

ГИНЕКОЛОГИЯ

DOCTOR.RU GYNECOLOGY

Авторы номера

Сухих Г.Т.
Серов В.Н.
Адамян Л.В.
Ашрафян Л.А.
Киселев В.И.
Баранов И.И.
Ходжаева З.С.
Федорова Т.А.
Шмаков Р.Г.
Байрамова Г.Р.
Чернуха Г.Е.
Тетруашвили Н.К.
Трофимов Д.Ю.
Пырегов А.В.
Гус А.И.
Клименченко Н.И.
Пекарев О.Г.
Смольникова В.Ю.
Припутневич Т.В.
Чупрынин В.Д.
и другие

Геннадий Тихонович Сухих

Интервью с академиком РАН, директором
Национального медицинского исследовательского
центра акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова
читайте на с. 4–5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 11 (166), 2019



Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Гинекология № 11 (166), 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

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2018 — 0,510

Редактор выпуска
Баранов И.И., д. м. н., профессор

Научные редакторы
Башмакова Н.В., д. м. н., профессор
Бибнева Т.Н., к. м. н.
Гурьева В.М., д. м. н.
Кузнецова И.В., д. м. н., профессор
Логутова Л.С., д. м. н., профессор
Попов А.А., д. м. н., профессор
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор
Тапильская Н.И., д. м. н., профессор
Цхай В.Б., д. м. н., профессор

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 предоставлено Национальным медицинским исследовательским центром акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова

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

Издание зарегистрировано в августе 2002 г., перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

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

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

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

Отпечатано в ООО «Юнион Принт». Периодичность: 11 номеров в год. Тираж Print-версии: 5 000 экз. Digital-распространение: ~ 5 000 адр.

На journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU доступны полные тексты статей. Каждой статье присвоен DOI

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ
№ 11 (166), 2019

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕРЕ

- 4–5 Академик РАН Сухих Г.Т.: «Охрана репродуктивного здоровья — задача стратегического масштаба»

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- 6–10 75 лет Национальному медицинскому исследовательскому центру акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
Сухих Г.Т., Серов В.Н., Баранов И.И., Нестерова Л.А.

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

- 11–13 Экстренный серкляж: показания, противопоказания, возможности медикаментозного лечения
Тетраушвили Н.К., Агаджанова А.А., Милушева А.К.
- 14–21 Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами
Муминова К.Т., Ходжаева З.С., Шамаков Р.Г.
- 22–28 Клинико-эластографическая оценка вариантов подготовки незрелой шейки матки к родам
Пекарев О.Г., Брега Е.С., Луньков С.С., Гус А.И.
- 29–34 Органосохраняющие операции при аномальной инвазии плаценты (5-летний опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова)
Шамаков Р.Г., Пирогова М.М., Васильченко О.Н., Чупрынин В.Д., Пырегов А.В., Ходжаева З.С., Клименченко Н.И., Федорова Т.А., Ежова Л.С., Быченко В.Г., Бойкова Ю.В.
- 35–43 Медицина плода: обзор литературы и опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
Костюков К.В., Гладкова К.А., Сакало В.А., Шамаков Р.Г., Тетраушвили Н.К., Гус А.И.

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 44–49 Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста
Адамян Л.В., Дементьева В.О., Смольникова В.Ю., Асатурова А.В.
- 50–54 Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации
Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Серова О.Ф., Узденова З.Х., Герфанова Е.В.
- 55–60 Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты мио-инозитола
Чернуха Г.Е., Удовиченко М.А., Найдукова А.А.
- 61–67 Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток
Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С., Трофимов Д.Ю., Припутневич Т.В., Амирханян А.С., Старинская А.М.
- 68–73 Менопаузальная гормональная терапия и венозные тромбозмболические осложнения: какова взаимосвязь?
Кузнецов М.Р., Папышева О.В.

INTERVIEW

- 4–5 **G.T. Sukhikh, Academician, Member of the Russian Academy of Sciences: "Reproductive health is a strategic challenge"**

HISTORY OF MEDICINE

- 6–10 **75-th Anniversary of V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine**
 G.T. Sukhikh, V.N. Serov, I.I. Baranov, L.A. Nesterova

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 11–13 **Urgent Cerclage: Indications, Contraindications, Drug Therapy**
 N.K. Tetrushvili, A.A. Agadzhanova, A.K. Milusheva
- 14–21 **Specifics of Pregnancy in Patients with Hypertensive Disorders**
 K.T. Muminova, Z.S. Khodzhaeva, R.G. Shmakov
- 22–28 **Clinical and Elastographic Assessment of Immature Vesical Cervix Preparations for Delivery**
 O.G. Pekarev, E.S. Brega, S.S. Lunkov, A.I. Gus
- 29–34 **Conservative Surgery in Abnormal Placenta Invasion (5-year Experience of V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine)**
 R.G. Shmakov, M.M. Pirogova, O.N. Vasilchenko, V.D. Chuprynin, A.V. Piregov, Z.S. Khodzhaeva, N.I. Klimentchenko, T.A. Fedorova, L.S. Ezhova, V.G. Bychenko, Yu.V. Boykova
- 35–43 **Fetal Medicine: Literature Review and the Experience of V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine**
 K.V. Kostyukov, K.A. Gladkova, V.A. Sakalo, R.G. Shmakov, N.K. Tetrushvili, A.I. Gus

GYNECOLOGY

- 44–49 **New Surgical Ways to Recover Lost Ovarian Functions in Premature Ovarian Insufficiency in Women of Reproductive Age**
 L.V. Adamyan, V.O. Dementieva, V.Yu. Smolnikova, A.V. Asaturova
- 50–54 **Cervical Cancer: Issues with Prevention and Screening in the Russian Federation**
 L.A. Ashrafyan, V.I. Kiselev, I.N. Kuznetsov, O.F. Serova, Z.Kh. Uzdenova, E.V. Gerfanova
- 55–60 **Mechanisms of Insulin Resistance Formation in Polycystic Ovarian Disease and Therapeutic Effects from Myo Inositol**
 G.E. Chernukha, M.A. Udovichenko, A.A. Naydukova
- 61–67 **Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management**
 G.R. Bairamova, I.I. Baranov, L.S. Ezhova, D.Yu. Trofimov, T.V. Pripitnevich, A.S. Amirkhanyan, A.M. Starinskaya
- 68–73 **Menopausal Hormonotherapy and Venous Thromboembolic Events: Is There Any Correlation?**
 M.R. Kuznetsov, O.V. Papyshva

Academic and Practical
 Peer-Reviewed Medical Journal
 Doctor.Ru Gynecology
 No. 11 (166), 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
 2-year impact factor (2018): 0.510

Issue Editor

I.I. Baranov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

N.V. Bashmakova, Professor, Doctor of Medical Sciences
 T.N. Bebneva, Candidate of Medical Sciences
 V.M. Gurieva, Doctor of Medical Sciences
 I.V. Kuznetsova, Professor, Doctor of Medical Sciences
 L.S. Logutova, Professor, Doctor of Medical Sciences
 A.A. Popov, Professor, Doctor of Medical Sciences
 L.V. Suturaeva, Professor, Doctor of Medical Sciences
 N.I. Tapilskaya, Professor, Doctor of Medical Sciences
 V.B. Tschai, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.G. Antoniadu

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 V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine

Journal Central Office:

23 Novaya Basmanay 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 involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

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

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

The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

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

Printed by: Union Print LLC

Frequency: 11 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 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
Сутурин Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва
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
Подчеряева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва

MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

MANAGING EDITORIAL BOARD

Chairman: V.N. Krasnov

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

ADVISORY EDITORIAL BOARD

Allergology and Dermatology

T.E. Borovik, N.I. Il'ina, N.G. 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. Nepochipai, M.F. Osipenko, Yu.G. Starikov,

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

Gynecology and Endocrinology

E.N. Andreeva, M.B. Antsiferov, I.I. Dedov, N.A. Petunina, V.N. Pripilepskaya, V.E. Radzinsky, G.M. Saveliyeva, V.N. Serov, L.V. Suturina, I.F. Fatkullin, G.Ye. Chernukha, 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. Odinak, A.S. Tiganov, L.G. Turbina, V.K. Shamrey, N.N. Yakhno

Pediatrics

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

Охрана репродуктивного здоровья — задача стратегического масштаба



Сухих Геннадий Тихонович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), первый Вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, член президиума Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, Бюро секции клинической медицины отделения медицинских наук РАН, председатель Экспертного совета по акушерству и гинекологии РАН, главный редактор журнала «Акушерство и гинекология».

