.

С точки зрения дидактики дисциплины, тазовое дно рассматривается как совокупность мягких тканей — мышц и фасций, которыми выполнена нижняя апертура тазового кольца. А пролапс тазовых органов (согласно МКБ-10, N81. Выпадение женских половых органов) нотифицирован как грыжа тазового дна [12]. Здесь мы сталкиваемся сразу с двумя следующими парадоксами.

Первый из них можно назвать **анатомическим парадоксом перинеологии**. Согласно определению, акушерская промежность — расстояние от задней спайки больших половых губ до ануса. В свою очередь, толщу промежности составляют мышцы и фасции тазового дна, простирающиеся далеко за пределы не только этой области, но и собственно апертуры выхода из таза. Значит, промежность и тазовое дно нельзя считать тождественными понятиями. Но из-за указанного привычного заблуждения возникают, например, проблемы диагностики анатомической несостоятельности тазового

дна, для которой недостаточно физикального обследования любыми методами. Она обязательно должна включать 3D-УЗИ, МРТ или 3D-реконструкцию тазового дна [13–18]. Именно недооценка синдрома несостоятельности тазового дна (N81.8. Другие формы выпадения женских половых органов) приводит к опозданию с началом применения как консервативных, так и хирургических малоинвазивных методик, пусть не для профилактики, но для длительного и надежного отсрочивания манифестированного пролапса и связанных с ним осложнений.

Из анатомического парадокса следует также, что повреждение промежности и нарушение целостности тазового дна — *разные виды нарушений*, способные существовать как независимо друг от друга, так и совместно. А если учесть, что анатомы до сих пор, несмотря на введение унифицированной Парижской анатомической номенклатуры, не могут точно определиться в количестве и названии пучков *Musculus levator ani*, становится понятно, какую путаницу это вносит и в научную, и в практическую, и в дидактическую деятельность [19, 20].

Если данные анатомических источников, касающиеся строения поверхностного и среднего слоев мышц тазового дна сопоставимы, то в описаниях глубокого слоя (собственно *M. levator ani*) имеются серьезные расхождения. В классическом атласе Р.Д. Синельникова и соавт. (2018) эту мышцу делят на три пучка: лобково-копчиковый (*M. pubococcygeus*), подвздошно-копчиковый (*M. iliococcygeus*) и седалищно-копчиковый (*M. ischiococcygeus*) [21]. А R.U. Margulies и соавт. (2006) обозначают три других пучка — лобково-копчиковый, подвздошно-копчиковый и (!) лобково-прямокишечный (*M. puborectalis*). При этом есть сходство: лобково-копчиковый пучок и в отечественных, и в зарубежных анатомических монографиях и атласах именуют лобково-внутренностной мышцей (*M. pubovisceralis*), что топографически логично: все пучки этой мышцы начинаются от надкостницы внутренних поверхностей лобковых костей и вплетаются последовательно в висцеральную фасцию [22, 23].

Вторым следующим из дидактической неразберихи является **герниологический парадокс перинеологии**. Если пролапс тазовых органов женщин — это грыжа тазового дна, то, по классическим хирургическим представлениям, лечение грыжи заключается в пластике грыжевых ворот, в данном случае — той самой зияющей половой щели, возникшей при латеральной дистопии ножек леваторов. Однако логичная в этом случае перинеолеваторопластика — одна из самых неэффективных операций для лечения манифестированного пролапса [24, 25]. Согласно современным данным, общая частота рецидивов составляет 13–40%, и повторная операция проводится в течение 5 лет после первой [26].

Создание неофасций с помощью сетчатых материалов, по сути, армирование грыжевых ворот, обеспечивающее безрецидивность операции, открыло новые возможности пластической хирургии при лечении грыж. Эти же технологии очень быстро стали внедряться и в пролаптологию, продемонстрировали небывалую до этого эффективность при операциях для лечения десценции гениталий, достигающую 90–98% [27, 28].

Использование mesh-имплантов, снискавшее славу безрецидивного при лечении пролапса, дало надежду на долгожданное решение сложных задач поиска оптимальной операции. Но то, что стало хорошей альтернативой привычным пластическим операциям при грыжах других локализаций, в случае тазового дна — и это второй аспект герниологи-

ческого парадокса — не оправдало надежд. Только за первые 10 лет широкого использования накопилось несколько десятков тысяч судебных исков от пациенток, неудовлетворенных не анатомическими, но функциональными результатами лечения, ибо число возникающих жалоб *de novo* после этих операций превосходит последствия применения других методик. Кроме того, существуют и объективные причины неудачных установок сетчатых имплантов (эрозии влагалища, сморщивание сетки и т. д.) [29–31].

Важным событием стал призыв Food and Drug Administration (FDA) США 2011 г. [32], а затем административных организаций других стран ограничить использование сеток для операций на тазовом дне, поскольку широкое их применение с учетом масштабов проблемы выглядит опасным [33]. В 2016 году урогинекологические mesh-импланты были отнесены к III классу безопасности (высокий риск), а 16 апреля 2019 года FDA и вовсе распорядилась о прекращении их использования (www.fda.gov). В СМИ развернулась целая антисеточная компания, эти операции называли варварскими, что дополнительно ограничивает согласие на их применения даже тогда, когда они реально нужны [34].

Третьим аспектом герниологического парадокса стал тот факт, что лучшие результаты лечения выпадения женских половых органов сегодня достигнуты при применении влагалищной гистерэктомии [35] с последующей фиксацией культи влагалища к крестцово-остистой связке или сакрокольпопексией [36]. Этот выбор, тем не менее, представляется абсурдным с позиции герниологии, согласно которой удаление неизмененного грыжевого мешка недопустимо.

Более того, удаление при гистерэктомии шейки матки влечет за собой разрушение так называемого цервикального кольца [37], т. е. анатомически вплетающихся в строуму шейки матки связок фиксирующего аппарата матки (кардинальные, крестцово-маточная и лобково-пузырная связки). Потеря этих связок гораздо хуже, чем потеря собственно тела матки, сказывается на анатомических взаимоотношениях в структурах тазового дна и между тазовыми органами [38]. Потерю фиксирующей функции этих связок полноценно не восполнить никакими манипуляциями, и об этом следует помнить, принимая решения об экстирпации матки по любым показаниям.

Исходя из приведенных выше данных, можно констатировать: современная пролаптология существует в условиях **тактического парадокса**, если не сказать растерянности. Сформирована главная тенденция помощи женщинам с пролапсом тазовых органов — не оперировать, пока пролапс не манифестировал настолько, чтобы значительно ухудшить качество жизни, а в случае необходимости — оперировать большим объемом и только в специализированных перинеологических центрах. Во-первых, это противоречит идеологии прогнозирования и профилактики болезни — стратегии, хорошо себя зарекомендовавшей (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальный проект «Здравоохранение», 2018; Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»). Во-вторых, тактический парадокс имеет и ряд легко просчитываемых последствий. Подобная тенденция, как снежный ком, повлечет за собой все большую нехватку средств для создания требуемого числа подобных центров и подготовки кадров для работы в них и, как следствие, увеличение стоимости операций. В конце концов,

это приведет к тому, что медицинская помощь всем пациенткам, страдающим несостоятельностью тазового дна, будет все менее доступной.

Поиск выхода из обозначенного тупика должен базироваться на изучении патогенеза, но ни одна концепция, получившая доказательную базу, включающая все аспекты пролапса тазовых органов, до сих пор не найдена.

Хроническое повышение внутрибрюшного давления — доказанный предиктор пролапса [39]. И действительно, векторы сил, действующих на тазовые органы, распределены не в пользу сохранения нормальной топографии этой области. Но **эволюционный парадокс перинеологии** состоит в том, что тазовое дно как главная структура, противостоящая сумме сил гравитации и внутрибрюшного давления, не может не иметь слабых мест, ведь поддерживающая функция тазового дна — далеко не единственная. Именно через эту структуру природа позволяет осуществлять естественные отправления, копуляцию и роды. Значит ли это, что пролапс неизбежен как расплата человечества за прямохождение? Тогда почему, несмотря на большую частоту пролапса, многие женщины избегают его возникновения? Ответ, видимо, следует искать в анатомических и функциональных особенностях тазового дна.

Получившая широкое распространение теория системной дисплазии соединительной ткани [40] сама по себе парадоксальна, поскольку противоречит биологическим законам. Согласно популяционным исследованиям, этим синдромом страдает не более 1% человеческой популяции, что значительно меньше распространенности пролапсов среди женщин. Противоречит указанной концепции также и то, что, несмотря на огромное число научных данных, достоверные морфологические маркеры синдрома так и не найдены, исследования, посвященные их поиску, достаточно спорны [41]. Но теория системной дисплазии соединительной ткани может объяснять раннее развитие пролапса у девочек, подростков и молодых нерожавших женщин [42].

Другой, более реальной причиной и доказанным фактором риска десценции тазовых органов являются влагаллищные роды [43] и акушерские травмы тазового дна [44]. Распространенность перинеального травматизма, по разным данным, составляет 6,5–85% [45].

По нашим данным, общее количество акушерских травм промежности — расщеплений и разрывов разной степени — только среди женщин, у которых произошли своевременные и запоздалые роды, достигает почти 60%, чаще они встречаются у первородящих — 70,7% против 42,9% у рожавших повторно. Важно знать, что лишь 12,3% таких травм — это разрывы промежности разной степени. Остальные 47,4% обусловлены расщеплением промежности в родах.

На наш взгляд, именно в ограничении применения перинео-/эпизиотомий и состоит резерв сохранения целостности тканей тазового дна, а значит, нивелирования главного фактора риска дальнейшей его несостоятельности и развития пролапса гениталий. Доказано, что технология рассечения промежности не снижает интранатальную смертность, не влияет на оценку новорожденных по шкале Апгар, не укорачивает длительность второго периода родов, а главное, почти всегда переходит в дальнейший разрыв по углу резаной раны. Таким образом, процедура, предназначенная для предотвращения разрывов, у подавляющего большинства рожениц приводит как раз к разрыву.

Бессмысленность манипуляции дополняется еще и обнаружением постфактум 3–70% недиагностированных в родах

травм промежности [46]. Следует помнить, что акушерская травма начинается изнутри и не всегда сопровождается повреждением задней спайки и кожи [47]. Значит, число акушерских травм в действительности несколько больше заявленных цифр.

Однако несостоятельностью тазового дна и сопутствующими осложнениями страдают и пациентки, которые не имели повреждений промежности в родах [46], были родоразрешены путем кесарева сечения [48] или не рожали вовсе [49] (**акушерский парадокс**). Серьезной контраргументацией служит и то, что пролапс тазовых органов — редко удел молодых женщин, он развивается в подавляющем большинстве клинических примеров в постменопаузальном возрасте [50], т. е. значительно позже произошедших родов и травм.

Видимо, существуют разные патогенетические варианты формирования выпадения тазовых органов. Помочь найти их, а значит, выбрать оптимальную хирургическую тактику могли бы результаты морфологического исследования тазового дна. Но **морфологический парадокс перинеологии** заключается в том, что биоптаты мышц и фасций тазового дна могут быть взяты уже в ходе спланированной операции, а результаты получают спустя 7–10 дней после хирургического лечения пролапса. При отсутствии понимания маркеров скорости манифестации выпадения тазовых органов у каждой конкретной пациентки парадокс все еще не может быть разрешен, несмотря на существование равнозначных доказанных факторов риска.

Можно ли повернуть тенденцию к накоплению неразрешимых противоречий вспять? На наш взгляд, существуют два уязвимых места множества исследований, посвященных выпадению тазовых органов у женщин, мешающие преодолеть упомянутые парадоксы.

Первое из них — это представление о тазовом дне как о статичной структуре. В большинстве примеров, в которых авторы в попытке осознать механизм формирования пролапса и анатомо-функциональные особенности тазового дна ассоциируют последние с гамаком, водной средой, подвесным мостом [38] и т. д., есть существенное логическое заблуждение. Полноценно ответить на постоянно изменяющийся вектор вертикально направленных сил, выталкивающих тазовые органы наружу (гравитации и внутрибрюшного давления) при наличии физиологически детерминированных слабых мест можно только динамическим сокращением мускулатуры тазового дна. Такое рефлекторное сокращение мышц в ответ на любое повышение внутрибрюшного давления, когда тазовое дно, работая аналогично батуту, приобретает форму купола, получило название батутного рефлекса. А морфологическим изменениям мышц при несостоятельности тазового дна и пролапсе тазовых органов посвящены, к сожалению, единичные публикации. Основное внимание исследователи уделяют соединительной ткани тазовых фасций и связок, тогда как повреждение их может носить лишь вторичный характер после декомпенсаторных изменений мышц тазовой апертуры и невозможности обеспечивать ими динамическую поддерживающую (батутную) функцию.

Второе уязвимое место современных научных работ — рассмотрение пролапса лишь в одной точке его развития, и, к сожалению, эта точка — конечная. Тактика оперировать только выраженный пролапс, не искать пути хирургической профилактики запутала самих исследователей. Очевидно, что характеристики тканей на этапе продромальной несостоятельности тазового дна, при синдроме широкого влагаллица

без манифестации пролапса должны значительно отличаться и от характеристик этих же тканей при начальных стадиях пролапса, и тем более от таковых при выраженном пролапсе. Изучение данных особенностей в сложившихся обстоятельствах невозможно, поскольку без оперативного вмешательства нельзя получить биоптаты тканей, чтобы провести морфологические, иммуногистохимические исследования и сопоставить их результаты с результатами использования неинвазивных методов диагностики — генетических, микробиологических, визуализирующих, а также функциональных тестов. Значит, современные пролаптологи, имея представление только об одном, наиболее позднем этапе патогенеза, когда существуют необратимые декомпенсаторные измене-