Автор более 1200 научных работ, в том числе 22 монографий, 15 авторских свидетельств на изобретения. Заслуженный деятель науки РФ. Награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени, орденом Александра Невского, медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» Минздрава России, премией РАМН имени В.Ф. Снегирева в области акушерства и гинекологии.

— **Уважаемый Геннадий Тихонович, неблагоприятная демографическая ситуация в России активно обсуждается на всех уровнях. Расскажите, пожалуйста, какие меры предпринимаются в этой области.**

— Эта тема глубоко волнует меня, как и все медицинское сообщество. Однако усилий врачей и ученых недостаточно. Необходимы изменения в социальной и экономической политике, в здравоохранении, формирование здорового образа жизни. Стране нужны мощная государственная медицинская база и четко выстроенная многоуровневая система оказания помощи женщинам и мужчинам репродуктивного возраста, детям и подросткам.

Уже предпринят ряд мер в государственном масштабе по стимулированию рождаемости. Программы с использованием самых современных и дорогостоящих высоких технологий для многих семей финансируются государством. И, конечно, наш Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии активно участвует в каждом из обозначенных направлений.

— **Одна из приоритетных задач на пути повышения рождаемости — профилактика и лечение бесплодия. Как можно помочь супружеским парам с репродуктивными проблемами?**

— Охрана репродуктивного здоровья — задача стратегического масштаба. Чтобы улучшить репродуктивное здоровье женщины, необходимы прежде всего предупреждение и лечение приводящих к бесплодию инфекций и снижение числа аборт. Важнейшее значение имеет формирование здорового образа жизни.

Конечно, семьям, в которых бесплодие обусловлено генетическими факторами, нужна медицинская помощь. Наш Центр — головное учреждение в стране, обладающее для этого всем необходимым. По данным статистики, в России в каждой восьмой семье нет детей по причине бесплодия. Благодаря вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) такие семьи обретают возможность иметь собственного ребенка. У пациенток старшего репродуктивного возраста могут возникать серьезные трудности в лечении бесплодия, у них увеличивается риск рождения ребенка с той или иной

патологией. Бесплодие в значительной степени может быть обусловлено и так называемым мужским фактором.

Чтобы применение ВРТ было максимально эффективным, проводится предимплантационный генетический скрининг, позволяющий врачу понять, какой биологический потенциал несет в себе будущий организм. Он должен стать рутинным методом, как и многие другие научные достижения, которые дают возможность прогнозировать качество получаемых ооцитов и эмбрионов, выбрать индивидуальный подход к ведению пациенток, персонализировать тактику эмбриологического этапа в программах, снизить риск появления на свет детей с генетической или соматической патологией.

— **То, о чем не мечталось 10–15 лет назад в онкогинекологии, сегодня стало реальностью. Многим женщинам радость материнства стала доступна благодаря высоким технологиям и совместным усилиям онкологов, акушеров-гинекологов, маммологов, репродуктологов. Какими достижениями может гордиться отечественная**

наука, в частности **Институт онкогинекологии и маммологии, входящий в состав Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова?**

— До недавнего времени считали, что при обнаружении злокачественной опухоли у беременной пациентки необходимо прерывание беременности, так как процесс гестации ухудшает прогноз онкологического заболевания. Однако в последние годы, в том числе и отечественными специалистами, разработаны программы лечения, позволяющие благополучно выносить беременность, сохранить жизнь и здоровье матери и плода. Центр акушерства, гинекологии и перинатологии является одним из немногих медицинских учреждений, в компетенции которого — оказание мультидисциплинарной помощи женщине с онкопатологией как на этапе планирования беременности, в том числе отсроченного, так и во время беременности. Мы располагаем всеми необходимыми ресурсами (врачебными и технологическими), чтобы сделать все возможное для сохранения жизни и матери, и будущего ребенка.

В Институте онкогинекологии и маммологии, который возглавляет академик РАН Лев Андреевич Ашрафян, выполняются органосохраняющие операции, преимущественно лапароскопическим доступом, дающие возможность сохранить репродуктивную функцию у молодых пациенток при начальных формах рака шейки и тела матки, яичников. Благодаря малоинвазивным вмешательствам удается достичь быстрой реабилитации. Специалистами Института накоплен уникальный опыт в области лечения пограничных и злокачественных опухолей у беременных, планирования беременности и коррекции осложнений гормонотерапии у пациенток с раком молочной железы. С помощью маммологов, пластических хирургов и врачей из других отделений Центра (акушеров, гинекологов, эндокринологов, сексологов, психологов, реабилитологов) женщины успешно преодолевают заболевание и сохраняют высокое качество жизни.

За 15-летний период в нашем Центре проведены почти 600 беременностей у женщин с различными онкологическими заболеваниями совместно с Национальным медицинским исследовательским центром онкологии им. Н.Н. Блохина, Национальным медицинским исследовательским центром гематологии Минздрава России и другими учреж-

дениями. В числе нозологий были лимфомы, хронические и острые лейкозы, рак молочной железы, рак шейки матки, опухоли яичников, рак щитовидной железы и другие. Опыт Центра по ведению беременности у женщин с онкологическими заболеваниями сопоставим с таковым в ведущих мировых клиниках.

— В Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года говорится о развитии высоких технологий в медицине. В каких направлениях работают российские ученые и медики сегодня?

— Совершенствуются современные коммуникационные технологии и применение робототехники, нейросети и искусственный интеллект находят применение практически во всех сферах жизни человека, в том числе и в медицине. Становятся привычными не только телеконсультации, но и проведение операции, когда хирург находится за тысячи километров от пациента.

Мощный импульс к развитию медицинской науки получила благодаря расшировке генома и внедрению омиксных технологий. Изучая строение живой материи, понимаешь, насколько сложно и гармонично она устроена. Ученые синтезируют новые молекулы, на основе которых создаются современные лекарства. В такие моменты осознаешь, что мир и поиск в нем безграничны. Необходимо сохранение баланса в изучении живой материи на молекулярном и клеточном уровне, чтобы понять принципы работы сложных систем организма, их взаимодействия, возможности управления этими процессами.

Удивительно, но развитие эмбриона человека, процессы образования опухолей и старения имеют общую молекулярно-биологическую платформу. Понимание их фундаментальных основ помогает взглянуть на давно известные процессы по-новому, сделать попытку перенести опыт из одной области знаний в другую. Открытия в молекулярной биологии позволяют создавать прорывные медицинские технологии, возможно, в самом ближайшем будущем.

Развитие медицины зачастую ассоциируется с применением стволовых и прогениторных клеток. За последние 25 лет как российскими, так и зарубежными специалистами приобретен большой опыт, пришло понимание многих процессов, основных принципов и показаний к применению. Но сегодня клеточные технологии — это не только трансплантология, это еще и регенера-

тивная медицина, которая дает возможность организму активировать эндогенный биопотенциал стволовых и прогениторных клеток. У врача и пациента, которые вместе проходят непростой путь, должно быть понимание того, что результат может варьировать от абсолютной победы до крайней степени неудовлетворенности. Эта область требует длительной, тонкой, обдуманной, высокопрофессиональной работы. Хочу отметить, что в нашей стране уже сложился ряд коллективов, которые интенсивно и достаточно успешно занимаются данной проблемой. Уверен, что будущее медицины, в том числе репродуктивной медицины, неразрывно связано с развитием клеточных технологий.

— Расскажите, пожалуйста, о миссии и наиболее значимых достижениях коллектива возглавляемого Вами Центра за последние 12 лет.

— Сегодня наш Центр — крупнейшее не только в нашей стране, но и в мире, действительно уникальное учреждение, являющееся базой для реализации национальных проектов по сохранению здоровья женщины, матери и ребенка. В составе Центра успешно работают Институт акушерства, Институт репродуктивной медицины, Институт неонатологии, Институт онкогинекологии и маммологии, Институт репродуктивной генетики, симуляционный и тренинговый центр, научно-образовательный центр ВРТ, телемедицинский центр, 52 клинических отделения и 22 научных и клинических лаборатории.

Центр формирует национальную стратегию развития и научных основ службы охраны репродуктивного здоровья, осуществляет разработку и внедрение современных технологий повышения качества медицинской помощи, реализует программы сохранения и восстановления репродуктивного здоровья населения России, роста репродуктивного потенциала, снижения показателей материнской и младенческой заболеваемости и смертности в РФ.