ния тазового дна, лишь умозрительно, в самом общем виде понимают все предыдущие патогенетические изменения и их порядок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Если не изменить два приведенных выше представления, дополнив их данными фундаментальных исследований предыдущих этапов патогенеза, то ясности в изучаемой проблеме и удовлетворенности результатами лечения не будет. Только получив представление о ранних формах пролапса, можно попытаться обоснованно объяснить патогенез тазовой десценции и разрешить накопившиеся парадоксы перинеологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Токтар Л.Р. Женская пролаптология: от патогенеза к эффективности профилактики и лечения. Журн. акушерства и гинекологии. 2017; 3: 98–107. [Toktar L.R. Zhenskaya prolaptologiya: ot patogenez a k ehffektivnosti profilaktiki i lecheniya. Zhurn. akusherstva i ginekologii. 2017; 3: 98–107. (in Russian)]
2. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М., Семьятов С.М., Токтар Л.Р., Салимова Л.Я., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008: 3 [Radzinskiy V.E., Shalaev O.N., Durandin Yu.M., Semyatov S.M., Toktar L.R., Salimova L.Ya., red. Perineologiya: uchebnoe posobie. M.: RUDN; 2008: 3. (in Russian)]
3. Радзинский В.Е., ред. Нехирургический дизайн промежности. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 250 с. [Radzinskiy V.E., red. Nekhirurgicheskij dizajn promezhnosti. M.: GEOTAR-Media; 2017. 250 s. (in Russian)]
4. Радзинский В.Е., ред. Перинеология: коллективная монография. М.: РУДН; 2010. 372 с. [Radzinskiy V.E., red. Perineologiya: kolektivnaya monografiya. M.: RUDN; 2010. 372 s. (in Russian)]
5. Luber K.M., Boero S., Choe J.Y. The demographics of pelvic floor disorders: current observations and future projections. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001; 184(7): 1496–501.
6. Dieter A.A., Wilkins M.F., Wu J.M. Epidemiological trends and future care needs for pelvic floor disorders. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2015; 27(5): 380–4. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000200
7. Wu J.M., Vaughan C.P., Goode P.S., Redden D.T., Burgio K.L., Richter H.E. et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. Obstet. Gynecol. 2014; 123(1): 141–8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000057
8. Iglesias C.B., Smithling K.R. Pelvic organ prolapse. Am. Fam. Physician. 2017; 96(3): 179–85.
9. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 597–8. [Saveleva G.M., Suhikh G.T., Serov V.N., Radzinskiy V.E., Manuhin I.B., red. Ginekologiya: nacionalnoe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2017: 597–8. (in Russian)]
10. Wu J.M., Hundley A.F., Fulton R.G., Myers E.R. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. women: 2010 to 2050. Obstet. Gynecol. 2009; 114(6): 1278–83. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2ce96
11. Lua L.L., Vicente E.D., Pathak P., Lybbert D., Dandolu V. Comparative analysis of overall cost and rate of healthcare utilization among apical prolapse procedures. Int. Urogynecol. J. 2017; 28(10): 1481–8. DOI: 10.1007/s00192-017-3324-5
12. Радзинский В.Е., Фукс А.М., ред. Гинекология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1104 с. [Radzinskiy V.E., Fuks A.M., red. Ginekologiya: uchebnik. M.: GEOTAR-Media; 2019. 1104 s. (in Russian)]
13. Wang X., Ren M., Liu Y., Zhang T., Tian J. Perineal ultrasound versus magnetic resonance imaging (MRI) detection for evaluation of pelvic diaphragm in resting state. Med. Sci. Monit. 2018; 24: 4449–54. DOI: 10.12659/MSM.906648
14. Reiner C.S., Williamson T., Winklehner T., Lisse S., Fink D., DeLancey J.O.L. et al. The 3D Pelvic Inclination Correction System (PICS): a universally applicable coordinate system for isovolumetric imaging measurements, tested in women with pelvic organ prolapse (POP). Comput. Med. Imaging Graph. 2017; 59: 28–37. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2017.05.005
15. Notten K.J.B., Vergeldt T.F.M., van Kuijk S.M.J., Weemhoff M., Roovers J.W.R. Diagnostic accuracy and clinical implications of translabial ultrasound for the assessment of levator ani defects and levator ani biometry in women with pelvic organ prolapse: a systematic review. Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. 2017; 23(6): 420–8. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000402
16. Kasyan G.R., Tupikina N.V., Pushkar D.Y. A new method for the evaluation of pelvic organ prolapse in women using a three-dimensional optic scanner. Int. Urogynecol. J. 2016; 27(7): 1081–6. DOI: 10.1007/s00192-016-2948-1
17. Zhu Y.C., Deng S.H., Jiang Q., Zhang Y. Correlation between delivery mode and pelvic organ prolapse evaluated by four-dimensional pelvic floor ultrasonography. Med. Sci. Monit. 2018; 24: 7891–7. DOI: 10.12659/MSM.911343
18. Masteling M., Ashton-Miller J.A., DeLancey J.O.L. Technique development and measurement of cross-sectional area of the pubovisceral muscle on MRI scans of living women. Int. Urogynecol. J. 2018. DOI: 10.1007/s00192-018-3704-5. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00192-018-3704-5> (дата обращения — 14.04.2019).
19. Kearney R., Sawhney R., DeLancey J.O.L. Levator ani muscle anatomy evaluated by origin-insertion pairs. Obstet. Gynecol. 2004; 104(1): 168–73. DOI: 10.1097/01.AOG.0000128906.61529.6b
20. Nyangoh Timoh K., Bessedé T., Zaitouna M., Peschard F., Chevallier J.M., Fauconnier A. et al. Anatomy of the levator ani muscle and implications for obstetrics and gynaecology. Gynecol. Obstet. Fertil. 2015; 43(1): 84–90. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2014.11.015
21. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. Атлас анатомии человека: в 4 томах. М.: Новая волна; 2018. Т. 2. 272 с. [Sinelnikov R.D., Sinelnikov Ya.R., Sinelnikov A.Ya. Atlas anatomii cheloveka: v 4 tomah. M.: Novaya volna; 2018. T. 2. 272 s. (in Russian)]
22. Margulies R.U., Hsu Y., Kearney R., Stein T., Umek W.H., DeLancey J.O.L. Appearance of the levator ani muscle subdivisions in magnetic resonance images. Obstet. Gynecol. 2006; 107(5): 1064–9. DOI: 10.1097/01.AOG.0000214952.28605.e8
23. Kim J., Betschart C., Ramanah R., Ashton-Miller J.A., DeLancey J.O.L. Anatomy of the pubovisceral muscle origin: macroscopic and microscopic findings within the injury zone. NeuroUrol. Urodyn. 2015; 34(8): 774–80. DOI: 10.1002/nau.22649
24. Fan S.X., Wang F.M., Lin L.S., Song Y.F. Re-treatments of recurrence after pelvic floor repair surgery. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2017; 52(6): 374–8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.06.004
25. Maher C., Feiner B., Baessler K., Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 4: CD004014. DOI: 10.1002/14651858.CD004014.pub5
26. Chung S.H., Kim W.B. Various approaches and treatments for pelvic organ prolapse in women. J. Menopausal. Med. 2018; 24(3): 155–62. DOI: 10.6118/jmm.2018.24.3.155
27. Khan A.A., Eilber K.S., Clemens J.Q., Wu N., Pashos C.L., Anger J.T. Trends in management of pelvic organ prolapse among female Medicare beneficiaries. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 212(4): 463.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.10.025
28. Miklos J.R., Chinthakanan O., Moore R.D., Karp D.R., Nogueiras G.M., Davila G.W. Indications and complications associated with the removal of 506 pieces of vaginal mesh used in pelvic floor reconstruction: a multicenter study. Int. Surg. Technol. Int. 2016; 29: 185–9.

29. Unger C.A., Barber M.D. Vaginal mesh in pelvic reconstructive surgery: controversies, current use, and complications. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2015; 58(4): 740–53. DOI: 10.1097/GRF.000000000000148
30. Caveney M., Haddad D., Matthews C., Badlani G., Mirzazadeh M. Short-term complications associated with the use of transvaginal mesh in pelvic floor reconstructive surgery: results from a multi-institutional prospectively maintained dataset. *NeuroUrol. Urodyn.* 2017; 36(8): 2044–8. DOI: 10.1002/nau.23231
31. Morling J.R., McAllister D.A., Agur W., Fischbacher C.M., Glazener C.M., Guerrero K. et al. Adverse events after first, single, mesh and non-mesh surgical procedures for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse in Scotland, 1997–2016: a population-based cohort study. *Lancet.* 2017; 389(10069): 629–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32572-7
32. Urogynecologic surgical mesh: update on the safety and effectiveness of transvaginal placement for pelvic organ prolapse. FDA, 2011. URL: <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm262760.pdf> (дата обращения — 14.04.2019).
33. Murphy M., Holzberg A., van Raalte H., Kohli N., Goldman H.B., Lucente V. et al. Time to rethink: an evidence-based response from pelvic surgeons to the FDA Safety Communication: “UPDATE on serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh for pelvic organ prolapse”. *Int. Urogynecol. J.* 2012; 23(1): 5–9. DOI: 10.1007/s00192-011-1581-2
34. Derbyshire V. Vaginal mesh implants: hundreds sue NHS over “barbaric” treatment. *BBC News.* 2017 Apr 18. URL: <https://www.bbc.com/news/health-39567240> (дата обращения — 14.04.2019).
35. Meriwether K.V., Balk E.M., Antosh D.D., Olivera C.K., Kim-Fine S., Murphy M. et al. Uterine-preserving surgeries for the repair of pelvic organ prolapse: a systematic review with meta-analysis and clinical practice guidelines. *Int. Urogynecol. J.* 2019; 30(4): 505–22. DOI: 10.1007/s00192-019-03876-2
36. Takacs E.B., Kreder K.J. Sacrocolpopexy: surgical technique, outcomes, and complications. *Curr. Urol. Rep.* 2016; 17(12): 90. DOI: 10.1007/s11934-016-0643-x
37. Iancu G., Doumouchtsis S.K. A historical perspective and evolution of our knowledge on the cardinal ligament. *NeuroUrol. Urodyn.* 2014; 33(4): 380–6. DOI: 10.1002/nau.22421
38. Петрос П. Женское тазовое дно. Функции, дисфункции и их лечение в соответствии с Интегральной теорией. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 400 с. [Petros P. Zhenskoe tazovoe dno. Funktsii, disfunktsii i ikh lechenie v sootvetstvii s Integral'noi teoriei. M.: MEDpress-inform; 2017. 400 s. (in Russian)]
39. Babayi M., Azghani M.R., Hajebrahimi S., Berghmans B. Three-dimensional finite element analysis of the pelvic organ prolapse: a parametric biomechanical modeling. *NeuroUrol. Urodyn.* 2019; 38(2): 591–8. DOI: 10.1002/nau.23885
40. Mastoroudes H., Giarenis I., Cardozo L., Srikrishna S., Vella M., Robinson D. et al. Prolapse and sexual function in women with benign joint hypermobility syndrome. *BJOG.* 2013; 120(2): 187–92. DOI: 10.1111/1471-0528.12082
41. Epstein L.B., Graham C.A., Heit M.H. Systemic and vaginal biomechanical properties of women with normal vaginal support and pelvic organ prolapse. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(2): 165.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.03.040
42. Gyhagen M., Al-Mukhtar Othman J., Åkervall S., Nilsson I., Milsom I. The symptom of vaginal bulging in nulliparous women aged 25–64 years: a national cohort study. *Int. Urogynecol. J.* 2019; 30(4): 639–47. DOI: 10.1007/s00192-018-3684-5
43. Michalec I., Tomanová M., Navrátilová M., Šimětka O., Procházka M. The risk factors for pelvic floor trauma following vaginal delivery. *Ceska Gynekol.* 2015; 80(1): 11–5.
44. Li M., Shi J., Lü Q.P., Wei F.H., Gai T.Z., Feng Q. Multiple factors analysis of early postpartum pelvic floor muscles injury in regenerated parturients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018; 98(11): 818–22. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.11.005
45. Chan S.S.C., Cheung R.Y.K., Lee L.L., Choy R.K.W., Chung T.K.H. Longitudinal follow-up of levator ani muscle avulsion: does a second delivery affect it? *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2017; 50(1): 110–15. DOI: 10.1002/uog.16009
46. Caudwell-Hall J., Kamisan Atan I., Guzman Rojas R., Langer S., Shek K.L., Dietz H.P. Atraumatic normal vaginal delivery: how many women get what they want? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219(4): 379.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.07.022
47. Токтар Л.П., Крижановская А.Н. Ранняя диагностика интранатальных травм промежности как первый шаг к решению проблемы. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2012; 5(11): 61–7. [Toktar L.P., Krizhanovskaya A.N. Rannaya diagnostika intranatal'nykh travm promezhnosti kak pervyi shag k resheniyu problemy. StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak. 2012; 5(11): 61–7. (in Russian)]
48. Gachon B. Cesarean section and perineal protection: CNGOF Perineal Prevention and Protection in Obstetrics Guidelines. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2018; 46(12): 968–85. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.10.030
49. Hallock J.L., Handa V.L. The epidemiology of pelvic floor disorders and childbirth: an update. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2016; 43(1): 1–13. DOI: 10.1016/j.ogc.2015.10.008
50. Kow N., Ridgeway B., Kuang M., Butler R.S., Damaser M.S. Vaginal expression of LOXL1 in premenopausal and postmenopausal women with pelvic organ prolapse. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.* 2016; 22(4): 229–35. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000251 



Трансперинеальная сонография в диагностике несостоятельности тазового дна

Е.С. Силантьева¹, Р.А. Солдатская¹, М.Р. Оразов², М.Э. Белковская¹

¹ Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», г. Москва

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

Цель исследования: оценить диагностическую ценность сонографического исследования женщин, страдающих несостоятельностью тазового дна (НТД).

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 75 женщин (основная группа), обратившихся с жалобами на снижение качества сексуальной жизни, с чувством дискомфорта в области промежности, у которых с помощью гинекологических и визуализационных методов диагностики была верифицирована НТД. Средний возраст пациенток — 34,07 ± 6,37 года. Группу контроля составили 20 рожавших женщин репродуктивного возраста без признаков НТД. Трехмерное трансперинеальное ультразвуковое исследование выполняли на аппарате Voluson E10 с использованием технологии OmniView, датчиком RIC6-12.

Результаты. По результатам сонографического исследования наиболее показательным параметром является уретро-везикальный угол, который был в 1,5 раза больше у пациенток основной группы в состоянии покоя и почти в 2 раза превысил значения группы контроля при натуживании (46,16 ± 11,64 против 25,10 ± 5,36 градуса). При НТД наблюдается статистически значимое увеличение в покое диаметра дистального отдела уретры в сравнении с аналогичными показателями женщин группы контроля (5,02 ± 1,16 мм против 3,98 ± 0,63 мм, $p < 0,05$).

Показательными стали также размеры леваторного отверстия. По данным трансперинеального ультразвукового сканирования, передне-задний и поперечный размеры леваторного отверстия в покое, при сокращении и натуживании были больше у женщин с НТД. При этом площадь леваторного отверстия у женщин со слабостью тазового дна в покое была в 1,26 раза больше, при сокращении — в 1,2 раза, а при натуживании — в 1,3 раза больше (15,82 ± 1,97 см² против 12,22 ± 0,41 см², $p < 0,05$).

Заключение. Трансперинеальная сонография — доступный неинвазивный метод диагностики НТД. Возможность выявления пациенток с НТД при отсутствии дефекта миофасциального комплекса и до развития существенных клинических проявлений открывает пути для своевременного эффективного консервативного лечения.

Ключевые слова: несостоятельность тазового дна, генитальный пролапс, сонография тазового дна.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Силантьева Е.С., Солдатская Р.А., Оразов М.Р., Белковская М.Э. Трансперинеальная сонография в диагностике несостоятельности тазового дна // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 52–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-52-56



Transperineal Sonography in the Diagnosis of Pelvic Floor Incompetence

E.S. Silantieva¹, R.A. Soldatskaya¹, M.R. Orazov², M.E. Belkovskaya¹

¹ Lapino Clinical Hospital, Mother and Child Group of Companies; 111 Pervoye Uspenskoye Shosse, Odintsovsky District, Moscow Region, Russian Federation 143081

² Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

Study Objective: To assess the diagnostic value of sonography in women with pelvic floor incompetence.

Study Design: This was a comparative study.

Materials and Methods: The main group of study participants consisted of 75 women who had presented with complaints of reduced quality of sexual life and/or perineal discomfort, undergone gynecological examination and diagnostic imaging procedures, and been diagnosed with pelvic floor incompetence. The mean age of these subjects was 34.07 ± 6.37. The control group consisted of 20 parous women of reproductive age without signs of pelvic floor incompetence. Transperineal 3D ultrasound was performed using the Voluson E10 scanner, RIC6-12 probe, and OmniView technology.

Study Results: Based on the sonography data, the most significant parameter was the urethrovesical angle, which was 1.5 times larger at rest and almost twice as large under strain in patients of the main group than in the control group (46.16 ± 11.64 vs. 25.10 ± 5.36 degrees). Compared with the control group, the group with pelvic floor incompetence showed a statistically significant increase in the diameter of the distal portion of the urethra at rest (5.02 ± 1.16 mm vs. 3.98 ± 0.63 mm, $p < 0.05$).

Another meaningful sign was the size of the levator hiatus. Transperineal ultrasound scanning showed that the anteroposterior and transverse diameters of the levator hiatus at rest, during contraction, and under strain were larger in the women with pelvic floor incompetence. In the women with weakness of the pelvic floor, the area of the levator hiatus was 1.26 times larger at rest, 1.2 times larger during contraction, and 1.3 times larger under strain (15.82 ± 1.97 cm² vs. 12.22 ± 0.41 cm²; $p < 0.05$).

Белковская Марина Эдмундовна — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя». 143081, МО, Одинцовский район, 1-е Успенское шоссе, д. 111. E-mail: usimar@rambler.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-8202. E-mail: otekan@mail.ru

Силантьева Елена Сергеевна — д. м. н., заместитель главного врача по реабилитации клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя». 143081, МО, Одинцовский район, 1-е Успенское шоссе, д. 111. E-mail: essdoktor@yandex.ru

Солдатская Рамина Алексеевна — врач акушер-гинеколог отделения эстетической медицины и реабилитации клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя». 143081, МО, Одинцовский район, 1-е Успенское шоссе, д. 111. E-mail: doctor_ras@rambler.ru

Conclusion: Transperineal sonography is a readily available, noninvasive technique for detecting pelvic floor incompetence. The possibility of identifying patients with this condition, but without myofascial defects, before they develop significant clinical manifestations improves options for timely and effective conservative treatment.

Keywords: pelvic floor incompetence, genital prolapse, pelvic floor sonography.

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

For reference: Silantieva E.S., Soldatskaya R.A., Orazov M.R., Belkovskaya M.E. Transperineal Sonography in the Diagnosis of Pelvic Floor Incompetence. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 52–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-52-56

Актуальность проблемы несостоятельности тазового дна (НТД) обусловлена ее широкой распространенностью, ранней манифестацией, высокой частотой рецидивов, не имеющей тенденции к снижению. В структуре гинекологических заболеваний НТД составляет от 28% до 39%, причем в 15% случаев она нуждается в хирургической коррекции [1]. НТД сопутствует широкий спектр нарушений: у 70% женщин наблюдается недержание мочи, у 36% — нарушение дефекации, у 53% — диспареуния [2–5].