— Что бы Вы хотели пожелать коллегам-врачам?

— Залог успеха в любой профессии, особенно в нашей, базируется на трех китах: способности принимать решения и нести за них ответственность, организованности и дисциплине, непрерывном образовании.

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

75 лет Национальному медицинскому исследовательскому центру акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, И.И. Баранов, Л.А. Нестерова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

В статье представлена история создания, становления и развития Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии, которому в 2019 г. исполнилось 75 лет. Приведенные сведения свидетельствуют об уникальности этого федерального учреждения, в котором работают высококвалифицированные ученые и клиницисты с мировым именем, органично сочетаются научная, лечебная, организационная и образовательная деятельность, направленная на сохранение репродуктивного здоровья нации. Рассмотрены новые перспективные направления деятельности Центра.

75-th Anniversary of V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine

G.T. Sukhikh, V.N. Serov, I.I. Baranov, L.A. Nesterova

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997

The article describes the history of foundation, evolution and development of the National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine, which celebrates its 75-th anniversary in 2019. The information presented in the article demonstrates the uniqueness of this federal institution, which employs highly qualified scientists and globally renowned clinicians, smoothly combines scientific, therapeutic, organisational and educational activities, the objective of which is to protect reproductive health of the nation. The new perspective areas of Centre's activities are discussed as well.

Семьдесят пять лет назад в соответствии с распоряжением Совета народных комиссаров СССР по Приказу Народного комиссариата здравоохранения СССР № 13 от 16 января 1944 г. на базе кафедры Московского медицинского института был создан Союзный клинический научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии.

В различные годы Институт возглавляли академик АМН СССР М.С. Малиновский (1944–1948), одновременно бывший вице-президентом АМН СССР, доцент Л.Г. Степанов (1948–1962), профессор О.В. Макеева (1962–1966), профессор И.П. Иванов (1966–1967), академик АМН СССР Л.С. Персианинов (1967–1978). Директорами вновь созданного Центра по охране здоровья матери и ребенка были профессора Н.М. Побединский (1979–1982) и В.И. Ельцов-Стрелков (1982–1985). Более 20 лет (1985–2006) Центр возглавлял академик РАМН В.И. Кулаков, имя которого присвоено учреждению. С 2007 г. Центром руководит академик РАН Г.Т. Сухих.

В 1944–1948 гг. в Центре началась научная разработка физиологического направления в акушерстве и гинекологии,

основоположником которого стал М.С. Малиновский. Наряду с Ученым советом, специализированными клиническими подразделениями и основными лабораторными службами были организованы биологический, биохимический, патолого-анатомический, патофизиологический отделы, отдел коллоидной химии, лаборатория физиологии родового акта, лаборатория гипофиза и др. За разработку теории механизмов возникновения и развития асфиксии плода и новорожденного в 1952 г. академику АМН СССР А.П. Николаеву присуждена Государственная премия СССР.

Особого внимания заслуживает разработка способов профилактики, а также консервативных и хирургических методов лечения послеродовых и послеабортных воспалительных заболеваний, в частности сепсиса (А.В. Бартельс). Изучались различные аспекты онкогинекологии, в том числе рака шейки матки, новообразований яичников, лучевой терапии злокачественных новообразований (И.С. Краевская, К.В. Чачава).

В 1940–50-е годы возникло новое направление — гинекологическая эндокринология (Е.И. Кватер, С.К. Лесной).

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4224-0437. E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Нестерова Людмила Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 9485-7532. E-mail: l_nesterova@oparina4.ru

Серов Владимир Николаевич — академик РАН, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 77295. E-mail: v_serov@oparina4.ru

Сухих Геннадий Тихонович — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 9374-5710. E-mail: g_sukhikh@oparina4.ru

Появились первые работы по гистофизиологии и патологии фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, эндометрия и яичников (Е.Н. Петрова, Б.И. Железнов), составившие основу научных разработок патоморфологической лаборатории института на многие годы (Н.И. Кондриков).

Изучено состояние матери и плода, предложена тактика ведения беременности и родов при врожденных и приобретенных пороках сердца, СД, анемии, болезни Верльгофа, тиреотоксикозе, нарушениях функции коры надпочечников, заболеваниях почек, легких, при миастении, системной склеродермии и других болезнях (М.М. Шехтман, Т.П. Бархатова). Проведены крупные исследования эндокринологического профиля, посвященные в том числе патофизиологии и лечению климактерического синдрома (Е.М. Вихляева), послеродовым нейроэндокринным заболеваниям (В.Н. Серов). Впервые в нашей стране детально изучены различные аспекты предменструального синдрома (М.Н. Кузнецова), с новых позиций рассмотрены механизмы развития посткастрационного синдрома, предложены эффективные методы его лечения (И.А. Мануилова).

Нарушения менструальной и репродуктивной функции, методы профилактики и лечения в гинекологической эндокринологии успешно продолжали изучать М.Л. Крымская, В.П. Сметник. Решение наиболее актуальных проблем гинекологической эндокринологии поставило Институт в один ряд с крупнейшими мировыми научными центрами.

В это же время начала развиваться гинекология детского и юношеского возраста (Л.Д. Заяц, Е.А. Богданова). Впервые в нашей стране разработаны система организации гинекологической помощи девочкам, принципы их обследования (Е.В. Уварова).

В конце 1950-х годов в Институте заложены научные основы организации акушерско-гинекологической помощи и методологии изучения акушерской и гинекологической патологии (М.Ф. Леви, Н.Е. Гранат). В последующие годы были рассмотрены медико-социальные аспекты материнской (З.З. Токова) и перинатальной (О.Г. Фролова) смертности. Эти работы совместно с Минздравом РФ позволили сформировать стратегию и тактику развития акушерско-гинекологической службы. Выполняя функции головного учреждения по специальности, Институт возглавил разработку государственных и профильных отраслевых научных программ (Т.В. Лопатина, Н.П. Кирбасова).

В 1960-е годы появились первые исследования по применению ультразвукового метода и пельвиоскопии для диагностики опухолей и других гинекологических заболеваний (Н.Д. Селезнева), разработаны способ хирургического лечения высоко расположенных мочеполовых свищей (Л.К. Савицкая), оригинальный метод создания неовлагалища при пороках его развития (А.Г. Курбанова). Предложены способы лечения угрожающего выкидыша при гипофункции яичников, при повышенной продукции андрогенов, новый метод хирургического лечения истмико-цервикальной недостаточности (А.И. Любимова).

Всесторонне изучались возможности управления родовым процессом. Кесарево сечение в то время производилось относительно редко, не более 2,5–3% всех родов. Особое внимание было уделено исследованию течения родов при анатомически и функционально узком тазе. В работах Р.И. Калгановой и А.В. Бартельса подробно описаны механизмы родов и соответствующие проявления клинического несоответствия таза матери и головки плода в процессе родов. Сформулированы показания к использованию

вакуум-экстрактора и акушерских щипцов. Проводилось глубокое изучение сократительной деятельности матки, предложены методы ее регуляции (В.Г. Филимонов). Выявлены возможности уменьшения риска кесарева сечения.

Совершенствовались методика операции кесарева сечения и анестезиологического пособия, шовный материал, методы снижения послеоперационных осложнений (Е.А. Чернуха, Л.М. Комиссарова). Для исследования этиологии и патогенеза гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений и перитонита после кесарева сечения, их профилактики и лечения многое сделано Б.Л. Гуртовым, благодаря его работам существенно уменьшилась распространенность гнойно-воспалительных заболеваний после самопроизвольных и осложненных родов.

С 1970-х годов начали создаваться методы пренатальной диагностики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний (И.С. Розовский, В.А. Бахарев). В конце 70-х годов предложен метод биопсии хориона в ранние сроки беременности. Изучены механизмы возникновения асфиксии плода и новорожденного, роли кислотно-основного состояния и газов крови в ее патогенезе (Л.С. Персианинов, И.В. Ильин), а также функциональные и компенсаторные реакции у детей, перенесших асфиксию и родовую травму (И.П. Елизарова).

Изучено влияние физиологических и патологических родов на состояние доношенного и недоношенного младенца. С новых позиций рассмотрены диагностика и ведение резус-конфликтной беременности, созданы новые методы профилактики и лечения гемолитической болезни плода, в том числе подсадка кожного лоскута мужа резус-сенситивизированной беременной женщине. В эти же годы осуществлено крупное клинико-физиологическое исследование сердечной деятельности и гемодинамики у здоровых женщин во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Были получены нормативные данные для использования в функциональной диагностике (Л.С. Персианинов, В.Н. Демидов).