Многочисленные исследования, проведенные за последние годы, не выделили какую-либо единственную причину пролапса, а лишь подтвердили многофакторность его развития [6].

Сейчас мало кого из специалистов можно удивить распространенностью пролапса тазовых органов у женщин. От 3% до 70% женщин разного возраста страдают этим недугом или имеют анатомические нарушения топографии органов малого таза, не предъявляя каких-либо жалоб [7–14]. В настоящее время одним из наиболее информативных неинвазивных и доступных диагностических методов, позволяющих выявить НТД, является ультразвуковое сканирование. На сегодняшний день интерес к обследованию больных с генитальным пролапсом с применением 3D/4D УЗИ связан с возможностями метода в диагностике состояния тазовой мускулатуры, повреждение которой лежит в основе патогенеза заболевания. Современные технологии позволяют визуализировать сонографическую картину не только в 2D-режиме, но и в 3D, 4D для более детального описания структур как малого таза, так и тазового дна [15].

Необходимо отметить, что исследование осуществляется различными доступами (трансвагинально, трансректально и трансперинеально), включает функциональные пробы — в покое, при натуживании и сокращении тазовых мышц. В связи с этим можно сказать, что результативность сонографии близка к таковой томографических методов диагностики, но сонография выигрывает за счет экономической выгоды и возможности проведения функциональных проб.

Сонографическое сканирование в режиме 2D выявляет следующие характеристики:

- признаки укорочения уретры, расширения ее отделов;
- ротацию уретро-везикального угла α более 20 градусов (угол между продольной осью тела и осью уретры) при кашлевой пробе;
- ротацию уретро-везикального угла β (угол между осью уретры и задней стенкой мочевого пузыря) при пробе Вальсальвы;
- признаки гипермобильности уретро-везикального сегмента в покое и при натуживании;
- наличие признаков цистоцеле.

Все эти признаки могут свидетельствовать о НТД [16]. 3D сонографическая реконструкция имеет большое преимущество — возможность получения томографического многослойного изображения, расширяющего границы исследования. В средне-сагитальном виде визуализируются все анатомические структуры — симфиз, мочевого пузыря, урет-

ра, стенки влагалища и матка, анус и прямая кишка между задней поверхностью симфиза и *Musculus levator ani* [17]. Это позволяет оценивать целостность пуборектальной мышцы и ее соединения с симфизом; измерять продольный и поперечный диаметр, а также площадь леваторного отверстия в покое, при сокращении и натуживании [18]. Н.Р. Dietz в своем исследовании приводит размеры леваторного отверстия у здоровых женщин: передне-задний размер — 4,52 см, поперечный размер — 3,75 см, площадь леваторного отверстия — 11,25 см² [19].

Режим 4D включает суммарный объем в реальном времени, который тотчас визуализируется во взаимоперпендикулярных плоскостях. Этот режим также позволяет архивировать кинопетли с сокращением и натуживанием.

Введение 3D трансперинеальной сонографии в рутинную практику позволяет диагностировать скрытые формы НТД на ранних этапах, даже при бессимптомном ее течении, что даст возможность своевременно предупреждать развитие генитального пролапса.

Вышеизложенное определяет актуальность выбранной темы, свидетельствует о необходимости пристального изучения вопросов неинвазивной объективной диагностики, в частности сонографического исследования, его информативности и диагностической ценности у пациенток изучаемой когорты.

Цель исследования: оценить диагностическую ценность сонографического исследования женщин, страдающих НТД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения реабилитации в клиническом госпитале «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», а также на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН в период с октября 2017 года по октябрь 2018 года. В исследование были включены 75 женщин (основная группа), обратившихся с жалобами на снижение качества сексуальной жизни и чувство дискомфорта в области промежности, у которых с помощью гинекологических и визуализационных методов диагностики была верифицирована НТД. Средний возраст пациенток — 34,07 ± 6,37 года. Группу контроля составили 20 рожавших женщин репродуктивного возраста без признаков НТД.

Все пациентки в анамнезе имели роды через естественные родовые пути. На основании жалоб, сбора анамнеза, детального гинекологического осмотра с оценкой состояния мышц тазового дна путем вагинальной пальпации и результатов промежностного ультразвукового сканирования пациенткам основной группы выставлен диагноз несостоятельности мышц тазового дна по МКБ-10 (N81.8).

Критериями включения в исследование явились репродуктивный возраст пациенток (18–45 лет) и наличие родов через естественные родовые пути.

Критерии включения в основную группу:

- диагноз несостоятельности мышц тазового дна и генитального пролапса I стадии по POP-Q, верифицирован-

ный с помощью гинекологических и визуализационных методик (УЗИ);

- наличие симптомов сексуальной дисфункции.

Критериями исключения служили:

- беременность;
- генитальный пролапс II–IV стадии по классификации POP-Q;
- наличие повреждения фасции тазового дна.

Трехмерное трансперинеальное УЗИ выполнялось на аппарате Voluson E10 с использованием технологии OmniView, датчиком RIC6-12. При проведении исследования пациентка занимала дорсальное литотомическое положение, тазобедренные суставы отведены, коленные суставы согнуты. Датчик располагался трансперинеально между лобковой костью и анальным краем. Измерялись в состоянии покоя, при сокращении мускулатуры тазового дна и при натуживании (проба Вальсальвы) следующие параметры: длина и дистальный диаметр уретры, уретро-везикальный угол, толщина леваторов, размеры и площадь леваторного отверстия, леваторно-уретральный интервал.

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программного пакета SPSS 7.5 for Windows (IBM Analytics, США). Рассчитывали средние арифметические и среднеквадратические отклонения. Соответствие данных нормальному распределению подтвердили с применением критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные данные были проанализированы с использованием рангового дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения выборки со стандартными значениями использовали t-критерий с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Трехмерное трансперинеальное УЗИ тазового дна стало объективным методом исследования. Проводилась сравнительная оценка показателей основной группы и группы контроля (табл. 1).

Для визуальной оценки представляем графические примеры 3D ультразвукового сканирования, проведенного у участниц основной группы и группы контроля (рис. 1–4).

Таблица 1

Сравнительная характеристика результатов трансперинеального ультразвукового сканирования в основной группе и группе контроля

Положения	Параметры	Основная группа (n = 75)	Группа контроля (n = 20)
В покое	Длина уретры, мм	26,83 ± 3,94*	24,20 ± 8,37
	Диаметр дистального отдела уретры, мм	5,02 ± 1,16*	3,98 ± 0,63
	Уретро-везикальный угол, градусы	25,55 ± 8,52*	16,70 ± 4,51
	Передне-задний размер леваторного отверстия (ЛО), мм	51,57 ± 6,47*	46,60 ± 2,30
	Поперечный размер ЛО, мм	43,16 ± 6,92*	35,40 ± 2,50
	Площадь ЛО, см ²	14,57 ± 1,75*	11,59 ± 0,35
	Толщина леваторов слева, мм	5,63 ± 1,62	6,25 ± 0,71
	Толщина леваторов справа, мм	5,33 ± 1,65*	6,35 ± 0,50
При натуживании	Уретро-везикальный угол, градусы	49,16 ± 11,64*	25,10 ± 5,36
	Передне-задний размер ЛО, мм	56,11 ± 7,51*	49,90 ± 2,07
	Поперечный размер ЛО, мм	47,20 ± 7,33*	38,75 ± 7,48
	Площадь ЛО, см ²	15,82 ± 1,97*	12,22 ± 0,41
При сокращении	Передне-задний размер ЛО, мм	45,16 ± 7,03*	43,10 ± 6,40
	Поперечный размер ЛО, мм	39,40 ± 6,88*	32,00 ± 3,08
	Площадь ЛО, см ²	13,30 ± 2,01*	10,93 ± 0,53

* $P < 0,05$.

Рис. 1. Трансперинеальная сонография при несостоятельности тазового дна, аксиальный срез: А — в состоянии покоя, Б — при сокращении мышц тазового дна, В — при натуживании. Красная линия отображает передне-задний размер леваторного отверстия, зеленая линия — поперечный размер леваторного отверстия, синяя линия — площадь леваторного отверстия. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

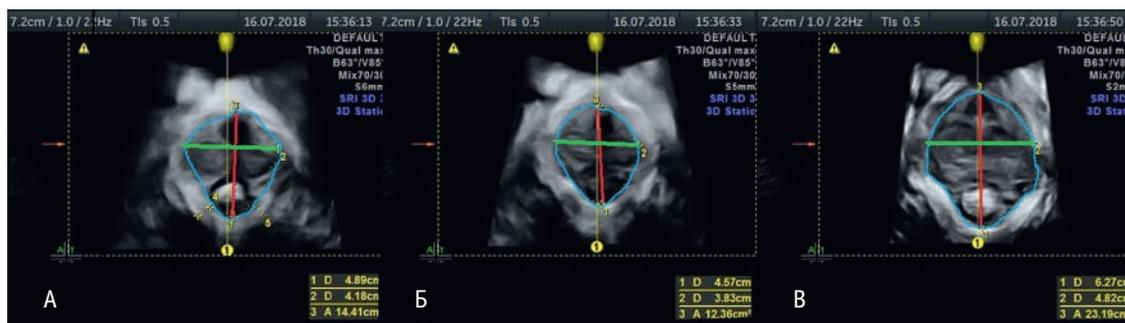


Рис. 2. Сонографическое исследование при несостоятельности тазового дна, аксиальный срез: А — в состоянии покоя, Б — при сокращении мышц тазового дна, В — при натуживании. Красная линия отображает передне-задний размер леваторного отверстия, зеленая линия — поперечный размер леваторного отверстия, синяя линия — площадь леваторного отверстия

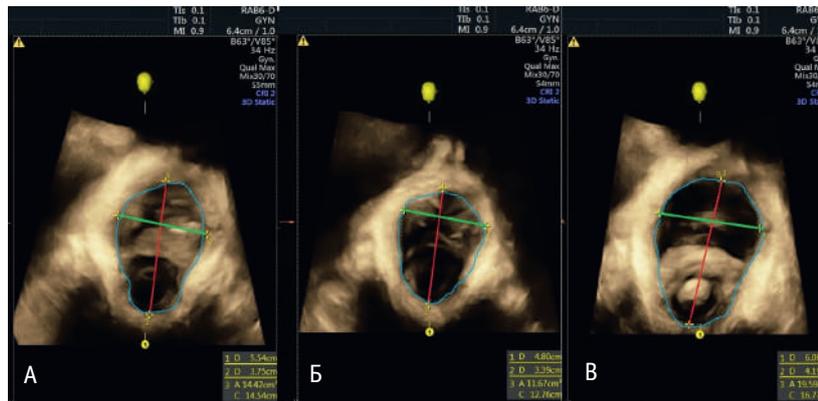
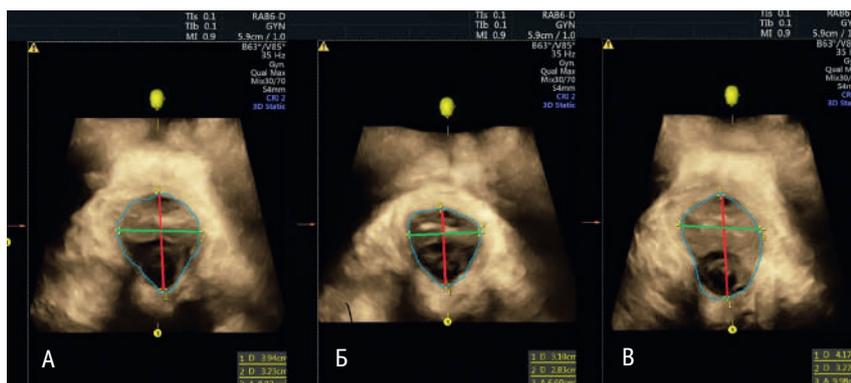


Рис. 3. Сонографическое исследование женщин группы контроля, аксиальный срез: А — в состоянии покоя, Б — при сокращении мышц тазового дна, В — при натуживании. Красная линия отображает передне-задний размер леваторного отверстия, зеленая линия — поперечный размер леваторного отверстия, синяя линия — площадь леваторного отверстия



Рис. 4. Сонографическое исследование пациентки № 2 группы контроля, аксиальный срез: А — в состоянии покоя, Б — при сокращении мышц тазового дна, В — при натуживании. Красная линия отображает передне-задний размер леваторного отверстия, зеленая линия — поперечный размер леваторного отверстия, синяя линия — площадь леваторного отверстия



По результатам сонографического исследования наиболее показательным параметром является уретро-везикальный угол, который был в 1,5 раза больше у пациенток основной группы в состоянии покоя и почти в 2 раза превысил значения группы контроля при натуживании ($46,16 \pm 11,64$ против $25,10 \pm 5,36$ градуса). При НТД наблюдается статистически значимое увеличение в покое диаметра дистального отдела уретры в сравнении с аналогичными показателями женщин группы контроля ($5,02 \pm 1,16$ мм против $3,98 \pm 0,63$ мм, $p < 0,05$).

Вместе с тем наиболее существенной для визуализации целостности структур миофасциального комплекса тазового дна при перинеальной сонографии оказалась величина леваторно-уретрального интервала (табл. 2).

Данный параметр не превышает 25 мм, и по нему нет статистически значимых различий между участницами основной группы и группы контроля ($p > 0,05$), что согласуется с результатами иностранных коллег и характеризуется как отсутствие разрыва и повреждения тазовой фасции [20].

Таблица 2

Величина леваторно-уретрального интервала в основной группе и группе контроля, мм

Группы	Леваторно-уретральный интервал справа	Леваторно-уретральный интервал слева
Основная группа (n = 75)	20,95 ± 0,34	21,67 ± 0,34
Группа контроля (n = 20)	20,70 ± 2,68	20,85 ± 2,94

В рутинной практике трансперинеальное ультразвуковое сканирование в режиме 3D может помочь выявить недостаточность мышц тазового дна даже при отсутствии субъективных жалоб. Ранняя диагностика позволит своевременно начать лечение, предупреждая развитие полноценного пролапса и снижение качества жизни женщины.

Показательными стали также размеры леваторного отверстия. По данным трансперинеального ультразвукового сканирования, передне-задний и поперечный размеры лева-

торного отверстия в покое, при сокращении и натуживании были больше у женщин с НТД. При этом площадь леваторного отверстия у женщин со слабостью тазового дна в покое была в 1,26 раза больше, при сокращении — в 1,2 раза, а при натуживании — в 1,3 раза больше ($15,82 \pm 1,97 \text{ см}^2$ против $12,22 \pm 0,41 \text{ см}^2$, $p < 0,05$).

Важно отметить, что, несмотря на отсутствие дефекта миофасциального комплекса тазового дна (критерий включения!) у женщин обеих групп, между ними установлены явные сонографические различия по большинству параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты сонографического исследования показали статистически значимые различия по подавляющему большинству оцененных эхографических показателей между женщинами с несостоятельностью тазового дна (НТД) и без нее как в покое, так и при функциональных пробах. Это позволяет использовать данный метод в рутинной практике для ранней диагностики заболевания. Возможность выявления пациенток с НТД при отсутствии дефекта миофасциального комплекса и до развития существенных клинических проявлений открывает пути для своевременного эффективного консервативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Митичкин А.Е., Апресян С.В., Димитрова В.И., Слюсарева О.А. Хирургическая коррекция рецидивов генитального пролапса. *Вестн. РУДН. Серия «Медицина»*. 2016; 2: 68–71. [Mitichkin A.E., Apresyan S.V., Dimitrova V.I., Slysareva O.A. *Khirurgicheskaya korrektsiya retsidivov genital'nogo prolapsa. Vestn. RUDN. Seriya "Meditsina"*. 2016; 2: 68–71. (in Russian)]
2. Апресян С.В., Димитрова В.И., Слюсарева О.А. Профилактика развития эстрогензависимых осложнений в предоперационной подготовке женщин с пролапсом гениталий, стрессовым недержанием мочи. *Мед. совет*. 2016; 2: 96–9. [Apresyan S.V., Dimitrova V.I., Slysareva O.A. *Profilaktika razvitiya estrogenzavisimyykh oslozhnenii v predoperatsionnoi podgotovke zhenshchin s prolapsom genitalii, stressovym nederzhanie mочи*. *Med. sovet*. 2016; 2: 96–9. (in Russian)]
3. Тотчиев Г.Ф., Токтар Л.Р., Тигиева А.В., Завадина Е.В. Состояние влагалищного биотопа у пациенток репродуктивного возраста, страдающих несостоятельностью тазового дна. *Вестн. РУДН. Серия «Медицина»*. 2013; 5: 146–50. [Totchiev G.F., Toktar L.R., Tigieva A.V., Zavadina E.V. *Sostoyanie vlagalishchnogo biotopa u patsientok reproduktivnogo vozrasta, stradayushchikh nesostoyatel'nost'yu tazovogo dna. Vestn. RUDN. Seriya "Meditsina"*. 2013; 5: 146–50. (in Russian)]
4. Сухих Г.Т., Данилов А.Ю., Боташева Д.А. Роль иммуногистохимических и генетических факторов в уточнении этиологии и патогенеза пролапса гениталий у женщин. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012; 12(2): 47–50. [Sukhikh G.T., Danilov A.Yu., Botasheva D.A. *Rol' immunogistokhimicheskikh i geneticheskikh faktorov v utocnhenii etiologii i patogeneza prolapsa genitalii u zhenshchin. Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2012; 12(2): 47–50. (in Russian)]
5. Maiyskova I.Yu., Dimitrova V.I. Vaginal access to modern operative gynecology. *Status Praesens*. 2013; 3(14): 22–7.
6. Радзинский В.Е. Перинеология. М.; 2010. 372 с. [Radzinskii V.E. *Perineologiya*. M.; 2010. 372 s. (in Russian)]
7. Токтар Л.Р. Женская пролаптология: от патогенеза к эффективности профилактики и лечения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017; 3: 98–107. [Toktar L.R. *Zhenskaya prolaptologiya: ot patogeneza k effektivnosti profilaktiki i lecheniya. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2017; 3: 98–107. (in Russian)]
8. Гвоздев М.Ю., Тупикина Н.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Проллапс тазовых органов в клинической практике врача-уролога: методические рекомендации № 3. М.; 2016. 52 с. [Gvozdev M.Yu., Tupikina N.V., Kasyan G.R., Pushkar' D.Yu. *Prolaps tazovykh organov v klinicheskoi praktike vracha-urologa: metodicheskie rekomendatsii № 3*. M.; 2016. 52 s. (in Russian)]
9. Горелов А.И., Пешков Н.О. Оценка эффективности бестроакарной методики реконструкции переднего и апикального компарментов тазового дна эндопротезом «пелвикс передний» при про-

лапсе тазовых органов. *Урол. ведомости. Спец. вып.* 2017; 7: 35–6. [Gorelov A.I., Peshkov N.O. *Otsenka effektivnosti bestroakarnoi metodiki rekonstruktsii perednego i apikal'nogo kompartmentov tazovogo dna endoprotezom "pelviks perednii" pri prolapse tazovykh organov. Urol. vedomosti. Spets. vyp.* 2017; 7: 35–6. (in Russian)]

10. Камоева С.В., Савченко Т.Н., Иванова А.В., Абаева Х.А. Современные генетические аспекты пролапса тазовых органов у женщин. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 7(1): 4–5. [Kamoeva S.V., Savchenko T.N., Ivanova A.V., Abaeva Kh.A. *Sovremennye geneticheskie aspekty prolapsa tazovykh organov u zhenshchin. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya*. 2013; 7(1): 4–5. (in Russian)]
11. Краснополяский В.И., Буянова С.Н., Петрова В.Д. Комбинированное лечение больных с опущением и выпадением внутренних половых органов и недержанием мочи с применением антистрессовых технологий: пособие для врачей. М.; 2003. 41 с. [Krasnopol'skii V.I., Buyanova S.N., Petrova V.D. *Kombinirovannoe lechenie bol'nykh s opushcheniem i vypadeniem vnutrennikh polovykh organov i nederzhanie mочи s primeneniem antistressovykh tekhnologii: posobie dlya vrachei*. M.; 2003. 41 s. (in Russian)]
12. Garshasbi A., Faghih-Zadeh S., Falah N. The status of pelvic supporting organs in a population of Iranian women 18–68 years of age and possible related factors. *Arch. Iran Med*. 2006; 9(2): 124–8.
13. Thakar R., Stanton S. Management of genital prolapse. *BMJ*. 2002; 324(7348): 1258–62. DOI: 10.1136/bmj.324.7348.1258
14. Wu J.M., Matthews C.A., Conover M.M., Pate V., Jonsson Funk M. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet. Gynecol*. 2014; 123(6): 1201–6. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000286
15. Santoro G.A., Wiczorek A.P., Dietz H.P., Mellgren A., Sultan A.H., Shobeiri S.A. et al. State of the art: an integrated approach to pelvic floor ultrasonography. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2011; 37: 381–96. DOI: 10.1002/uog.8816
16. Чечнева М.А., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Лысенко С.Н., Барто Р.А. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и его осложнений у женщин. *SonoAce Ultrasound. Эхография в гинекологии*. 2012; 23: 25–33. [Chechneva M.A., Buyanova S.N., Shchukina N.A., Lysenko S.N., Barto R.A. *Ul'trazvukovaya diagnostika prolapsa genitalii i ego oslozhnenii u zhenshchin. SonoAce Ultrasound. Ekhnografiya v ginekologii*. 2012; 23: 25–33. (in Russian)]
17. Santoro G.A. Imaging the pelvic floor. *Tech. Coloproctol*. 2017; 21(7): 497–9. DOI: 10.1007/s10151-017-1668-y
18. Shek K.L., Dietz H.P. Pelvic floor ultrasonography: an update. *Minerva Ginecologica*. 2013; 65(1): 1–20.
19. Dietz H.P. Pelvic floor ultrasound: a review. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2010; 202(4): 321–34. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.08.018
20. Dietz H.P., Abbu A., Shek K.L. The levator-urethra gap measurement: a more objective means of determining levator avulsion? *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2008; 32(7): 941–5. DOI: 10.1002/uog.6268

Тромбозы и гестагены

Е.Н. Карева

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва



Обзор

Цель обзора: представить роль гестагенов в механизмах развития венозных и артериальных побочных эффектов комбинированной гормональной терапии.

Основные положения. Гестагенный компонент комбинированного гормонального препарата (ГП) модулирует действие эстрогенно-го компонента на сердечно-сосудистую систему. Гестаген с андрогенной активностью нивелирует отрицательное влияние эстрогена на гемостаз, в результате снижается риск тромбофилии. Гестагены с антиандрогенной активностью не препятствуют пролонгированному положительному метаболическому эффекту эстрогена, однако риск венозной тромбоэмболии у женщин выше при назначении ГП с антиандрогенными гестагенами, а также в первые месяцы терапии. Минимальный риск индукции тромбофилии характерен для ГП на основе гестагена с андрогенным или нулевым андрогенным потенциалом (прогестерона, дидрогестерона).

Заключение. Безопасность комбинированных ГП можно повысить использованием комбинаций эстрогенов с прогестинами, более близкими к прогестерону (дидрогестерон), с минимальными дополнительными эффектами. Теоретически этот вариант может обеспечить более благоприятный метаболический профиль с меньшей стимуляцией синтеза прокоагулянтов в печени. Кроме того, сверхнизкодозовая гормональная терапия положительно влияет на гемостаз за счет усиления фибринолиза.

Ключевые слова: комбинированная гормональная терапия, тромбофилия, сердечно-сосудистые осложнения, гестагены, механизм действия, дидрогестерон.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Карева Е.Н. Тромбозы и гестагены // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 57–64. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64

Thrombosis and Gestagens

E.N. Kareva

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997



Review

Objective of the Review: To describe the role of gestagens in the mechanisms underlying venous and arterial side effects of combination hormone therapy.

Key Points: The gestagen component of combination hormone preparations modulates the cardiovascular action of the estrogen component. Androgenic gestagen counteracts the negative effects of estrogen on hemostasis, reducing the risk of thrombophilia. Anti-androgenic gestagens do not impede the prolonged positive metabolic effects of estrogen, which makes them potentially useful for preventing arterial complications. Women are at higher risk for venous thromboembolism if they receive hormone therapy containing antiandrogenic gestagens, and within the first months of treatment. Treatment with hormone preparations based on androgenic gestagen or gestagen with zero androgenic potential (progesterone, dydrogesterone) is associated with minimal risk of thrombophilia.

Conclusion: The safety of combination hormone preparations can be increased by combining estrogens with progestins that are more similar to progesterone (dydrogesterone) and have minimal additional effects. In theory, using this combination may contribute to a better metabolic profile and less stimulation of procoagulant synthesis in the liver. In addition, ultra-low-dose hormone therapy beneficially influences hemostasis by activating fibrinolysis.

Keywords: combination hormone therapy, thrombophilia, cardiovascular complications, gestagens, mechanism of action, dydrogesterone.

The author declares that they do not have any conflict of interests.

For reference: Kareva E.N. Thrombosis and Gestagens. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 57–64. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64

Артериальные и венозные осложнения при использовании гормональных препаратов (ГП) имеют разные механизмы развития и клиническую значимость. Если с частотой артериальных осложнений ассоциированы метаболические эффекты препаратов, то частота венозных осложнений зависит от их влияния на гемостаз. При этом в обоих случаях принципиальное значение имеют сопутствующие факторы риска у пациентки, выявление которых позволяет существенно снизить распространенность побочных эффектов ГП.

Артериальные осложнения чаще встречаются в постменопаузальном возрасте, тогда как частота венозных ослож-

нений высока как у пользовательниц контрацептивов, так и у получающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ). К сожалению, в арсенале врачей нет ГП, который бы снижал все риски сердечно-сосудяльных заболеваний. Так, при применении ГП последних поколений продемонстрировано уменьшение риска артериальных заболеваний, но оно сопровождается более высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

Все комбинированные ГП увеличивают риск ВТЭ [1], который является основным побочным эффектом гормональной терапии (ГТ) [2]. Баланс между преимуществами и рисками контрацептивных стероидов, как правило, положительный,

Карева Елена Николаевна — д. м. н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2105-2701. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9441-3468> E-mail: elenakareva@mail.ru

особенно по сравнению с рисками беременности. Следует отметить, что ВТЭ, связанная с их применением, редко встречается у молодых женщин, тем не менее тяжелые клинические последствия требуют особого внимания к данной проблеме.

Среди женщин репродуктивного возраста 4–5 из 10 000 страдают от ВТЭ каждый год, тогда как женщины, использующие КОК, — в 2 раза чаще (8–9 из 10 000). Эпидемиологические исследования демонстрируют либо отсутствие различий по риску ВТЭ между разными КОК (проспективные исследования с активным наблюдением), либо увеличение риска при использовании препаратов с новыми гестагенами (обсервационные исследования или исследования в базе данных) [3]. Расхождение может быть объяснено разными схемами исследований и тем фактом, что в некоторых обсервационных исследованиях факторы риска ВТЭ, такие как избыточный вес, семейный анамнез тромбоза и курение, не были скорректированы. У пациенток старшей возрастной группы (после 50 лет) частота ВТЭ выше — около 1 случая на 1000 женщин — и увеличивается с возрастом [4]. МГТ сопровождается повышением риска ВТЭ в 2–3 раза, особенно в течение первого года лечения.

Ответственность за рост риска ВТЭ на фоне применения ГП первоначально приписывали исключительно эстрогенному компоненту. Это вынудило производителей существенно снизить содержание этинилэстрадиола (ЭЭ) — с 50 мкг до 35–20 мкг, что практически сразу привело к снижению числа случаев тромбоза. Ситуация осложнилась после появления прогестивов третьего поколения (гестодена, дезогестрела и норгестимата, которые считаются «метаболически нейтральными», однако повышают риск развития ВТЭ по сравнению с левоноргестрелом) [5]. В этих условиях был продолжен поиск комбинаций с минимальным риском венозных осложнений и введены новые прогестивы (диеногест и дроспиренон), а также препараты натуральных эстрогенов — микронизированный эстрадиол (E_2) и эстриол (E_3), эстрадиола валерат (E_2V) и эстетрол (E_4).

Но проблема повышенного риска ВТЭ у пользовательниц ГП сохраняется, и систематический обзор и крупный метаанализ, опубликованные в 2013 году [6], позволили сделать вывод, что «относительный риск венозного тромбоза у КОК с 30–35 мкг ЭЭ и гестоденом, дезогестрелом, ципротероном или дроспиреноном был сходным и примерно на 50–80% выше, чем у КОК с левоноргестрелом». Выявлена дозовая зависимость эффекта у препаратов, содержащих комбинацию ЭЭ и гестодена, дезогестрела или левоноргестрела, — более высокие дозы связаны с более высоким риском тромботических осложнений.

Есть момент, о котором стоит упомянуть и который уже 30 лет назад подчеркивал Джон Боннар [7]: «Свертывание крови и тромбоз — это не идентичные процессы, но они... тесно связаны между собой. Сосудистый тромбоз можно рассматривать как гемостаз с участием тромбоцитов и свертывания крови, происходящих в неповрежденном месте, и с участием интактного кровеносного сосуда. Когда вводятся новые типы КОК или эстроген-содержащих лекарств, важно исследовать их влияние на физиологические процессы, связанные с гемостазом».

На практике значительная часть исследований в этой области носит эпидемиологический характер, поэтому они сосредоточены на анализе риска ВТЭ, а не на его причинах (изменения в гемостатическом каскаде). В нашем обзоре мы рассмотрим механизмы развития эффектов половых стероидов на гемостаз с акцентом на свойствах отдельных гестагенов.

ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНЫХ И АРТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Риск ВТЭ по Вирхову (триада) — замедление тока крови, изменение функционирования венозного эндотелия и усиление свертывания крови. Периферический тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии являются основными проявлениями ВТЭ [8]. Артериальные события включают инфаркт миокарда, ишемический инсульт, геморрагический инсульт и периферические артериальные события. Они не зависят от застоя крови и только вторично — от повышенной коагуляции; в основном они зависят от факторов риска развития атеросклероза (дислипидемии, СД, гипертензии, ожирения и курения). Значимость диабета и измененного метаболизма липопротеинов ниже, а коагуляции — выше [9] для риска ишемического инсульта, чем для такового инфаркта миокарда. Риск геморрагического инсульта зависит от тяжести гипертензии и в меньшей степени — от чрезмерного употребления алкоголя, абдоминального ожирения и курения.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Существует три механизма защиты от кровопотери: спазм сосудов, образование тромбоцитарного сгустка и коагуляция. А три противодействующих фактора защиты от избыточного тромбообразования — ингибитор тканевого фактора (TFPI), антикоагулянтная система белка С и антитромбин III.

При повреждении ткани из клеток и тромбоцитов выделяются биологически активные соединения (тканевой фактор — TF), которые в сочетании с болевым рефлексом вызывают спазм ангиомиоцитов, и это сдерживает кровопотерю от нескольких минут до нескольких часов, в течение которых начинают работать другие механизмы гемостаза.

Тромбоциты связываются с поврежденной стенкой сосуда через рецепторы GP-Ib/Ix/V и GP-VI и активируют протромбиназу (комплекс Xa/Va), в результате образуется тромбин. Тромбоциты содержат АДФ, АТФ, Ca^{2+} , серотонин, ферменты синтеза тромбосана A_2 , простагландинов, фибрин-стабилизирующий фактор (XIII), лизосомы, немного митохондрий, мембранные цистерны для хранения кальция, цитоскелет для высвобождения гранул и гликоген. Внутри тромбоцитов также находится тромбоцитарный фактор роста (PDGF), который необходим для пролиферации эндотелиальных клеток, ангиомиоцитов и фибробластов, т. е. для восстановления поврежденных кровеносных сосудов.

Формирование тромбоцитарного сгустка включает адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов. Адгезия тромбоцитов на оголенные участки соединительной ткани поврежденного сосуда запускает активацию тромбоцитов, которая начинается и многократно усиливается высвобождением содержимого пузырьков из тромбоцитов наружу. АДФ, тромбин и тромбосан A_2 , оказавшись за пределами клетки, связываются со своими рецепторами ($P2Y_{12}$, PAR1 и TPA-R) на поверхности собственного и соседних тромбоцитов, в которых в ответ на это повышается уровень свободного Ca^{2+} , активируется цитоскелет клетки, а он, в свою очередь, обеспечивает выход рецепторов для фибриногена (GPIIb/IIIa) на поверхность клетки и высвобождение тромбоцитарных пузырьков из соседних тромбоцитов.

Собственно активация тромбоцита — это и есть выход рецепторов для фибриногена из цитозоля на поверхность плазматической мембраны клетки, данные рецепторы необходимы для связи отдельных тромбоцитов между собой через фибриновые мостики. В результате агрегации тромбоцитов (накопления и связывания клеток между собой) формируется тромбоцитарный сгусток, который может полностью оста-

новить кровопотерю, если отверстие в кровеносном сосуде не слишком большое. Серотонин и тромбоксан A_2 действуют как вазоконстрикторы, вызывая и поддерживая сокращение гладких мышц сосудов.