За важный вклад в решение проблем охраны материнства и детства в стране академиком АМН СССР М.С. Малиновскому и Л.С. Персианинову было присвоено звание Героя Социалистического Труда.

Впервые предложено использование физических факторов при лечении гинекологических заболеваний у детей и подростков, разработаны методики лечебного воздействия при невынашивании беременности и у гинекологических больных (В.М. Стругацкий). Работы Н.Н. Расстригина по реанимации и интенсивной терапии новорожденных удостоены Государственной премии СССР.

В организованном впервые в стране в 1980 г. специализированном отделении по изучению бесплодия (в последующем — отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции) были определены ведущие факторы бесплодия, нарушения овуляции, обусловленные гиперпролактинемией и гиперандрогенией, а также иммунными факторами (Т.Я. Пшеничникова, Т.В. Овсянникова, Г.Т. Сухих). В 1986 г. в Центре родился первый ребенок на территории СССР, зачатый в результате использования ВРТ. Все время совершенствовались программы ЭКО, была научно обоснована необходимость коррекции имеющихся гормональных нарушений, лечения сопутствующей хронической инфекции (Б.В. Леонов, Е.А. Калинина).

Сотрудники Центра внесли весомый вклад в решение проблем невынашивания беременности: изучена эпидемиология невынашивания, определена патогенетическая роль гормональных нарушений, хронических вирусных инфекций,

аутоиммунных процессов (антифосфолипидного синдрома) и медико-генетических факторов (В.М. Сидельникова). Одним из главных научных направлений неонатальных отделений стало исследование механизмов перинатальных повреждений нервной системы новорожденных — перинатальная неврология (Ю.И. Барашнев). Разработаны методы диагностики, профилактики и лечения критических состояний новорожденных, в том числе детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Предложены стандарты наблюдения и лечения больных с внутриутробной пневмонией, ишемической нефропатией и внутрижелудочковыми кровоизлияниями (А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина), что во многом определило развитие неонатальной помощи в стране. Совершенствование интенсивной терапии новорожденных, возможности динамического наблюдения под современным лабораторным и инструментальным контролем позволили создавать современные протоколы неонатологической помощи (Д.Н. Дегтярев, В.В. Зубков).

Традиционное направление научно-практической работы ученых Центра — изучение экстрагенитальной патологии при беременности. Влияние диабета и сердечно-сосудистых заболеваний на исход беременности и состояние плода в 1960–70-е годы изучали Е.П. Романова, М.М. Шехтман, что позволило расширить и систематизировать знания по экстрагенитальной патологии у беременных. В настоящее время терапевты, эндокринологи, нефрологи, специалисты по функциональной диагностике ведут научную и практическую работу, исследуя сердечно-сосудистую патологию, диабет и другие эндокринные заболевания, болезни крови, нервной системы и другие экстрагенитальные заболевания. В Центр направляют беременных с тяжелыми и редкими заболеваниями со всей страны.

В научно-поликлиническом отделении осуществлены важные для повседневной клинической практики исследования в области патологии шейки матки, влагалища и вульвы (В.Н. Прилепская).

В Центре всегда на высоком уровне находилась хирургическая помощь. Выдающийся хирург В.С. Фриновский часто оперировал гинекологических и онкогинекологических больных, его клинические разборы всегда привлекали внимание аспирантов, ординаторов и молодых врачей. Его ученики и последователи (Н.Д. Селезнева, Л.К. Савицкая и др.) успешно продолжали развивать хирургические методики. С 90-х годов научные исследования были направлены на разработку и внедрение в практику эндоскопических методов (В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, Н.И. Волков). В Центре разработаны методические основы внедрения эндоскопической хирургии в гинекологии и акушерстве нашей страны. Этому также способствовали ежегодные конгрессы с приглашением ведущих хирургов-гинекологов Европы и Америки.

Серьезным этапом в научной и практической деятельности Центра стало создание в 1992 г. первого в акушерской службе России отделения гравитационной хирургии крови. Обосновано применение эфферентных методов при рекламписии, хроническом синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, для профилактики и лечения акушерских кровотечений и геморрагического шока, при хронических воспалительных заболеваниях половых органов. У женщин с угрозой кровотечения при абдоминальном родоразрешении начато использование интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов. Данная методика, впервые предложенная в центре в 1993 г. (А.М. Абубакирова, И.И. Баранов), в настоящее время распространена по всей стране.

За приоритетные научные исследования (ЭКО, эфферентные методы терапии в акушерстве и гинекологии; разработка и внедрение в практику эндоскопических методов в гинекологии) сотрудникам Центра трижды (1996, 2000, 2002 гг.) присуждены премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

В 2005 г. открыто отделение хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных, что позволило создать уникальную систему медицинской помощи новорожденным с пороками развития. Впервые в России в Центре выполняются все этапы медицинской помощи, направленные на сохранение здоровья и жизни матери и ребенка. Комплекс помощи включает наблюдение пациенток из всех регионов РФ с внутриутробно выявленной врожденной патологией плода, генетическое консультирование, родоразрешение, хирургическое лечение новорожденного, интенсивную терапию и выхаживание детей после оперативного вмешательства. Госпитализация в Центр осуществляется по результатам пренатального консилиума в составе ведущих специалистов (акушера-гинеколога, генетика, врача ультразвуковой диагностики, неонатального хирурга).

С марта 2007 г. Центром руководит Г.Т. Сухих, возглавивший масштабную модернизацию учреждения: открыты Федеральный перинатальный и клиничко-диагностический центры, новые отделения и лаборатории, внедряются инновационные технологии лечения нарушений репродуктивной функции у женщин и мужчин, современные методы молекулярной и клеточной биологии, позволяющие на ранних этапах прогнозировать и диагностировать развитие патологических состояний при беременности, в родах и в неонатальном периоде. Под руководством академика Г.Т. Сухих внедряются инновационные технологии в лечении бесплодия, новые методы молекулярной и клеточной биологии, дающие возможность диагностировать иммунологические формы невынашивания беременности и развитие патологических состояний, связанных с аутоиммунными нарушениями в гестационном периоде. Исследования, выполненные в последние годы в области охраны репродуктивного здоровья населения России, помогают оптимизировать лечение хронических заболеваний у женщин и мужчин, разработать пути профилактики ранних потерь беременности, выявить роль молекулярных маркеров в прогнозировании осложнений гестационного процесса, определить особенности течения беременности у женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией.

С 2018 г. изменился статус Центра, свое 75-летие он встретил уже как Национальный медицинский исследовательский центр, реализующий стратегию своего развития путем решения государственной задачи сохранения здоровья женщины, матери и ребенка, снижения материнской и младенческой смертности, участия в реализации платформы «Репродуктивное здоровье» через призму приоритетного национального проекта «Здравоохранение».

В настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова — это крупнейшее в стране и уникальное не только по отечественным, но и по мировым меркам головное российское научное, лечебное и учебное учреждение, база для реализации национальных проектов. В его составе пять институтов: Институт акушерства (директор — Р.Г. Шмаков), Институт репродуктивной медицины (Т.Н. Назаренко), Институт неонатологии (В.В. Зубков); Институт онкогинекологии и маммологии (Л.А. Ашрафян), Институт репродуктивной генетики (Д.Ю. Трофимов), а также

симуляционный и тренинговый центр, научно-образовательный центр ВРТ им. Ф. Паулсена-старшего, телемедицинский центр; три департамента: профессионального образования (Д.А. Воронов), организации научной деятельности (Н.В. Долгушина), регионального сотрудничества и интеграции (М.П. Шувалова); 52 клинических отделения и 22 научных и клинических лаборатории, в которых трудятся около 3000 высококвалифицированных сотрудников, в том числе 4 академика РАН, 2 член-корреспондента РАН, 28 профессоров (в т.ч. 3 профессора РАН), 72 доктора наук, 220 кандидатов наук. Почетное звание заслуженного деятеля науки РФ имеют 6, а заслуженного врача РФ — 7 сотрудников Центра. Наряду с научными сотрудниками в лечебном процессе участвуют более 330 врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, терапевтов, анестезиологов, лаборантов, в том числе 80 врачей высшей квалификации.