Агрегация тромбоцитов и коагуляция представляют собой два взаимозависимых процесса с общими регуляторными (тромбин) и функциональными (фибрин) молекулами.

Коагуляция крови — это каскад ферментативных реакций, которые завершаются образованием нерастворимых фибриновых нитей. К факторам свертывания относят ионы кальция (Ca^{2+}), несколько неактивных ферментов, которые синтезируются гепатоцитами и высвобождаются в кровоток, а также различные молекулы, связанные с тромбоцитами или выделяемые поврежденными тканями.

Свертывание включает три этапа: двумя путями (внешним и внутренним) образуется протромбиназа (Xa/Va), затем она превращает протромбин в тромбин, тромбин превращает растворимый фибриноген в нерастворимый фибрин. Следует подчеркнуть, что разделение коагуляции на два отдельных пути является чрезмерным упрощением, поскольку существует много точек взаимодействия, и ни один из путей не может полностью объяснить гемостаз.

Внешний путь — быстрый и короткий (несколько секунд) — запускается ТФ или тромбопластином, который попадает в кровоток извне сосуда (поэтому он внешний). ТФ — это сложная смесь липопротеинов и фосфолипидов, выделяемых с поверхности поврежденных клеток и тромбоцитов. ТФ в присутствии Ca^{2+} активирует протромбиназу, завершая внешний путь.

Внутренний путь более сложный и медленный (несколько минут), его инициаторы находятся в кровеносном русле либо в прямом контакте с кровью. Травма эндотелиальных клеток вызывает повреждение тромбоцитов, которые выделяют фосфолипиды. Контакт с коллагеновыми волокнами активирует фактор свертывания крови XII, а он начинает последовательность реакций с итогом в виде активации фактора X, завершая внутренний путь.

Общий путь — протромбиназа и Ca^{2+} катализируют превращение протромбина в тромбин. На этой стадии тромбин расщепляет фибриноген (четыре небольших пептида — растворимые фибринопептиды) на фибриновые мономеры, которые самопроизвольно собираются в волокнистые нити фибрина, что приводит к формированию высокоорганизованной и прочной сети, способной захватывать эритроциты, лейкоциты и тромбоциты в местах повреждения сосудов, тем самым образуя стабильный сгусток, стабилизированный и уплотненный еще одним ферментом, фактором XIII. Фибринопептид А и мономер фибрина используют в качестве маркеров синтеза фибрина *in vivo*. Тромбин активирует и такие факторы, как XIII (фибрин-стабилизирующий фактор) и протеин С. При этом образуется комплекс протеина С с протеином S, что сопровождается антикоагулянтным эффектом.

Образованный сгусток закупоривает разрыв кровеносного сосуда и за счет ретракции сближает края поврежденного сосуда. Во время ретракции часть сыворотки вытекает между нитями фибрина, но форменные элементы крови застревают в сгустке. Эффективность ретракции зависит от количества тромбоцитов в сгустке, которые поставляют фактор XIII. Далее фибробласты образуют соединительную ткань в области повреждения, и новые эндотелиальные клетки восстанавливают выстилку сосуда.

В процессе образования сгустка закладывается основа его лизиса — плазминоген входит в состав сгустка. Активаторами плазминогена являются тромбин, активированный фактор

XII и тканевой активатор плазминогена (t-PA), который синтезируется и хранится в лизосомах эндотелиальных клеток большинства тканей. Активированный плазминоген (плазмин) расщепляет нерастворимый фибрин на мелкие растворимые пептиды, полезные в качестве маркеров фибринолиза *in vivo* (особенно D-димер). Плазмин инактивирует также протромбин, факторы V и XII.

Три тормозных фактора защиты от избыточного тромбообразования — TFPI, антикоагулянтная система белка С и анти-тромбин III (эндогенные антикоагулянты) — задерживают, подавляют или предотвращают свертывание крови. TFPI — эндотелиальный фактор, который противодействует активации внешнего пути. Антитромбин III блокирует действие нескольких факторов, включая XII, X и II (протромбин), следовательно, снижает активность общего пути. Гепарин вырабатывается тучными клетками и базофилами, связывается с антитромбином и повышает его эффективность в блокировании тромбина. Другой натуральный антикоагулянт, активированный протеин С, блокирует два основных фактора свертывания — V и VIII, не контролируемых антитромбином, тем самым снижая активность общего и внутреннего путей свертывания. Кроме того, протеин С потенцирует эффект активаторов плазминогена.

Несмотря на эффективные антикоагулянтные и фибринолитические механизмы, в сердечно-сосудистой системе иногда формируются тромбы. Тромб — аномально образующийся в сосуде кровяной сгусток, который смещается и закупоривает просвет сосуда, или уносится кровотоком (эмбол). Такие сгустки могут быть иницированы поврежденной поверхностью эндотелиоцитов в результате атеросклероза, травмы или инфекции. Другой причиной образования внутрисосудистых сгустков является замедление кровотока (стаз), когда создаются условия локального накопления факторов коагуляции в высоких концентрациях — обычная причина тромбоза в венах.

СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ГЕМОСТАЗ

Отдельные данные экспериментальных и клинических исследований указывают на то, что половые стероиды способны уменьшать кровоток за счет расширения вен. Так, ГП [10] увеличивает емкость вен. Длительное применение ГП может влиять на функциональную активность эндотелия путем воздействия на липидный и углеводный метаболизм [11].

Аномально высокие уровни некоторых факторов свертывания и дефекты в системе антикоагулянтов способствуют риску тромбообразования. Гормоны вызывают значительные изменения уровней в плазме белков коагуляционного, антикоагуляционного и фибринолитического путей. По-видимому, существуют также этнические различия: сравнительное исследование четырех препаратов КОК показало, что изменения в профиле коагуляции заметно различаются в Сальвадоре (Бразилия), Дублине, Сантьяго-де-Чили и Сингапуре [12]. Следует упомянуть и исследование [13], показавшее, что при разных дозах ЭЭ наблюдаются большие изменения гемостатических параметров у курящих, чем у некурящих.

ДЕЙСТВИЕ ЭСТРОГЕНОВ НА ПАРАМЕТРЫ КОАГУЛЯЦИИ

E_2 , самый активный эндогенный эстроген, реализует свою активность через собственные ядерные и мембранные рецепторы. При этом изменяется транскрипция эстроген-зависимых генов — увеличивается или снижается синтез белков-мишеней стероида. К таким мишеням относятся и белки свертывающей системы крови. Если повышение коагуляционного

потенциала у пациенток при беременности предохраняет их от чрезмерной кровопотери в родах, то колебания концентраций гормонов в значительно более узком интервале в течение полового цикла успешно сглаживаются резервными возможностями гомеостаза. Очевидно, что отлично сбалансированная система гемостаза, являющаяся залогом выживаемости организма, успешно справляется с эндокринным штормом.

Следует отметить, что роль компонентов ГП зависит от цели применения. Если это контрацептив, то контрацептивной активностью в паре обладает гестаген, а эстроген выполняет вспомогательную функцию — контроль менструального цикла. Если препарат предназначен для МГТ, основная нагрузка ложится на эстроген, а прогестин необходим только при наличии матки для профилактики гиперплазии эндометрия. В качестве основного эстрогенного компонента в КОК используют ЭЭ — эстроген с медленным метаболизмом, а в средствах МГТ — либо сам E_2 , либо E_1 (эстрон, его эфиры).

Эстрогенный компонент ГП действует по геномному и негеномному механизмам, так же, как эндогенные стероидные гормоны. В геномном механизме эстроген связывается со своими ядерными рецепторами (ER) — ER_α и ER_β [14]. Плотность ER_β в гепатоцитах (основном месте синтеза коагуляционных белков) ниже, чем ER_α . Гормон-рецепторный комплекс проходит ряд согласованных этапов, которые включают фосфорилирование, гомодимеризацию и конформационные изменения, после чего транслоцируется в ядро, где мобилизует регуляторные кофакторы для формирования большой транскрипционной машины и транскрипции зависимых генов.

Зависимые гены — те, в промоторной/регуляторной области которых имеется эстроген-чувствительный элемент (ERE). Далее с мРНК транслируется белок, в нашем случае синтезированные белки могут быть вовлечены в коагуляцию, антикоагуляцию или фибринолиз. Функциональные EREs имеются у генов ряда факторов свертывания [15]. Зависимыми от эстрогенов оказались факторы свертывания крови II, V, VII, IX, X, XI и XII; белок S, белок Z и гепарин-кофактор II. Эстрогены влияют на синтез и других протеинов — в том числе SHBG, кортикостероид-связывающего глобулина, транскортинина и ангиотензиногена, а также нескольких маркеров воспаления.

ЭЭ повышает в плазме уровни прокоагулянтных факторов — VIIa и фибриногена, снижает активность всех трех механизмов антикоагуляции. Усиление коагуляции не зависит от пути введения препарата, но напрямую зависит от дозы ЭЭ. Однако это приводит лишь к незначительным изменениям баланса в свертывающей системе крови [3]. Прием внутрь ГП, содержащих конъюгированный лошадиный эстроген, комбинированных или чисто эстрогенных, сопряжен с более высоким риском ВТЭ, чем локальное применение препаратов, содержащих E_2 . Более высокие дозы эстрогена также ассоциированы с более высоким риском ВТЭ [16]. Замена ЭЭ на E_2 или его эфир может уменьшать, но не отменяет стимуляцию коагуляции [17]. Эстетрол (E_4) — эстроген плода, полученный из E_3 , исследуется в комбинации с мощными антигонадотропными прогестинами [18]. Об объективности эффективности и безопасности применения такой комбинации в популяции говорить пока рано.

ДЕЙСТВИЕ АНДРОГЕНОВ НА ПАРАМЕТРЫ КОАГУЛЯЦИИ

Существуют доказательства того, что тестостерон (Те) оказывает благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему: он действует как сосудорасширяющее средство, тормо-

зит развитие атеромы и положительно влияет на сердечную мышцу [19]. Кроме того, Те в физиологических концентрациях может потенцировать антикоагулянтную активность за счет стимуляции экспрессии TFPI и тканевого активатора плазминогена (TRAP), а также ингибирования PAI-1 (активатора ингибитора типа 1 плазминогена), секретируемого эндотелием. Однако в клинике уровни половых гормонов у мужчин не связаны с риском ВТЭ [20]. У женщин уровень эндогенного андрогена значительно ниже, чем у мужчин, а защита сердечно-сосудистой системы обеспечивается эстрогенами. Тем не менее и у женщин пери- и постменопаузального возраста концентрации эндогенного Те не связаны с риском ВТЭ [21]. Экзогенный Те также не влиял на параметры коагуляции у женщин.

ВЛИЯНИЕ ГЕСТАГЕНОВ НА ПАРАМЕТРЫ КОАГУЛЯЦИИ

Первые прогестины, синтезированные в 1960-х годах, были структурно связаны с Те (левоноргестрел — самый андрогенный из прогестинов) [22]. Чтобы улучшить профиль безопасности гормональной терапии, в 1970-х годах были синтезированы прогестины с менее андрогенными свойствами, такие как дезогестрел, гестоден и норгестимат, и их комбинацию с ЭЭ в более низких дозах назвали КОК III поколения. Позже разработаны прогестины, полученные из 19-норпрогестерона или из спиронолактона. Производные 19-норпрогестерона проявляют более высокую специфичность к рецепторам прогестерона (RP) и мало влияют на другие стероидные рецепторы, не вызывая андрогенные побочные эффекты [22].

Прогестины действуют через собственные мембранные и ядерные PR (A и B). Интересно, что в печени человека значительно больше рецепторов андрогенов, чем эстрогенов и прогестерона [23]. При этом в печени андрогены имеют тенденцию противодействовать эффектам эстрогенов на синтезы белков.

М.А. Blanco-Molina и соавт. [24] обнаружили, что прогестины в монорежиме (ципротерон, ацетат мегестрола, левоноргестрел, ацетат норэтистерона) не оказывают неблагоприятное влияние на коагуляцию в целом (не действуют на уровни фибриногена, факторов II, V, VII, VIII и IX, антитромбина III, на время свертывания, время частичной активации протромбина, агрегацию тромбоцитов, концентрации плазминогена, $\alpha 2$ -микроглобулина, $\alpha 1$ -антитрипсина или фибринолитическую активность). Более того, дезогестрел и левоноргестрел снижают уровни фактора VII, 1 + 2 фрагментов протромбина с возможным уменьшением прокоагулянтной активности! В то же время при использовании гестагенов в высоких дозах (например, в онкологии) наблюдается активация системы гемостаза.

Более 20 лет назад на основании эпидемиологических данных выдвинута гипотеза о влиянии прогестина на гемостатические параметры, которые, очевидно, зависят от типа и дозы стероида, сопутствующего эффекта эстрогена, пути введения и продолжительности использования [2]. Позже появились публикации, где гестагены рассматриваются уже как независимые факторы риска развития ВТЭ наряду с эстрогенами и комбинированными препаратами [25].

Противоречивые данные о влиянии гестагенов на гемостаз переключили внимание исследователей на тот факт, что сама группа гестагенов крайне разнообразна. Особенность функционирования PR, являющихся по сути лиганд-активируемые транскрипционными факторами, регулирующими транскрипцию зависимых генов, заключается в том, что гестаген

кроме собственного рецептора может связываться и влиять на работу «родственных» рецепторов — андрогенного, глюкокортикоидного и минералокортикоидного, оказывая агонистическое или антагонистическое действие [26]. Перечисленные свойства могут отражаться на эффектах прогестина на коагуляцию. Химическая модификация стероидной молекулы позволила получить гестагены со смешанной активностью — андрогенной/антиандрогенной, глюкокортикоидной/антиминералокортикоидной (рис. 1) [27].

Система контроля свертываемости крови имеет много уровней защиты, и любое значимое фармакологическое вмешательство в систему вызывает сдвиг активности контрлатеральных механизмов (усиливается тромбоз — в ответ активируется тромболитизис). ГП потенцируют снижение уровней природных антикоагулянтов (активированного протеина С, антитромбина) и увеличение содержания прокоагулянтов (тромбина). На такую фармакологическую агрессию свертывающая система крови отвечает стимуляцией фибринолиза (снижением концентрации фибриногена и PAI-1) [28]. Различия в составе, пути введения, дозе и продолжительности ГТ могут влиять на риск ВТЭ [4].

Насколько серьезно применение препарата воздействует на гемостаз пациентки, можно судить только по результатам клинических (эпидемиологических) исследований. Однако результаты таких исследований оказываются часто недостоверными по причине объективных вмешательств как со стороны пациенток (собственные факторы риска — возраст, вес, метаболический профиль, физическая активность, комплаентность, наследуемые формы коагулопатий и др.), так и со стороны препаратов (тип, доза, путь введения).

Анализ влияния эффектов разных гестагенов на гемостаз позволил выявить некоторые закономерности. В частности, гестагены III–IV поколения (III — гестоден, дезогестрел, норгестимат, IV (новые) — дроспиренон) оказались более тромбогенными по сравнению с препаратами ранних поколений (левоноргестрел) [29]. В то же время сам прогестерон

и его производное дигестерон, как выяснилось, наиболее безопасны в отношении тромботического риска [30]. Очевидные различия эффектов гестагенных компонентов ГП на гемостаз могут объясняться дополнительными активностями стероидов — влиянием на андрогенные, минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы.

Прогестины с глюкокортикоидной активностью. Активация гестагеном глюкокортикоидных рецепторов повышает уровень тромбина [31]. Клиническое значение глюкокортикоидный эффект имеет при довольно высоких дозах гестагена, и только у медроксипрогестерона ацетата обнаружена значимая глюкокортикоидная активность [32].

Прогестины с андрогенной активностью. Андрогенные прогестины дозозависимо тормозят эстроген-индуцированное снижение концентраций TFPI, активированного белка С и рост уровня фактора VIIa (рис. 2). При этом они не влияют на эстроген-индуцированное увеличение концентрации фибриногена и уменьшение уровня антитромбина III [33]. Следовательно, андрогенные прогестины в большей степени, чем другие прогестины, нивелируют индуцированную эстрогеном активацию системы свертывания, при этом состояние коагуляционной готовности остается повышенным.

Наиболее мощными андрогенными прогестинами являются норэтистерон и левоноргестрел. Гестоден немного слабее, чем левоноргестрел. Активная форма дезогестрела 3-кето-дезогестрел слабее, чем левоноргестрел или гестоден.