На базе Центра работает кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Института профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (заведующий — Г.Т. Сухих), а также кафедры, организованные для повышения профессионального образования врачей: акушерства и гинекологии (О.Р. Баев), неонатологии (В.В. Зубков), анестезиологии и реаниматологии (А.В. Пырегов) Департамента профессионального образования Центра. В рамках реализации программ дополнительного профессионального образования врачей, в т.ч. с использованием технологий медицинской симуляции, ежегодно в Центре проходят обучение более 2 тыс. специалистов. Для адресного повышения квалификации педагогического состава образовательных и научных организаций разработана специальная программа дополнительного профессионального образования, по которой проходит обучение профессорско-преподавательский состав кафедр регионов РФ.

Развивая принципы непрерывного медицинского образования врачей, Центр уделяет особое внимание улучшению содержания и качества образовательных программ, мероприятий и материалов, способствующих повышению квалификации и профессионализма врачей, поддержанию связей среди врачей, обмена опытом, не только в акушерстве, гинекологии и неонатологии, но и в смежных областях — в управлении, экономике и социальной сфере. За прошедшие годы Центр принял самое активное участие во внедрении новых форм обучения по системе непрерывного медицинского образования: организовано дистанционное обучение акушеров-гинекологов и неонатологов, для реализации которого подготовлены 65 интерактивных обучающих модулей, размещенных на портале непрерывного медицинского образования; широко применяются технологии телемедицины, ресурсы которой круглосуточно активно используются регионами России; проводятся видеоконференции, читаются онлайн-курсы, вебинары.

Клиническая база Центра представлена 583 койками, из них 245 акушерских, 145 гинекологических, 93 онкологических, хирургических, урологических и 100 коек по всем профилям неонатологии. Функционируют стационары дневного и круглосуточного пребывания, проводится амбулаторный прием больных. Ежегодно стационарную и амбулаторную помощь в центре получают более 180 тыс. человек. В 20 операционных Центра ежегодно выполняется более 23 000 хирургических операций и процедур.

Значительно увеличилось число родов (почти 8500 в год), широко используются ВРТ (за прошедшие 5 лет более

26 000 циклов), повысилось количество и расширился спектр выполняемых хирургических вмешательств у женщин всех возрастных групп. На современном европейском уровне оказывается неонатологическая помощь, высокие результаты достигнуты в выживании глубоко недоношенных детей.

В последние годы установлено большое количество современного лечебного и диагностического оборудования, отвечающего самым высоким мировым стандартам. Принципиально изменилась организация хирургической помощи: в Центр поступают наиболее тяжелые больные, перенесшие несколько операций по поводу распространенного глубокого эндометриоза, им оказывается специализированная хирургическая помощь по восстановлению функции мочевыводящих путей, толстого кишечника, половых органов при сохранении репродуктивной функции. Проводится хирургическое и химиотерапевтическое лечение при злокачественных заболеваниях женских половых органов и молочных желез.

В работу Центра непрерывно внедряются новые диагностические и лечебные технологии, что позволило значительно улучшить качественные показатели деятельности Центра, где 90% беременных относятся к группам высокого риска. Значительно снизилась частота послеоперационных и после родовых осложнений. Внедрение в практику современных методов пренатальной диагностики уменьшило частоту рождения детей с врожденными пороками на 30–35%.

Применение эндоскопической хирургии для лечения бесплодия у пациенток с доброкачественными опухолями матки и придатков, эндометриозом привело к повышению вероятности наступления у них беременности в 2–3 раза. Внедрение эндоскопических операций, новых шовных материалов, противоспаечных барьеров, системы реабилитации переформированными физическими факторами способствовало сокращению пребывания пациентов в стационаре после операции в 3–4 раза и ранней и полноценной реабилитации 93% пациентов.

Научная деятельность Центра осуществляется в рамках тем государственного задания Минздрава России, грантов и соглашений Минобрнауки России, РФФИ, РНФ. Проводятся инновационные исследования, в т.ч. направленные на создание стратегии канцеропревенции в гинекологии на основе использования маркеров для ранней диагностики предраковых и пограничных заболеваний.

Разрабатываются тест-системы для ранней неинвазивной пренатальной диагностики хромосомных и моногенных заболеваний; новые способы диагностики и лечения в период беременности, в родах и в послеродовом периоде на основе молекулярно-генетических методов, протеомного анализа; методы профилактики невынашивания беременности и преждевременных родов.

Создаются новые технологии прогнозирования, диагностики, профилактики и коррекции нарушений здоровья новорожденных, например прогнозирования и профилактики тяжелых последствий перинатальных поражений ЦНС у детей раннего возраста с высоким риском инвалидизации; совершенствуется система реабилитации детей-инвалидов. Эффективность диагностики, лечения и реабилитации при гинекологических заболеваниях повышается путем выявления высокоэффективных клинико-морфологических и молекулярно-генетических маркеров их течения, прогрессирования и рецидивирования.

В практику активно внедряются персонифицированные методики неинвазивной диагностики и лечения бесплодия.

Центр является ведущим учреждением по реализации научно-образовательных программ и мероприятий: ежегодно проводятся всероссийский и региональный научно-образовательные форумы «Мать и дитя», международные конгрессы по репродуктивной медицине, новым технологиям в диагностике и лечении гинекологических заболеваний, амбулаторно-поликлинической помощи, эндоскопической хирургии, конференции и семинары по неотложным состояниям в акушерстве, невынашиванию беременности, профилактике, диагностике и лечению гинекологических заболеваний, ультразвуковой диагностике, а также по другим актуальным проблемам акушерства, гинекологии и перинатологии. Успешно реализуется начатый по инициативе Центра и Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) в 2016 г. образовательный проект — выездные региональные образовательные школы РОАГ, которые получили высокую оценку специалистов и стали важной и неотъемлемой частью новой системы непрерывного профессионального образования акушеров-гинекологов и неонатологов регионов. Начиная с 2016 г. состоялись 28 школ РОАГ во всех федеральных округах России. В рамках нового формата прошли обучение 14 483 специалиста из разных регионов и городов страны, 9805 врачей приняли участие в работе школ онлайн.

Центр — учредитель журнала «Акушерство и гинекология», является штаб-квартирой РОАГ. Президентом РОАГ в 2018 г. переизбран академик В.Н. Серов, внесший значительный вклад в науку и практическое здравоохранение.

В Центре функционируют Ученый совет, а также диссертационный совет по защите диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук по специальности «Акушерство и гинекология». За последние пять лет в Центре защищены и утверждены ВАК РФ 11 докторских и 103 кандидатских диссертации, прошли обучение 119 аспирантов и 254 клинических ординатора. Ежегодно врачи из различных регионов России проходят обучение на тематических семинарах и рабочих местах, проводятся тренинги для врачей из развивающихся стран в рамках межгосударственной программы G8.

Центр формирует стратегию развития и научных основ службы по охране репродуктивного здоровья, принимает активное участие в реализации научной медицинской платформы «Репродуктивное здоровье» до 2025 г., являясь ее базовой организацией. Цель платформы — разработка и внедрение современных технологий, направленных

на повышение качества медицинской помощи за счет ранней диагностики, профилактики и лечения наиболее значимых заболеваний в акушерстве, гинекологии и неонатологии, сохранение и восстановление репродуктивного здоровья, повышение репродуктивного потенциала, снижение показателей заболеваемости и смертности.

С октября 2018 г. в России реализуется приоритетный национальный проект «Здравоохранение», разработанный в рамках майского Указа Президента РФ. Руководство Центра обозначило следующие перспективные направления деятельности учреждения: оптимизация форм взаимного сотрудничества с органами здравоохранения субъектов Российской Федерации в области снижения материнской и младенческой смертности, повышение квалификации врачей в рамках последиplomного образования с использованием различных форм обучения; расширение фундаментальных научных исследований по организации гинекологической и андрологической помощи пациентам репродуктивного возраста, обеспечение внедрения минимально инвазивных подходов к диагностике и лечению заболеваний репродуктивной системы детей и подростков; разработка и внедрение методов профилактики и коррекции патологических состояний плода на внутриутробном этапе развития с помощью фетальной медицины и хирургии; разработка и внедрение клинических рекомендаций по диагностике и терапии заболеваний репродуктивной системы, осложненной беременностью и родов как основы повышения качества лечебно-диагностических и профилактических мероприятий; разработка и внедрение новых методов профилактики и диагностики аномалий развития новорожденных.

Таким образом, сегодня ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации является связующим общефедеральным учреждением, аккумулирующим научные достижения отечественных и зарубежных специалистов в этой области медицинской науки и координирующим работу региональных центров. Перспективные направления развития Центра полностью соответствуют планам реализации национальных проектов в области здравоохранения, они направлены на улучшение демографической ситуации, снижение репродуктивных потерь, уменьшение частоты тяжелых форм акушерских и гинекологических заболеваний, повышение качества жизни пациентов и оздоровление населения страны в целом. **D**

Экстренный серкляж: показания, противопоказания, возможности медикаментозного лечения

Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова, А.К. Милушева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва



Оригинальная
статья

Цель исследования: оценить эффективность использования экстренного серкляжа у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью, осложненной пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал и/или верхнюю треть влагалища.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Изложены результаты лечения 62 беременных женщин в сроках от 24 до 26 недель беременности, осложненной пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал или верхнюю треть влагалища. До экстренного серкляжа проводились токолиз препаратом atosiban, антибактериальная терапия, после чего наложение 2 циркулярных швов на шейку матки с «заправлением» плодного пузыря за область внутреннего зева. Токोलиз atosibanом продолжен в течение 48 ч, проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома.

Результаты. В 52 (83,9%) из 62 случаев беременность завершилась своевременными родами в сроках 37–39 недель. В 10 случаях произошли преждевременные роды (от 29 до 35 недели), дети прошли курс лечения и реабилитации, выписаны домой после терапии.

Заключение. Экстренный серкляж на фоне введения atosiban и антибактериальной терапии может стать одной из возможностей снижения частоты очень ранних преждевременных родов.

Ключевые слова: ранние преждевременные роды, серкляж, токолиз, невынашивание беременности, atosiban, истмико-цервикальная недостаточность, пролабирование плодного пузыря, хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности.

Вклад авторов: Тетруашвили Н.К. — разработка дизайна исследования, проведение серкляжа и терапии, направленной на пролонгирование беременности; Агаджанова А.А. — сбор клинического материала, динамическое наблюдение женщин в течение беременности, статистическая обработка полученных результатов; Милушева А.К. — сбор клинического материала, описание группы исследуемых женщин.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Милушева А.К. Экстренный серкляж: показания, противопоказания, возможности медикаментозного лечения // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 11–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-11-13

Urgent Cerclage: Indications, Contraindications, Drug Therapy

N.K. Tetrushvili, A.A. Agadzhanova, A.K. Milusheva

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997



Original
Paper

Study Objective: to assess the efficiency of urgent special cerclage in pregnant women with foetal bladder prolapse into cervical canal and/or upper third of vagina.

Study Design: prospective study.

Materials and Methods: we describe the treatment results for 62 pregnant women at gestation week 24 to 26 complicated with foetal bladder prolapse into cervical canal or upper third of vagina. Urgent cerclage is performed after tocolysis with Atosiban, antibacterial therapy followed by 2 circular sutures on the vesical cervix after foetal bladder is reset back to the os. Tocolysis with Atosiban lasted for 48 hours together with measures to prevent respiratory distress syndrome.

Study Results: 52 out of 62 cases (83.9%) ended with term births at week 37–39. 10 cases ended with pre-term delivery (week 29–35); children underwent treatment and rehabilitation and were released after a course of therapy.

Conclusion: urgent cerclage after Atosiban and antibacterial therapy may become an alternative to reduce the rate of extremely pre-term births.

Keywords: pre-term births, cerclage, tocolysis, habitual miscarriage, Atosiban, insuficiencia istmicocervical, foetal bladder prolapse, surgical correction of insuficiencia istmicocervical.

Contribution: Tetrushvili N.K. — study design, article concepts, cerclage and therapy to pregnancy prolongation; Agadzhanova A.A. — clinical materials, dynamic follow-up of pregnant women, statistical processing of results; Milusheva A.K. — clinical materials, description of the group.

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

For reference: Tetrushvili N.K., Agadzhanova A.A., Milusheva A.K. Urgent Cerclage: Indications, Contraindications, Drug Therapy. Doctor.Ru. 2019; 11(166): 11–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-11-13

Агаджанова Анна Арамовна — д. м. н., врач 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3618-7747. E-mail: tetrauly@mail.ru
Милушева Асия Камильевна — врач 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3496-4346. E-mail: tetrauly@mail.ru
Тетруашвили Нана Картлосовна — д. м. н., заведующая 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3803-7764. E-mail: tetrauly@mail.ru

Наиболее распространенные факторы развития очень ранних преждевременных родов — проявления инфекционно-воспалительного процесса и истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), часто сопутствующие друг другу (Письмо Минздрава РФ от 28.12.2018 г. N 15-4/10/2-7991 О клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Истмико-цервикальная недостаточность») [1–3]. Процессы укорочения и размягчения шейки матки во II триместре, клинически проявляющиеся ее несостоятельностью, представляют важную диагностическую и терапевтическую проблему и предмет дискуссии среди клиницистов [4, 5].

В 2018 г. приняты Клинические рекомендации (протокол лечения) «Истмико-цервикальная недостаточность». Впервые дано определение понятия «экстренный серкляж» и перечислены показания для его проведения:

- дилатация шейки матки более 20 мм без видимых схваток;
- преждевременное сглаживание шейки матки более чем на 50% ее исходной длины (но при длине шейки матки не менее 15 мм);
- пролабирование плодного пузыря.

В протоколе обозначена необходимость контроля характера выделений из влагалища (исключение преждевременного разрыва плодных оболочек, воспаления и отслойки плаценты) и проявлений хориоамнионита, так как риск осложнений в данной ситуации повышен. Подчеркнута обязательность подписания пациенткой формы информированного согласия.

Подобная активная тактика ведения беременных при ИЦН, осложненной пролабированием плодного пузыря, признана оптимальной на основании данных зарубежных исследований. Так, немецкие авторы по результатам ретроспективного анализа материала установили, что при пролабировании плодного пузыря хирургическая коррекция позволяет продлить беременность в среднем на 10 недель против 1 недели при консервативном ведении пациентки [6]. Аналогичные данные получены японскими и канадскими клиницистами, на основании чего активная тактика была признана предпочтительной [7, 8]. В протоколе Королевского общества акушеров-гинекологов Великобритании (2011) указано, что проведение экстренного серкляжа снижает в 2 раза частоту преждевременных родов до 34 недель беременности по сравнению с выжидательной тактикой (постельным режимом) [9–11].

Однако ряд специалистов указывают на неоднозначность подобных выводов, так как рандомизированные исследования хорошего качества среди этого сложного контингента беременных не были проведены. Кроме того, в британских рекомендациях от 2011 г. указано, что решение о проведении экстренного серкляжа должно быть принято коллегиально, с участием руководителя акушерского подразделения и обязательным разъяснением женщине и ее семье всех возможных осложнений и последствий оперативного лечения [10, 12].

Диагностика ИЦН базируется на трансвагинальном сканировании шейки матки в положении лежа после опорожнения мочевого пузыря. При трансвагинальном сканировании шейки матки можно визуализировать укорочение шейки матки, динамические изменения структуры шейки матки, изменение анатомии внутреннего зева, расширение цервикального канала с пролабированием плодных оболочек в его просвет (образование «воронки»). В зависимости от типа расширения внутреннего зева описаны различные формы «воронки»: Y, V и U. Форма T — отсутствие «воронки», Y — первая стадия «воронки», формы V и U — расширение «воронки». При V-образном типе плодные оболочки

пролабируют в цервикальный канал с образованием «воронки» треугольной формы. При U-образном типе полюс пролабирующих оболочек имеет округлую форму [4, 5]. В данном исследовании описаны женщины с V- и U-образным пролабированием плодного пузыря.

Нами был разработан алгоритм ведения пациенток с пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал и верхнюю треть влагалища, представленный в предыдущих публикациях [13].

Сокращенно его можно изложить следующим образом.

1) Осмотр шейки матки в зеркалах и проведение теста на элементы околоплодных вод, забор вагинального содержимого на бактериологический анализ, количественное ПЦР-исследование, мазок на микрофлору.

2) УЗИ с трансвагинальной цервикометрией для оценки состояния плода, количества околоплодных вод, длины шейки матки, уровня пролабирования плодного пузыря, исключения УЗ-признаков отслойки плаценты и несостоятельности рубца на матке (при его наличии).

3) Оценка маркеров воспалительной реакции (клинический анализ крови и определение уровня СРБ).