Увеличение уровня SHBG в крови является маркерным эффектом эстрогена в печени и связано с большей резистентностью активированного протеина С и риском ВТЭ [1]. Соответственно, комбинация ЭЭ с норгестиматом менее андрогенна, чем комбинация с левоноргестрелом, и ее использование может быть связано с высоким риском ВТЭ. Однако мнение экспертов, что время свертывания и резистентность АП-С являются прогностическими для ВТЭ, не является общепринятым [34].

Рис. 1. Дополнительная активность синтетических гестагенов [27].

Примечание: в I квадранте находятся гестагены с дополнительной глюкокортикоидной и антиандрогенной активностями, во II — с глюкокортикоидной и андрогенной, в III — с антиандрогенной и антиминералокортикоидной, в IV — с андрогенной и антиминералокортикоидной

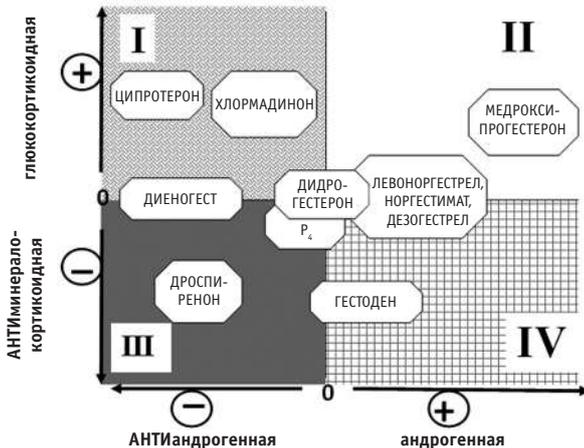
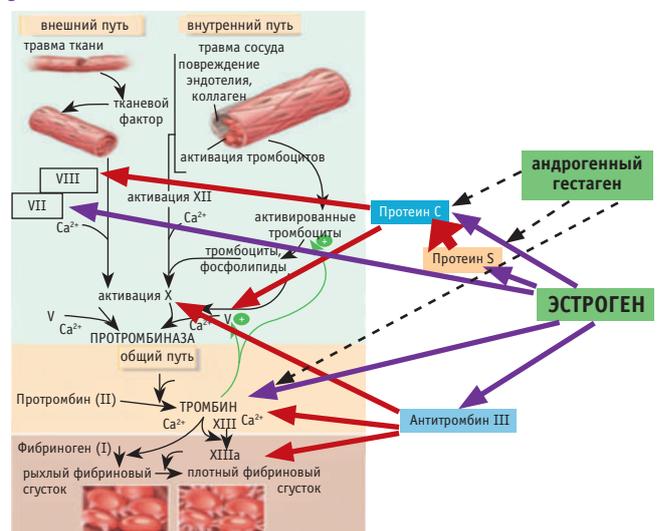


Рис. 2. Схема влияния эстрогенного и гестагенного компонентов комбинированного гормонального препарата на факторы свертывания крови.

Примечание. Сплошные стрелки: фиолетовые — активация экспрессии факторов, красные — антикоагулянтные эндогенные механизмы. Пунктирные стрелки: блокада гестагеном отрицательных эффектов эстрогена на гемостаз



Антиандрогенные прогестины, такие как хлормадинона ацетат, номегестрола ацетат, ципротерон, диеногест и дроспиренон [3], не предупреждают ЭЭ-индуцированную гиперкоагуляцию. Антиандрогенные свойства дроспиренона и диеногеста потенциально полезны женщинам с гиперандрогемией. Антиандрогенные прогестины в комбинации с E_2 оказывают минимальное влияние на липидный профиль и углеводный обмен, что теоретически может снизить риск развития артериальных осложнений [35].

Прогестины с антиминералокортикоидной активностью. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) усиливает свертывание крови. Помимо самого прогестерона, норэтистерон, гестоден и дроспиренон обладают антиминералокортикоидными свойствами. Дроспиренон имеет больший аффинитет к минералокортикоидному рецептору, чем сам альдостерон, и проявляет ощутимый антиминералокортикоидный эффект *in vivo*. Следовательно, он может противодействовать стимуляции коагуляции, вызванной активацией РААС. Дроспиренон в отсутствие эстрогена уменьшает активность коагуляции — снижает уровни фактора VII и D-димера [36]. Однако в комбинации с эстрогеном он повышает риск ВТЭ [37]. В перекрестном исследовании у здоровых женщин репродуктивного возраста применение внутрь дроспиренона/20 мкг ЭЭ в течение 6 месяцев вызвало значимое изменение протромбинового и частично активированного тромбопластинового времени, уровней фибриногена, белка S и D-димеров в сторону гиперкоагуляции [29].

Дроспиренон влияет еще на один важный компонент свертывания крови — агрегацию эритроцитов. Анализ воздействия двух доз КОК — 3 мг дроспиренона/20 мкг ЭЭ и 3 мкг дроспиренона/30 мкг ЭЭ — на вязкость/упругость сгустков цельной крови, а также на биофизические и биохимические характеристики эритроцитов показал, что по данным тромбозластографии изученные ГП дозозависимо стимулируют коагуляцию. Световая микроскопия и сканирующая электронная микроскопия выявили изменения формы эритроцитов, вызванные повреждением мембраны. SEM-анализ обнаружил спонтанную активацию фибрина и тромбоцитов у пациенток, принимающих КОК, а также активацию взаимодействия между эритроцитами и тромбоцитами и/или фибрином. Общий анализ уровня тромбоза показал рост активации тромбоцитов и низкий уровень тромбоза в обеих группах КОК по сравнению с контрольной группой. Следовательно, комбинация дроспиренона и ЭЭ влияет на биофизические и биохимические свойства эритроцитов, вызывая переход гемостаза в протромботическое состояние. Хотя выявленные эффекты в основном являются субклиническими, долгосрочные эффекты и риски, связанные с использованием этих гормонов, должны тщательно рассматриваться для каждой женщины [38].

В 2009 году были опубликованы первые данные о более высоком риске развития ВТЭ на фоне применения препаратов КОК и МГТ с дроспиренонном по сравнению с таковым при использовании левоноргестрел-содержащих препаратов. По взвешенным оценкам, у примерно 10 000 молодых европейских женщин ежегодно диагностируют ВТЭ из-за применения ГП высокого риска (с гестагенами III или IV поколения) вместо безопасных препаратов КОК II поколения. В Дании удалось перевести пациенток на более безопасную контрацепцию, и в настоящее время наблюдается значительное снижение уровня заболеваемости у небеременных женщин репродуктивного возраста [37]. Аналогичное снижение

частоты легочной эмболии отмечено во Франции при переходе пациенток на КОК с низким риском тромбофилии.

Сбалансированные гестагены без значимой дополнительной активности. К этим препаратам относят сам прогестерон (микронизированную лекарственную форму) и дидрогестерон, которые оказались наиболее безопасными в отношении тромботического риска. В 2016 году в Великобритании опубликованы данные о том, что использование эстрадиола/дидрогестерона (месяцы — годы) у пациенток менопаузального возраста не повышает риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта и ВТЭ по сравнению с другими типами МГТ [30]. Последние публикации, анализирующие безопасность ГП, свидетельствуют о том, что не увеличивает риск тромботических осложнений комбинация эстрадиола с дидрогестероном [16].

Недавнее проспективное исследование [39] стандартной и сверхнизкодозовой МГТ — 1 мг E_2 /5 мг дидрогестерона (Фемостон конти) и 0,5 мг E_2 /2,5 мг дидрогестерона (Фемостон мини) — не выявило ни у одной из женщин ВТЭ или серьезные осложнения в течение 12 месяцев. Однако найдена дозовая зависимость влияния на фибринолиз. На фоне стандартной ГТ снижен потенциал фибринолиза (концентрации антитромбина, PAI-1 и антител к PAI-1), тогда как при использовании ультранизкодозированной МГТ у пациенток не наблюдается снижение концентрации антитромбина.

В данном исследовании не обнаружено влияние МГТ на уровень фибриногена (его рост — независимый фактор риска ВТЭ), однако в ранних работах отмечено как снижение [40], так и повышение его концентрации [41] на фоне МГТ.

Комбинация эстрогена с дидрогестероном влияют на кардиоваскулярные события не только прямым, но и опосредованным путем — через изменение работы генов провоспалительных цитокинов. Стандартная (2/10), низко- (1/10) и ультранизкодозированная (0,5/2,5) МГТ с дидрогестероном снижает уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ИФН- γ в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови пациенток [42].

Применение E_2 /дидрогестерона от нескольких месяцев до нескольких лет не связано с повышением рисков сердечно-сосудистых событий [43]. Ни циклическая, ни непрерывная схема приема E_2 /дидрогестерона не были сопряжены со статистически значимым повышением риска ВТЭ. Более того, при применении МГТ с дидрогестероном у пациенток 65–79 лет и/или с избыточной массой тела отмечен наименьший шанс риска развития ВТЭ в сравнении с таковым при приеме других гестагенов.

Важным вопросом при обсуждении негативного действия ГП на гемостаз является обратимость эффекта после прекращения приема. Проспективное рандомизированное исследование использования КОК с 30 мкг ЭЭ и дезогестрелом или гестоденом в течение 6 месяцев показало, что плазменные концентрации фактора X и фибриногена увеличились, а уровень антитромбина III снизился. Через 2–6 недель после прекращения приема препарата наблюдали рикошетное увеличение концентрации антитромбина III и снижение таковой фибриногена в плазме. Далее в течение 8 недель концентрация фактора X постепенно возвратилась к начальным значениям [44]. Следовательно, необходимо прекратить ГТ как минимум за 4 недели до хирургической операции.

Нахождение баланса между риском ВТЭ и артериальных событий должно быть частью индивидуальной стратегии назначения гормонального средства. В некоторых случаях, например у женщин с тромбофилией, такой выбор прост [8],

но в других случаях он менее очевиден. Тучные и пожилые женщины подвержены повышенному риску как ВТЭ, так и артериальных заболеваний [45]. Так как влияние на метаболизм липидов (атеросклероз) является длительным, а действие на риск на ВТЭ — быстрым, выбор может быть сделан на основе риска ВТЭ на момент назначения и вероятной продолжительности (краткосрочной или долгосрочной) использования ГП. Необходимы дополнительные исследования с разными когортами пациенток.

Слишком мало исследований посвящено лекарственным средствам с E_2 . Эффект E_2 -содержащих ГП на ВТЭ, по-видимому, аналогичен эффекту ЭЭ/левоноргестрела. Тем не менее неизвестно, оказывают ли они в долгосрочной перспективе влияние на артериальное давление и другие параметры. Какими бы ни были результаты, предположение, что только одно лекарственное средство окажется самым безопасным для всех женщин, представляется слишком упрощенным.

Следует надеяться, что в дальнейшем будет получена более исчерпывающая информация о безопасности новых комбинаций в отношении венозных и артериальных событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гормональные препараты (ГП) широко используются в качестве безопасного и эффективного средства регулирования рождаемости и для коррекции перименопаузальных расстройств. Медицинские критерии приемлемости ВОЗ и Centers for Disease Control and Prevention помогают врачу надлежащим образом выбрать лучшую гормональную композицию для каждой женщины в соответствии с ее возрастом и дополнительными факторами риска [46].

В целом ГП потенцируют тромбофилию у пациенток, влияя на коагуляцию и фибринолиз. При этом наблюдается снижение уровней природных антикоагулянтов и увеличение уровней прокоагулянтов. Различия в составе, пути введения, дозе и продолжительности гормональной терапии (ГТ) могут влиять на риск венозной тромбоземболии (ВТЭ) [4]. Один

из способов повышения ее безопасности — выбор пути введения лекарственного средства, позволяющий миновать порталную систему и избежать пресистемного метаболизма и избыточного влияния препаратов на функцию печени [47]. Вполне логично, что пероральное, но не трансдермальное введение ГП повышает уровни прокоагулянтных факторов в плазме крови, так как только при приеме препаратов внутрь стероиды попадают в печень — основное место синтеза прокоагулянтных белков. Кроме того, эффект стероидов на коагуляцию и фибринолиз зависит от дозы.

Прием эстрогена в высокой дозе является фактором риска развития ВТЭ. Хотя большинство прогестинов в форме монотерапии не вызывают изменения уровней факторов свертывания, роль прогестина в ГП связана с его способностью препятствовать или модулировать нежелательные воздействия эстрогена на коагуляцию и фибринолиз. Андрогенные прогестины потенциально противодействуют влиянию этинилэстрадиола на коагуляцию, тогда как гестагены с антиандрогенной или антиминералокортикоидной активностью могут усугубить отрицательное влияние эстрогена на частоту венозных осложнений. При этом действие гестагенов на артериальные осложнения носит противоположный характер.

Поэтому безопасность комбинированных ГП можно повысить использованием комбинаций эстрогенов с прогестинами, более близкими к прогестерону (дидрогестерон) с минимальными дополнительными эффектами. Теоретически этот вариант может обеспечить более благоприятный метаболический профиль с меньшей стимуляцией синтеза прокоагулянтов в печени.

Кроме того, в отличие от стандартной менопаузальной ГТ, сверхнизкодозовая ГТ (E_2 и дидрогестерон, 12 месяцев) положительно влияет на гемостаз за счет усиления фибринолиза. Таким образом, сбалансированные гестагены — прогестерон и дидрогестерон — оказались наиболее безопасными в отношении тромботического риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Farris M., Bastianelli C., Rosato E., Brosens I., Benagiano G. *Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. Effects on hemostasis. Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2017; 10(10): 1129–44. DOI: 10.1080/17512433.2017.1356718
2. Canonico M. *Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. Maturitas.* 2015; 82(3): 304–7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.06.040
3. Sitruk-Ware R. *Hormonal contraception and thrombosis. Fertil. Steril.* 2016; 106(6): 1289–94. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.039
4. Scarabin P.Y. *Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Front. Horm. Res.* 2014; 43: 21–32. DOI: 10.1159/000360554
5. *Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet.* 1995; 346(8990): 1575–82.
6. Stegeman B.H., De Bastos M., Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Stijnen T. et al. *Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. BMJ.* 2013; 347: f5298. DOI: 10.1136/bmj.f5298
7. Bonnar J. *Coagulation effects of oral contraception. Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 157(4 pt2): 1042–8. DOI: 10.1016/s0002-9378(87)80129-1
8. Cagnacci A. *Hormonal contraception: venous and arterial disease. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2017; 22(3): 191–9. DOI: 10.1080/13625187.2017.1305349
9. Siegerink B., Maino A., Algra A., Rosendaal F.R. *Hypercoagulability and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke in young women. J. Thromb. Haemost.* 2015; 13(9): 1568–75. DOI: 10.1111/jth.13045
10. Ceballos C., Ribes C., Amado J.A., Pérez J., García Unzueta M.T., de Berrazueta J.R. *Venous endothelial function in postmenopausal women who are receiving long-term estrogen and progestagen therapy. Fertil. Steril.* 2000; 74(2): 268–73.
11. Wattanakit K., Lutsey P.L., Bell E.J., Gornik H., Cushman M., Heckbert S.R. et al. *Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. Thromb. Haemost.* 2012; 108(3): 508–15. DOI: 10.1160/TH11-10-0726
12. Leck I., Thomson J.M., Bocaz J.A., Barja P., Bonnar J., Daly L. et al. *A multicentre study of coagulation and haemostatic variables during oral contraception: variations with geographical location and ethnicity. Task Force on Oral Contraceptives — WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Int. J. Epidemiol.* 1991; 20(4): 913–20. DOI: 10.1093/ije/20.4.913
13. Fruzzetti F., Ricci C., Fioretti P. *Haemostasis profile in smoking and nonsmoking women taking low-dose oral contraceptives. Contraception.* 1994; 49(6): 579–92.
14. Shi H., Kumar S.P., Liu X. *G protein-coupled estrogen receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013; 114: 193–250. DOI: 10.1016/B978-0-12-386933-3.00006-6
15. Cleuren A.C., Van der Linden I.K., De Visser Y.P., Wagenaar G.T., Reitsma P.H., Van Vlijmen B.J. *17 α -Ethinylestradiol rapidly alters transcript levels of murine coagulation genes via estrogen receptor α . Thromb. Haemost.* 2010; 8(8): 1838–46. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03930.x
16. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. *Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ.* 2019; 364: k4810. DOI: 10.1136/bmj.k4810

17. Bagot C.N., Marsh M.S., Whitehead M., Sherwood R., Roberts L., Patel R.K. et al. The effect of estrone on thrombin generation may explain the different thrombotic risk between oral and transdermal hormone replacement therapy. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(8): 1736–44. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03953.x
18. Apter D., Zimmerman Y., Beekman L., Mawet M., Maillard C., Foidart J.M. et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception.* 2016; 94(4): 366–73. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.015
19. Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: myths and misconceptions. *Maturitas.* 2013; 74(3): 230–4. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.01.003
20. Svartberg J., Braekkan S.K., Laughlin G.A., Hansen J.B. Endogenous sex hormone levels in men are not associated with risk of venous thromboembolism: the Tromso study. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160(5): 833–8. DOI: 10.1530/EJE-08-0888
21. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A., Benn M. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12(3): 297–305. DOI: 10.1111/jth.12484
22. Stanczyk F.Z., Hapgood J.P., Winer S., Mishell D.R. Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr. Rev.* 2013; 34(2): 171–208. DOI: 10.1210/er.2012-1008
23. Shen M. Sex hormones and their receptors regulate liver energy homeostasis. *Int. J. Endocrinol.* 2015; 2015: 294278. DOI: 10.1155/2015/294278
24. Blanco-Molina M.A., Lozano M., Cano A., Cristobal I., Pallardo L.P., Lete I. Progesterinonly contraception and venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 2012; 129(5): e257–62. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.042
25. Barsoum M.K., Heit J.A., Ashrani A.A., Leibson C.L., Petterson T.M., Bailey K.R. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb. Res.* 2010; 126(5): 373–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.08.010
26. Africander D., Verhoog N., Hapgood J.P. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids.* 2011; 76(7): 636–82. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.03.001
27. Карева Е.Н. Современные комбинированные пероральные контрацептивные средства. *Эксперим. и клин. фармакология.* 2014; 77(1): 30–7. [Kareva E.N. Sovremennye kombinirovannye peroral'nye kontratseptivnye sredstva. *Eksp. i klin. farmakologiya.* 2014; 77(1): 30–7. (in Russian)]
28. Johnson K.C., Aragaki A.K., Jackson R., Reiner A., Sandset P.M., Roseng J. et al. Tissue factor pathway inhibitor, activated protein c resistance, and risk of coronary heart disease due to combined estrogen plus progestin therapy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36(2): 418–24. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306905
29. Stocco B., Fumagalli H.F., Franceschini S.A., Martinez E.Z., Marzocchi-Machado C.M., de Sá M.F.S. et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables. An observational preliminary study. *Medicine.* 2015; 94(4): e385. DOI: 10.1097/MD.0000000000000385
30. Palacios S., Mejía A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. *Exp. Opin. Drug Safety.* 2016; 15(11): 1515–25. DOI: 10.1080/14740338.2016.1223041
31. Isidori A.M., Minnetti M., Sbardella E., Graziadio C., Grossman A.B. Mechanisms in endocrinology: the spectrum of hemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173(3): R101–13. DOI: 10.1530/EJE-15-0308
32. Herkert O., Kuhl H., Sandow J., Busse R., Schini-Kerth V.B. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation.* 2001; 104(23): 2826–31.
33. Rad M., Burgraaf J., de Kam M.L., Cohen A.F., Kluft C. Discriminant analysis of the metabolic effects of a new combined contraceptive vaginal ring containing nesterone/EE vs. a second generation oral contraceptive containing levonorgestrel/EE. *Contraception.* 2012; 86(3): 231–7. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.12.016
34. Bateson D., Butcher B.E., Donovan C., Farrell L., Kovacs G., Mezzini T. et al. Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: a systematic review and meta-analysis. *Aust. Fam. Physician.* 2016; 45(1): 59–67.
35. Mueck A.O., Sitruk-Ware R. Nomegestrol acetate, a novel progestogen for oral contraception. *Steroids.* 2011; 76(6): 531–9. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.02.002
36. Regidor P.A., Colli E., Schindler A.E. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 µg per day. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(9): 749–51. DOI: 10.3109/09513590.2016.1161743
37. Lidegaard Ø. Severely biased review of studies assessing the risk of venous thrombosis in users of drospirenone-containing oral contraceptives. *BJOG.* 2018; 125(8): 929–31. DOI: 10.1111/1471-0528.15211
38. Emmerson O., Bester J., Lindeque B.G., Swanepoel A.C. The impact of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol and drospirenone on whole blood clot viscoelasticity and the biophysical and biochemical characteristics of erythrocytes. *Microsc. Microanal.* 2018; 24(6): 713–28. DOI: 10.1017/S1431927618015453
39. Jach R., Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(12): 1438–45. DOI: 10.1111/aogs.13239
40. Hellgren M., Conard J., Norris L., Kluft C. Cardiovascular risk markers during treatment with estradiol and trimegestone or dydrogesterone. *Maturitas.* 2009; 62(3): 287–93. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.01.004
41. Pickar J.H., Archer D.F., Kagan R., Pinkerton J.A.V., Taylor H.S. Safety and benefit considerations for menopausal hormone therapy. *Exp. Opin. Drug Saf.* 2017; 16(8): 941–54. DOI: 10.1080/14740338.2017.1343298
42. Паневина А.С., Сметнева Н.С., Василенко А.М., Шестакова М.В. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких в период перименопаузы. *Терапевт. архив.* 2018; 90(10): 79–83. [Panevina A.S., Smetneva N.S., Vasilenko A.M., Shestakova M.V. Vliyanie menopauzal'noy gormonal'noy terapii na sodержanie provospalitel'nykh tsitokinov i immunoglobulinov pri komorbidnosti sakharnogo diabeta 2-go tipa i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v period perimenopauzy. *Terapevt. arkhiv.* 2018; 90(10): 79–83. (in Russian)]. DOI: 10.26442/terarkh2018901079-83
43. Schneider C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric.* 2009; 12(5): 445–53. DOI: 10.1080/13697130902780853
44. Robinson G.E., Burren T., Mackie L.I., Bouds W., Walshe K., Faint R. et al. Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. *BMJ.* 1991; 302(6771): 269–71. DOI: 10.1136/bmj.302.6771.269
45. Dinger J., Möhner S., Heinemann K. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016; 93(5): 378–85. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.01.012
46. Medical eligibility criteria for contraceptive use. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_rus.pdf?ua1/41 (дата обращения — 15.04.2019).
47. Oliver-Williams C., Glisic M., Shahzad S., Brown E., Baena C.P., Chadni M. et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum. Repr. Update.* 2019; 25(2): 257–71. DOI: 10.1093/humupd/dmy039

In vitro чувствительность микроорганизмов влагалища к комбинированному интравагинальному антимикробному препарату на основе метронидазола и клотримазола

А.М. Савичева^{1,2}, Е.В. Шипицына^{1,2}, Е.В. Спаськова^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России



Оригинальная
статья



Original
Paper

Цель исследования: определение *in vitro* чувствительности микроорганизмов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста, к комбинированному препарату местного действия на основе метронидазола и клотримазола.

Дизайн: экспериментальное исследование.

Материалы и методы. Всего протестировали 421 изолят микроорганизмов влагалища: дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*); бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом (БВ) (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*); грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.), грамположительных бактерий (*Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus* spp.), лактобацилл (*Lactobacillus iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. crispatus*). Для определения чувствительности микроорганизмов к препарату использовали агар Мюллера — Хинтона, препарат наносили калиброванной петлей объемом 10 мкл, учет результатов проводили визуально, измеряя диаметр зоны задержки роста после инкубации в течение 24 ч при температуре 37°C.

Результаты. Все протестированные изоляты двух видов рода *Candida*, а также изоляты *G. vaginalis* и *A. vaginae* были чувствительны к исследуемому препарату. Показатели чувствительности разных видов лактобацилл существенно варьировали. Все изоляты грамотрицательных и грамположительных бактерий были резистентны к препарату.

Заключение. Интравагинальный антимикробный препарат на основе метронидазола и клотримазола обладает высокой антимикробной *in vitro* активностью в отношении ключевых микроорганизмов, задействованных в развитии БВ (*G. vaginalis* и *A. vaginae*) и кандидозного вульвовагинита (*C. albicans* и *C. glabrata*), и не действует на основные виды лактобацилл — *L. crispatus* и *L. iners*.

Ключевые слова: микробиоценоз влагалища, бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, метронидазол/клотримазол, *in vitro* чувствительность микроорганизмов.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Савичева А.М., Шипицына Е.В., Спаськова Е.В. *In vitro* чувствительность микроорганизмов влагалища к комбинированному интравагинальному антимикробному препарату на основе метронидазола и клотримазола // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 65–68. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-65-68

In vitro Sensitivity of Vaginal Microorganisms to a Combination Intravaginal Antimicrobial Preparation Based on Metronidazole and Clotrimazole

A.M. Savicheva^{1,2}, E.V. Shipitsyna^{1,2}, E.V. Spasibova^{1,2}

¹ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine; 3 Mendeleevskaya Liniya, St. Petersburg, Russian Federation 199034

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health; 2 Litovskaya St., St. Petersburg, Russian Federation 194100

Study Objective: To determine the *in vitro* sensitivity of microorganisms isolated from the vaginas of women of reproductive age to a combination topical preparation based on metronidazole and clotrimazole.

Study Design: This was an experimental study.

Materials and Methods: A total of 421 isolates of microorganisms were evaluated in the study, including *Candida* (*Candida albicans*, *C. glabrata*); bacteria associated with bacterial vaginosis (BV) (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*); Gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.); Gram-positive bacteria (*Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus* spp.); and lactobacilli (*Lactobacillus iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. crispatus*). Microbial sensitivity to the study preparation was assessed using Mueller-Hinton agar. The study drug was applied with a 10 µL calibrated loop. Plates were read visually by measuring the diameters of zones of inhibition after incubation for 24 hours at 37°C.

Савичева Алевтина Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8007-2630. E-mail: savitcheva@mail.ru

Спаськова Елена Владимировна — врач-бактериолог лаборатории микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3585-8770. E-mail: elena.yubina@gmail.ru

Шипицына Елена Васильевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7660-7068. E-mail: shipitsyna@inbox.ru

Study Results: All of the isolates tested from the two species of the genus *Candida*, *G. vaginalis*, and *A. vaginae* were sensitive to the study drug. The sensitivity of the various *Lactobacillus* species differed considerably. All of the isolates from the Gram-negative and Gram-positive bacteria were resistant to the study drug.

Conclusion: The intravaginal antimicrobial preparation based on metronidazole and clotrimazole examined in this study is highly active *in vitro* against the key microorganisms responsible for BV (*G. vaginalis* and *A. vaginae*) and *Candida* vulvovaginitis (*C. albicans* and *C. glabrata*), and has no effect on the main *Lactobacillus* species (*L. crispatus* and *L. iners*).

Keywords: vaginal microbiota, bacterial vaginosis, *Candida* vulvovaginitis, metronidazole/clotrimazole, *in vitro* microbial sensitivity.

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

For reference: Savicheva A.M., Shipitsyna E. V., Spasibova E.V. *In vitro* Sensitivity of Vaginal Microorganisms to a Combination Intravaginal Antimicrobial Preparation Based on Metronidazole and Clotrimazole. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 65–68. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-65-68

Вагинальные инфекции, к числу которых относят бактериальный вагиноз (БВ), кандидозный вульвовагинит (КВВ), трихомоноз, аэробный (неспецифический) вагинит, являются основной причиной патологических вагинальных выделений. Вагинальные инфекции не только существенно снижают качество жизни женщины, но также ассоциированы с рядом воспалительных заболеваний репродуктивного тракта и становятся одной из частых причин развития инфекционных осложнений беременности.

Самые частые инфекционные заболевания влагалища — БВ и КВВ, которые в совокупности отвечают за большинство случаев патологических вагинальных выделений [1]. БВ — это полимикробный клинический синдром, для которого характерно замещение физиологической лактобациллярной микрофлоры влагалища другими микроорганизмами, главным образом анаэробными. Несмотря на то что с БВ ассоциирован целый спектр бактерий, результаты многих работ показали, что важнейшими маркерами БВ являются *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* [2].

КВВ вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*. До 85% случаев КВВ обусловлены *C. albicans*, еще около 15% — *C. glabrata*, остальные виды встречаются гораздо реже [3].

В значительном числе случаев имеет место сочетание БВ и КВВ [4]. В связи с этим комплексная терапия указанных инфекций с использованием комбинированных препаратов представляется оптимальным подходом.

В настоящее время предлагается ряд комбинированных antimicrobных препаратов, которые отличаются высокой клинической эффективностью и могут с успехом применяться в терапии инфекций влагалища смешанной этиологии. К их числу относится Метрогил Плюс (Unique Pharmaceutical Laboratories, Индия) — комбинированный препарат в виде геля для интравагинального применения, оказывающий антибактериальное, антимикотическое и противопротозойное действие. Препарат включает в себя метронидазол (10 мг в 1 г геля) и клотримазол (20 мг в 1 г геля), входящие в стандарты терапии БВ и КВВ соответственно.

Метронидазол является основным препаратом группы нитроимидазолов — синтетических antimicrobных препаратов с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными белками анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели микроорганизмов.

Метронидазол активен в отношении большинства анаэробов, как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов, клостридий, фузобактерий, *G. vaginalis*. К метрони-

дазолу чувствительны простейшие: трихомонады, лямблии, лейшмании, амёбы, балантидии.

Клотримазол — синтетический противогрибковый препарат из группы производных азолола для местного (в том числе интравагинального) лечения кандидоза и других микозов. Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром Р-450-зависимой 14 α -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны. Сообщается об умеренной активности клотримазола в отношении некоторых бактерий (стрептококков, стафилококков, бактероидов) и трихомонад, однако действие препарата на эти микроорганизмы в достаточной мере не изучено [5].

Целью данного исследования было определение *in vitro* чувствительности микроорганизмов, выделенных из влагалища, к комбинированному препарату местного действия на основе метронидазола и клотримазола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в октябре 2017 года в лаборатории микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта». В работе использовали клинические изоляты микроорганизмов (всего 421 изолят), выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста: дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*), БВ-ассоциированных бактерий (*G. vaginalis*, *A. vaginae*), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.), грамположительных бактерий (*Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus* spp.), лактобацилл (*Lactobacillus iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. crispatus*).

Бактерии культивировали на плотных питательных средах: агаре Сабуро для дрожжеподобных грибов, 5% кровяном агаре для факультативно анаэробных бактерий, агаре Шедлера с 5% бараньей кровью для анаэробных бактерий. Идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI-TOF на масс-спектрометре Microflex (Bruker, Германия).

Для определения чувствительности микроорганизмов к препарату использовали агар Мюллера — Хинтона (Oxoid, Великобритания) без добавления или с добавлением 3% донорской эритроцитарной массы и 2% сыворотки крупного рогатого скота, в зависимости от потребности микроорганизмов в дополнительных питательных веществах.

Для тестирования чувствительности микроорганизмов к изучаемому препарату 0,5 мл взвеси каждого изолята в изотоническом растворе (мутность доводили до 0,5 по МакФарланду) наносили на поверхность плотной питательной среды и равномерно с помощью шпателя распределяли по поверхности. Затем калиброванной петлей объемом 10 мкл наносили исследуемый препарат (без разведения). Чашки Петри инкубировали в течение 24 ч при температу-

ре 37°C. Культуры гарднерелл и лактобацилл инкубировали в анаэробных пакетах с газогенерирующими пакетами (Oxoid, Великобритания) в течение 24 ч при температуре 37°C.

Учет результатов чувствительности микроорганизмов к препарату проводили визуально, измеряя диаметр зоны задержки роста. Чувствительной к данному препарату считали культуру микроорганизма с диаметром задержки роста для дрожжеподобных грибов более 18 мм, для других микроорганизмов — более 17 мм.

Статистическая обработка результатов включала определение частоты (%) чувствительных и резистентных изолятов по отношению к общему числу протестированных изолятов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты тестирования чувствительности микроорганизмов, выделенных из влагалища, представлены в таблице. Все протестированные изоляты *Candida* spp. были чувствительны к препарату. Среди протестированных изолятов *G. vaginalis* и *A. vaginae* также не выявлено ни одного резистентного. Показатели чувствительности разных видов лактобацилл существенно варьировали. Все протестированные изоляты *L. iners* и *L. crispatus* были резистентны к препарату, тогда как все изоляты *L. gasseri* чувствительны к нему. Из 23 протестированных изолятов *L. jensenii* 14 (60,9%) ингибировались препаратом, 9 (39,1%) нет. Все исследованные изоляты грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp.) и грамположительных бактерий (*S. agalactiae*, *Enterococcus* spp.) были резистентны к изучаемому препарату.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди женщин репродуктивного возраста наиболее распространенными гинекологическими инфекционными заболеваниями являются БВ и КВВ. Факторы, предрасполагающие к развитию этих заболеваний, во многом похожи. К ним относятся нарушения системного и местного иммунитета, эндокринная патология, неадекватная контрацепция, изменения нормаль-

ного микробиоценоза влагалища вследствие нерационального применения антибактериальных препаратов. Несмотря на то что оба заболевания не относятся к числу ИППП, сексуальное поведение имеет определенное значение в их трансмиссии.