4) Исключение презклампсии и тяжелых экстрагенитальных заболеваний, при которых пролонгирование беременности нецелесообразно.

5) Подписание пациенткой формы информированного согласия на проведение хирургической коррекции ИЦН при пролабированном плодном пузыре с подробным изложением ей всех проводимых мероприятий и возможных осложнений.

При лейкоцитозе выше $15\ 000 \times 10^6/\text{мл}$ и уровне СРБ выше 10 до хирургической коррекции ИЦН необходимо начать антибактериальную терапию, так как вышеуказанные показатели могут быть признаками хориоамнионита, когда хирургическая коррекция ИЦН противопоказана. При нормализации показателей тактика может быть пересмотрена и хирургическое вмешательство проведено.

Экстренный серкляж отличается от аналогичного вмешательства при наличии закрытой порции шейки матки большей травматичностью и худшими перинатальными исходами. Прогноз вынашивания беременности зависит от нескольких факторов, среди которых хирургическая техника, наличие или отсутствие субклинического хориоамнионита, сократительная активность матки.

В связи с этим мы предлагаем в сроках 24–26 недель внутривенное введение антибиотика и токолитика [13].

Использование препарата атозибан перед экстренным серкляжем, когда наложению швов предшествует «заправление» плодного пузыря за область внутреннего зева, — необходимое условие успешного хирургического вмешательства. Отсутствие даже минимальной сократительной активности миометрия технически облегчает «заправление» плодного пузыря и предотвращает его перфорацию. Атозибан был выбран как наиболее эффективный и безопасный токолитик, продемонстрировавший свою терапевтическую эффективность в нескольких международных исследованиях [14]. Данный препарат является токолитиком первой линии для лечения угрожающих и начавшихся преждевременных родов в Германии, Австрии, Бельгии, Норвегии, Нидерландах, Великобритании, Италии и других европейских странах.

Цель исследования: оценить эффективность использования экстренного серкляжа у беременных с ИЦН, осложненной пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал и/или верхнюю треть влагалища.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 62 женщины с ИЦН, осложненной пролабированием плодного пузыря. Проведены экстренный серкляж, токолиз, антибактериальная терапия, анализ течения и исходов беременностей.

Критерии включения: одноплодная беременность, срок беременности от 24 до 26 недель, целый плодный пузырь, пролабирование плодного пузыря до уровня наружного зева или верхней трети влагалища, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. В 46 наблюдениях имело место пролабирование плодного пузыря до наружного зева, в 16 случаях — в верхнюю треть влагалища. Во всех наблюдениях плодный пузырь был без налета, не было подтекания околоплодных вод и других противопоказаний для экстренного серкляжа.

Возраст женщин колебался от 25 до 40 лет, в среднем составил $34,3 \pm 4,6$ года.

В анамнезе у 44 (70,9%) женщин отмечены привычные ранние выкидыши, в 8 (12,9%) наблюдениях — 1 и более очень ранние преждевременные роды, в 5 (8,1%) — своевременные роды с разрывами шейки матки (посттравматическая ИЦН); у 5 женщин (8,1%) беременность была первой.

До экстренного серкляжа болюсно вводили 6,75 мг атозибана, затем начали инфузию со скоростью 24 мл/ч = 18 мг/ч, на фоне которой и проводилось хирургическое вмешательство. Такую скорость введения поддерживали в течение 3 ч, затем ее снизили до 8 мл/ч, что составляет 6 мг/ч, и сохраняли в течение последующих 45 ч. Параллельно с токолизом проводили профилактику респираторного дистресс-синдрома плода по стандартным схемам.

Хирургическая операция состояла из нескольких этапов: промывание влагалища раствором антисептика, наложение двух пулевых щипцов раздельно на переднюю и заднюю губы шейки матки, аккуратное, медленное заправление нижнего полюса плодного пузыря при помощи тупфера или катетера Фолея за область внутреннего зева. Наложение двух циркулярных швов на шейку матки проводилось на уровне области предполагаемого внутреннего зева, обычно это было технически возможно на расстоянии 2 см от наружного зева. Затем затягивали и завязывали лигатуры при одновременном извлечении предварительно опорожненного катетера Фолея или тупфера из цервикального канала. До операции, на фоне и после хирургической коррекции ИЦН токолиз атозибаном

был продолжен (полный курс — 48 ч), антибактериальная терапия продолжалась в течение 7 дней, проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома.

После хирургической коррекции ИЦН не было осложнений, связанных с хирургическим вмешательством: кровотечения, излития вод, спонтанного развития родовой деятельности. Назначался микронизированный прогестерон вагинально в дозе 200 мг/сут в постоянном режиме до родоразрешения при преждевременных родах либо до 36 недель беременности. После выписки из стационара проводили мониторинг состояния влагалищного биотопа (метод количественной ПЦР Фемофлор-16), контроль уровней лейкоцитов, СРБ. При возникновении дисбиотических изменений влагалища производилось местное лечение вагинальными препаратами метронидазола, клиндамицина, аскорбиновой кислоты для поддержания оптимального pH вагинального биотопа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее время пролонгирования беременности после хирургической коррекции составило $12,6 \pm 3,1$ недели (от 5 до 15 недель). Снятие швов с шейки матки осуществлялось в сроке 37 недель либо при возникновении осложнений (преждевременного излития околоплодных вод в 6 случаях — от 29 до 35 недель, спонтанного развития родовой деятельности в 4 случаях — в сроках 33–35 недель).

У 52 (83,9%) из 62 женщин произошли своевременные роды в сроках от 37 до 39 недель после снятия швов с шейки матки, у 10 пациенток — преждевременные роды в сроках от 29 до 35 недель. Все доношенные новорожденные были выписаны домой на 5–6-е сутки после наблюдения в физиологическом детском отделении. Недоношенные новорожденные потребовали лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных с переходом на второй этап выхаживания, в настоящее время выписаны и развиваются согласно возрасту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстренный серкляж на фоне введения атозибана и антибактериальной терапии может стать одной из возможностей снижения частоты очень ранних преждевременных родов. Мы полагаем, что проведение экстренного серкляжа в учреждениях 3-й группы позволит пролонгировать беременность и способствовать рождению детей на более поздних гестационных сроках.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Клименко П.А., Сичинава Л.Г., Панина О.Б. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. *Акушерство и гинекология*, 2012; 8(2): 4–10. [Savel'eva G.M., Shalina R.I., Kurtser M.A., Klimenko P.A., Sichinava L.G., Panina O.B. et al. Prezhdevremennyye rody kak vazhneyshaya problema sovremennogo akusherstva. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2012; 8(2): 4–10. (in Russian)]
2. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А., Нагайцева Е.А., Раба Д.П. Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. *Гинекология*, 2018; 2: 41–5. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zalesskaya S.A., Nagaitseva E.A., Raba D.P. Diagnostika i taktika vedeniya patsientok s istmiko-tservikal'noi nedostatocnost'yu. *Ginekologiya*, 2018; 2: 41–5. (in Russian)]
3. Lee S.E., Romero R., Park C.W., Jun J.K., Yoon B.H. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(6): 633.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.11.047
4. Alfrevic Z., Owen J., Carreras Moratona E., Sharp A.N., Szychowski J.M., Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41(2): 146–51. DOI: 10.1002/uog.12300
5. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet. Gynecol.* 2014; 123(2 Pt 1): 372–9. DOI: 10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc
6. Schubert R.A., Schlessner E., Hoffmann J., Fiedler A., Stepan H., Gottschlich A. Prevention of preterm birth by Shirodkar cerclage—clinical results of a retrospective analysis. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2014; 218(4): 165–70. DOI: 10.1055/s-0034-1382070

7. Aoki S., Ohnuma E., Kurasawa K., Okuda M., Takahashi T., Hirahara F. Emergency cerclage versus expectant management for prolapsed fetal membranes: a retrospective, comparative study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014; 40(2): 381–6. DOI: 10.1111/jog.12207
8. Brown R., Gagnon R., Delisle M.F.; Maternal Fetal Medicine Committee. Cervical insufficiency and cervical cerclage. *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2013; 35(12): 1115–27. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30764-7
9. Namouz S., Porat S., Okun N., Windrim R., Farine D. Emergency cerclage: literature review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2013; 68(5): 379–88. DOI: 10.1097/OGX.0b013e31828737c7
10. Shennan A.H. To MS: RCOG Green Top Guidelines: Cervical Cerclage RCOG. 2011. URL: www.rcog.org.uk (дата обращения — 15.09.2019).
11. Shivani D., Quek B.H., Tan P.L., Shephali T. Does rescue cerclage work? *J. Perinat. Med.* 2018; 46(8): 876–80. DOI: 10.1515/jpm-2017-0311
12. Berghella V., Ludmir J., Simonazzi G., Owen J. Transvaginal cervical cerclage: evidence for perioperative management strategies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(3): 181–92. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.02.020
13. Темруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Милушева А.К. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря: возможности терапии. *Акушерство и гинекология*, 2015; 9: 106–109. [Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A., Milusheva A.K. Korrektsiya istmiko-tservikal'noi nedostatocnostsi pri prolabirovanii plodnogo puzrya: vozmozhnosti terapii. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2015; 9: 106–9. (in Russian)]
14. Valenzuela G.J., Sanchez-Ramos L., Romero R., Silver H.M., Koltun W.D., Millar L. et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182(5): 1184–90. DOI: 10.1067/mob.2000.105816



Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами

К.Т. Мунинова, З.С. Ходжаева, Р.Г. Шмаков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель исследования: сравнительный анализ течения и исходов беременности у пациенток с различными гипертензивными расстройствами.