Основное направление в лечении БВ — элиминация повышенного количества анаэробных микроорганизмов, что достигается применением метронидазола или клиндамицина (интравагинально или внутрь) или тинидазола (внутри) [1, 6, 7]. При КВВ используют клотримазол, миконазол, итраконазол, бупроконазол или натамицин интравагинально или флуконазол либо итраконазол (внутри) [1, 6, 7]. В связи с тем, что *C. glabrata* и некоторые другие так называемые *non-albicans* виды рода *Candida* имеют высокий уровень резистентности к системному антимикотику флуконазолу, а также в связи с ростом резистентности к флуконазолу *C. albicans* при лечении острого урогенитального кандидоза рекомендуется назначать местнодействующие лекарственные средства [1, 6, 7].

Поскольку роль смешанных вульвовагинальных инфекций в инфекционной патологии женских половых органов существенна, для достижения оптимальных терапевтических результатов представляется целесообразным использование комбинированных антимикробных препаратов. Согласно международным и отечественным рекомендациям, интравагинальные метронидазол и клотримазол относятся к препаратам первой линии при лечении БВ и КВВ соответственно. В связи с этим основное внимание в нашей работе было уделено микроорганизмам, вовлеченным в развитие указанных заболеваний. Необходимо отметить, что, несмотря на высокую антипротозойную активность метронидазола, мы не тестировали чувствительность к данному препарату *Trichomonas vaginalis* (возбудителя еще одной вагинальной инфекции — трихомониаза). Связано это с тем, что лечение трихомониаза местнодействующими формами метронидазола не рекомендовано ни международными, ни отечественными стандартами терапии [1, 6, 7].

Все протестированные нами изоляты *C. albicans* (n = 51) и *C. glabrata* (n = 7) были чувствительны к антимикотическому компоненту исследуемого препарата клотримазолу. Данные литературы относительно показателей резистентности дрожжеподобных грибов рода *Candida* к клотримазолу существенно разнятся, что может быть обусловлено как региональными различиями в стандартах терапии кандидоза, так и методологическими различиями между исследованиями. Так, в работе S. Khadka и соавт. (2017) 7,2% протестированных изолятов *C. albicans* и 14,2% изолятов *C. glabrata*, выделенных у женщин в Непале, были резистентны к клотримазолу [8]. В работе F.J. Wang и соавт. (2016) количество резистентных изолятов *C. albicans* и *C. glabrata*, выделенных у женщин в Китае, составило 3,1% и 50,5% соответственно [9]. D.S. ElFeku и соавт. (2016) в популяции женщин из Египта не выявили резистентные к клотримазолу изоляты *C. albicans* и *C. glabrata* [10].

Наши данные о высокой активности клотримазола в отношении самых распространенных при КВВ видах рода *Candida* согласуются с данными Е.И. Касихиной и соавт. (2012), также свидетельствующими о том, что подавляющее большинство штаммов *Candida* spp. в популяции российских женщин чувствительны к клотримазолу [11].

Метронидазол является эффективным препаратом для эрадикации большинства анаэробных микроорганизмов и на протяжении многих лет считается препаратом выбора, наряду с клиндамицином, для лечения БВ. Согласно результатам нашего исследования, метронидазол высокоактивен в отношении *G. vaginalis* и *A. vaginae*, которые рассматриваются как ключевые бактерии, вовлеченные в развитие БВ.

Таблица

In vitro чувствительность микроорганизмов влагалища к интравагинальному антимикробному препарату Метрогил Плюс, n (%)

Микроорганизмы (количество протестированных изолятов)	Количество чувствительных изолятов	Количество резистентных изолятов
<i>Candida albicans</i> (n = 51)	51 (100)	0
<i>Candida glabrata</i> (n = 7)	7 (100)	0
<i>Gardnerella vaginalis</i> (n = 47)	47 (100)	0
<i>Atopobium vaginae</i> (n = 8)	8 (100)	0
<i>Lactobacillus iners</i> (n = 12)	0	12 (100)
<i>Lactobacillus jensenii</i> (n = 23)	14 (60,9)	9 (39,1)
<i>Lactobacillus gasseri</i> (n = 23)	23 (100)	0
<i>Lactobacillus crispatus</i> (n = 25)	0	25 (100)
<i>Escherichia coli</i> (n = 56)	0	56 (100)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 32)	0	32 (100)
<i>Enterobacter</i> spp. (n = 29)	0	29 (100)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (n = 57)	0	57 (100)
<i>Enterococcus</i> spp. (n = 51)	0	51 (100)

Наши данные в значительной мере разнятся с данными литературы, свидетельствующими о достаточно высоких показателях *in vitro* резистентности *G. vaginalis* и в большей степени *A. vaginae* к этому антибиотику.

Так, в недавнем исследовании D.M. Knupp de Souza и соавт. (2016) в экспериментах *in vitro* показатели резистентности *G. vaginalis* к метронидазолу, тинидазолу и секнидазолу составляли 59,8%, 60,3% и 71,6% соответственно [12].

Необходимо отметить, что, несмотря на низкую *in vitro* эффективность метронидазола в отношении некоторых бактерий, ассоциированных с БВ, лечение метронидазолом пациенток с манифестным БВ имеет те же показатели эффективности, что и терапия клиндамицином, обладающим более широким спектром антимикробной активности [13]. Возможное объяснение этому заключается в том, что метронидазол изменяет микрофлору влагалища путем эрадикации чувствительных к нему бактерий, а также воздействием на невосприимчивые к нему бактерии его гидроксильных метаболитов, которые могут быть эффективны *in vivo* [14].

Особого внимания заслуживает вопрос о действии исследуемого препарата на физиологическую (лактобациллярную) микрофлору влагалища. В нашем исследовании препарат не оказывал антибактериальное действие на рост *L. iners* и *L. crispatus*. Около 40% протестированных изолятов *L. jensenii* также были резистентны к препарату. В то же время Метрогил Плюс ингибировал рост всех изолятов *L. gasseri*.

Известно, что метронидазол не действует на лактобациллы. Так, M. Petrina и соавт. (2017) при тестировании чувствительности изолятов *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners* к нитроимидазолам (метронидазолу, тинидазолу и секнидазолу) не обнаружили ни одного чувствительного к данным препаратам изолята [15]. В работе С. Neut и соавт. (2015) при тестировании чувствительности трех штаммов вагинальных лактобацилл (*L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri*) к интравагинальным антимикробным препаратам все три вида лакто-

бацилл были резистентны как к метронидазолу, так и к клотримазолу и большинству других азолов, входящих в состав изучаемого препарата в виде единственного компонента [16].

Тем не менее при использовании некоторых комбинированных препаратов, включая комбинации метронидазола с антимикотиками, наблюдали подавление роста того или другого вида лактобацилл [16]. Резистентность *L. iners* — самого распространенного наряду с *L. crispatus* вида лактобацилл — к исследуемому препарату представляется нам важным результатом. Этот вид известен своими высокими адаптивными характеристиками, благодаря которым, как полагают, он первым заселяет влагалище после излечения от инфекции и создает условия для роста других видов лактобацилл [17].

Ингибирование роста всех изолятов *L. gasseri* и некоторых изолятов *L. jensenii* препаратом метронидазола/клотримазола, показанное в нашей работе, возможно, происходило за счет клотримазола, который оказывает умеренное антибактериальное действие. В то же время ни один из протестированных нами изолятов грамотрицательных (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp.) и грамположительных бактерий (*S. agalactiae*, *Enterococcus* spp.) не был чувствителен к данному препарату.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе показаны высокая *in vitro* активность интравагинального антимикробного препарата Метрогил Плюс в отношении ключевых микроорганизмов, вызывающих бактериальный вагиноз (БВ) (*G. vaginalis* и *A. vaginae*) и кандидозный вульвовагинит (КВВ) (*C. albicans* и *C. glabrata*), и отсутствие влияния на основные виды лактобацилл — *L. iners* и *L. crispatus*. В совокупности с хорошими фармакокинетическими свойствами, такими как высокая биодоступность и низкая системная абсорбция, это позволяет рассматривать препарат как предпочтительное средство для лечения двух самых распространенных инфекционных заболеваний влагалища — БВ и КВВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int. J. STD AIDS*. 2018; 29(13): 1258–72. DOI: 10.1177/0956462418785451
- Hardy L., Jaspers V., Abdellati S., De Baetselier I., Mwambarangwe L., Musengamana V. et al. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex. Transm. Infect.* 2016; 92(7): 487–91. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052475
- Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo J., Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit. Rev. Microbiol.* 2016; 42(6): 905–27. DOI: 10.3109/1040841X.2015.1091805
- Румянцева Т.А., Суряков В.А., Хайруллина Г.А., Чернышова Л.А., Гуцин А.Е. Вагинальные выделения у пациенток гинекологического профиля: этиология и подходы к диагностике. *Акушерство и гинекология*. 2015; 8: 96–101. [Rumyantseva T.A., Sursyakov V.A., Khairullina G.A., Chernyshova L.A., Gushchin A.E. Vaginal'nye vydeleniya u patsientok ginekologicheskogo profilya: etiologiya i podkhody k diagnostike. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 8: 96–101. (in Russian)]
- Kalhapure R.S., Sonawane S.J., Sikwal D.R., Jadhav M., Rambharose S., Mocktar C. et al. Solid lipid nanoparticles of clotrimazole silver complex: an efficient nano antibacterial against *Staphylococcus aureus* and MRSA. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2015; 136: 651–8. DOI: 10.1016/j.colsurf.2015.10.003
- Федеральные клинические рекомендации. *Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем*. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. *Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavaemye polovym putem*. М.: Delovoi ekspress; 2016. 768 s. (in Russian)]
- Workowski K.A., Bolan G.A.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm. Rep.* 2015; 64(RR-03): 1–137.
- Khadka S., Sherchand J.B., Pokhrel B.M., Parajuli K., Mishra S.K., Sharma S. et al. Isolation, speciation and antifungal susceptibility testing of *Candida* isolates from various clinical specimens at a tertiary care hospital, Nepal. *BMC Res. Notes*. 2017; 10(1): 218. DOI: 10.1186/s13104-017-2547-3

- Wang F.J., Zhang D., Liu Z.H., Wu W.X., Bai H.H., Dong H.Y. Species distribution and *in vitro* antifungal susceptibility of vulvovaginal *Candida* isolates in China. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2016; 129(10): 1161–5. DOI: 10.4103/0366-6999.181964
- ElFeky D.S., Gohar N.M., El-Seidi E.A., Ezzat M.M., AboElew S.H. Species identification and antifungal susceptibility pattern of *Candida* isolates in cases of vulvovaginal candidiasis. *Alex. Med. J.* 2016; 52(3): 269–77. DOI: 10.1016/j.ajme.2015.10.001
- Касихина Е.И., Заславская М.И., Мухина И.В. Сравнительный анализ фунгицидного действия интравагинальных антимикотиков на грибы рода *Candida in vitro*. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11(2): 11–16. [Kasikhina E.I., Zaslavskaya M.I., Mukhina I.V. Sravnitel'nyi analiz fungitsidnogo deystviya intravaginal'nykh antimikotikov na griby roda *Candida in vitro*. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11(2): 11–16. (in Russian)]
- Knupp de Souza D.M., Diniz C.G., Filho D.S., Andrade de Oliveira L.M., Coelho D.M., Talha L.S. et al. Antimicrobial susceptibility and vaginolysin in *Gardnerella vaginalis* from healthy and bacterial vaginosis diagnosed women. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2016; 10(9): 913–19. DOI: 10.3855/jidc.7161
- Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunsoola F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 3: CD006055. DOI: 10.1002/14651858.CD006055.pub2
- Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K., Morton A.N., Rudland E., Garland S.M. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J. Infect. Dis.* 2012; 194(6): 828–36. DOI: 10.1086/506621
- Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe*. 2017; 47: 115–19. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.05.005
- Neut C., Verrière F., Nelis H.J., Coenye T. Topical treatment of infectious vaginitis: effects of antibiotic, antifungal and antiseptic drugs on the growth of normal vaginal *Lactobacillus* strains. *Open J. Obstet. Gynecol.* 2015; 5(3): 173–80. DOI: 10.4236/ojog.2015.53024
- Petrova M.I., Reid G., Vanechoutte M., Lebeer S. *Lactobacillus iners*: friend or foe? *Trends Microbiol.* 2017; 25(3): 182–91. DOI: 10.1016/j.tim.2016.11.007

АДФ	— аденозиндифосфорная кислота	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота	мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
ВМК	— внутриматочная контрацепция	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	СД	— сахарный диабет
ВПЧ	— вирус папилломы человека	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ФНО	— фактор некроза опухоли
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦНС	— центральная нервная система
ИЛ	— интерлейкин	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ИМТ	— индекс массы тела	Ig	— иммуноглобулин
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем		
ИФН	— интерферон		
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы		
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма		



В Курске состоялась XIV межрегиональная конференция РОАГ «Женское здоровье»

31 мая 2019 г. в Курске состоялась XIV межрегиональная конференция РОАГ «Женское здоровье» (далее — конференция) для врачей акушеров-гинекологов.

Организаторы — Комитет здравоохранения Курской области, Российское общество акушеров-гинекологов, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Технический организатор — ООО «РУСМЕДИКАЛ ИВЕНТ» при информационной поддержке научно-практического медицинского рецензируемого журнала «Доктор.Ру» Гинекология.

Научная программа была сформирована с учетом актуальных проблем региона. Обсуждались вопросы мультидисциплинарного взаимодействия по снижению материнской и перинатальной смертности, мертворождаемости, а также резервы их снижения, влияние медико-социальных факторов на показатели рождаемости в России. Участники конференции говорили о роли маршрутизации беременных в профилактике осложнений; о ведении женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и прогнозировании их на основе исследования случаев потерь плода у женщин Курской области.

Гестационный сахарный диабет, хронический пиелонефрит, эпилепсия, тромботические микроангиопатии представляют опасность для матери и плода, междисциплинарный подход к ведению беременных позволит снизить эти риски. Комплексное обследование женщин высокого риска на предмет развития плацентозависимых состояний (преэклампсии, задержки роста плода, преждевременных родов) поможет выбрать дальнейшую тактику ведения у них беременности.

На конференции рассматривали и проблемы перинатологии — ante- и интранатальную гипоксию плода, возможности ультразвуковой диагностики состояния плода при СД у матери и роль современных технологий и инновационных методов оперативного родоразрешения в снижении распространенности травматизма плода и послеоперационных осложнений у матери.

Участники конференции обсуждали вопросы своевременной диагностики и лечения при инфицировании вирусом герпеса, онкогенными типами ВПЧ, скрининговые программы по профилактике рака шейки матки, методы коррекции ВПЧ-ассоциированных заболеваний у беременных; методы диагностики патогенных и условно-патогенных микроорганизмов,

выбор терапии в зависимости от идентификации бактериальных уrogenитальных инфекций, противорецидивной терапии.

На конференции обозначена актуальность проблемы снижения распространенности онкологических заболеваний в нашей стране, о чем свидетельствует разработка проекта «Национальная онкологическая программа до 2030 года», освещены принципы мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток с онкологическими заболеваниями, профилактики рака шейки матки путем ранней диагностики фоновых и предраковых заболеваний, а также патогенетические механизмы наружного генитального эндометриоза, аномальных маточных кровотечений.

В рамках работы школы «Ошибки в акушерско-гинекологической практике» развенчаны мифы по онкофобии и рискам тромбозов при приеме гормональных контрацептивов, рассматривались особенности диагностики антифосфолипидного синдрома, подходы к назначению НМГ-профилактики в акушерстве, скрининг и базовая коррекция расстройств сна.

Председатели организационного комитета: Лазаренко Виктор Анатольевич, Анцупов Владимир Николаевич, Крестинина Валентина Ивановна, Иванова Оксана Юрьевна, Пекарев Олег Григорьевич.

В работе конференции приняли участие 393 специалиста, из которых 311 участвовали очно, 82 подключились к онлайн-трансляции. Среди них — практикующие врачи акушеры-гинекологи, эндокринологи, заведующие профильными отделениями медицинских учреждений, учащиеся медицинских вузов. На протяжении работы конференции осуществлялась онлайн-трансляция.

В рамках мероприятия состоялась выставка продукции фармацевтических компаний. Генеральным партнером выступила компания «Эбботт Лэбораториз», главным партнером — компания «Байер». ■

*Организационный комитет конференций РОАГ «Женское здоровье»
+7 (965) 427-05-50
www.gynecology.school*