Дизайн: открытое проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 165 беременных (средний возраст — $31,72 \pm 3,47$ года), которые были разделены на 6 групп: IA подгруппа — пациентки с ранней умеренной преэклампсией (ПЭ), IB подгруппа — с ранней тяжелой ПЭ (ртПЭ); IIA подгруппа — с поздней умеренной ПЭ, IIB подгруппа — с поздней тяжелой ПЭ; III группа — с гестационной хронической артериальной гипертензией (ГАГ), IV группа — с хронической АГ (ХАГ), V группа — с ПЭ на фоне ХАГ, VI группа (контрольная) — с неосложненной беременностью. Женщины обследовали клиническими, лабораторными и инструментальными методами.

Результаты. Пациентки с ртПЭ были статистически значимо старше пациенток с поздней умеренной ПЭ и женщин контрольной группы. Индекс массы тела женщин с ХАГ, ГАГ и ПЭ на фоне ХАГ был выше такового в контрольной группе. Выявлены различия в семейном и акушерском анамнезе беременных с различными гипертензивными расстройствами, представляющими неблагоприятный фон, влияющий на течение беременности.

Манифестация симптомов и осложнений ПЭ во II триместре статистически значимо чаще происходила у пациенток с ранней ПЭ, но при тяжелой форме заболевания. Синдром задержки развития плода (СЗРП) диагностирован только при тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ (15%), HELLP-синдром — только у пациенток с тяжелой ПЭ.

Дети с СЗРП чаще всего рождались в подгруппе ртПЭ, высока частота осложнений раннего неонатального периода в группах ранней ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Ранняя неонатальная смерть зарегистрирована в группах ртПЭ и ПЭ на фоне ХАГ.

Заключение. При оценке клинико-анамнестических факторов риска с акцентом на перенесенную ПЭ целесообразно выделить группу женщин для тщательного мониторинга с ранних сроков беременности с целью профилактики неблагоприятных исходов (потерь беременности, гипертензивных осложнений, синдрома задержки развития плода). Поскольку среди гипертензивных расстройств беременных наиболее тяжелыми являются ранняя и поздняя тяжелая ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ, рекомендуется направлять таких беременных в лечебно-профилактические учреждения 3-й группы.

Ключевые слова: беременность, роды, гипертензивные расстройства, преэклампсия, гестационные осложнения.

Вклад авторов: Мунинова К.Т. — отбор и обследование пациенток, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Ходжаева З.С. — отбор и обследование пациенток, обработка, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Шмаков Р.Г. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Мунинова К.Т., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г. Особенности течения беременности у пациенток с гипертензивными расстройствами // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 14–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21



Specifics of Pregnancy in Patients with Hypertensive Disorders

K.T. Muminova, Z.S. Khodzhaeva, R.G. Shmakov

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997

Study Objective: comparative analysis of pregnancy progress and outcome in patients with various hypertensive disorders.

Study Design: open prospective study.

Materials and Methods: the study included 165 pregnant women (mean age: 31.72 ± 3.47 years), divided into 6 groups: Sub-group IA — patients with early moderate preeclampsia (PE); sub-group IB — patients with early severe PE; sub-group IIA — patients with late moderate PE; sub-group IIB — patients with late severe PE; group III — patients with gestational arterial hypertension (GAH); group IV — patients with chronic arterial hypertension (CAH); group V — CAH-associated PE, group VI (controls) — uncomplicated pregnancy. The women underwent clinical, laboratory and instrumental examination.

Study Results: patients with early severe PE were statistically significantly older than patients with late moderate PE and controls. Body mass index of women with CAH, GAH and CAH-associated PE was higher than that in controls. Differences in family and obstetric history of pregnant women with various hypertensive disorders, which are an unfavourable background affecting the course of pregnancy, were identified.

Мунинова Камилла Тимуровна — младший научный сотрудник 1-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 2893-9966. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2708-4366>. E-mail: kamika91@mail.ru

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна — д. м. н., профессор, заведующая 1-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 9714-5970. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8159-3714>. E-mail: zhodzhaeva@mail.ru

Шмаков Роман Георгиевич — д. м. н., профессор РАН, директор Института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3804-3269. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2206-1002>. E-mail: r_shmakov@oparina4.ru

The manifestation of PE symptoms and complications in trimester II was statistically higher in patients with early severe PE. Foetal growth retardation syndrome (FGRS) was diagnosed only in case of severe PE and CAH-associated PE (15%), HELLP syndrome was recoded in patients with severe PE.

Children with FGRS were more frequently born in the sub-group of early severe PE (ESPE); the rate of complications in early neonatal period in the groups of early PE and CAH-associated PE is quite high. Early neonatal death was recorded in ESPE and CAH-associated PE groups.

Conclusion: when assessing clinical and history risk factors, while focusing on previous PE, it is advisable to take a group of women for thorough monitoring from the very early stage of pregnancy, in order to prevent failures (miscarriage, hypertensive complications, foetal growth retardation syndrome). Taking into account that early and late severe PE as well as CAH-associated PE are the most severe hypertensive disorders in pregnant women, it is recommended to refer such pregnant women to group 3 treatment and prevention institutions.

Keywords: pregnancy, act of delivery, hypertensive disorders, preeclampsia, gestational complications.

Contribution: Muminova K.T. — patient selection and examination, article preparation, thematic publications reviewing; Khodzhaeva Z.S. — patient selection and examination, data processing analysis and interpretation, article preparation; Shmakov R.G. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

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

For reference: Muminova K.T., Khodzhaeva Z.S., Shmakov R.G. Specifics of Pregnancy in Patients with Hypertensive Disorders. Doctor.Ru. 2019; 11(166): 14–21. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-14-21

Гипертензивные расстройства (хроническая (ХАГ), гестационная (ГАГ) АГ), частота которых варьирует от 2% до 30%, влияют на течение беременности неравным образом. Наиболее грозным осложнением, сопровождающимся не только гипертензией, но и полиорганной недостаточностью, является преэклампсия (ПЭ), которая нередко бывает не самостоятельным осложнением беременности, но развивается на фоне предшествующего гипертензивного состояния (ПЭ на фоне ХАГ). В 25% случаев беременность у женщин с ГАГ и ХАГ может осложняться ПЭ [1].

ПЭ наблюдается у 2–5% беременных и продолжает оставаться предметом активного научного поиска вследствие весомого вклада в драматические осложнения во время беременности, а также краткосрочные и отдаленные отрицательные последствия для жизни женщины и ее ребенка. Так, ПЭ по сей день остается одной из основных причин материнской, перинатальной и младенческой смертности и заболеваемости во всем мире [2, 3].

Выделение двух фенотипических вариантов ПЭ (ранней и поздней) способствовало лучшему пониманию патофизиологии течения и исходов беременности для матери и плода [4–7]. Разделительным сроком между ранней и поздней ПЭ принято считать 34 недели беременности, поскольку именно с этого срока значительно снижается неонатальная заболеваемость [8–11]. Ранняя ПЭ, как правило, характеризуется более тяжелым течением, развитием HELLP-синдрома, эклампсии, значимо чаще ассоциируется с задержкой роста плода и индуцированными преждевременными родами в сравнении с поздней ПЭ [5–7, 9]. При этом ранняя ПЭ осложняет малый процент беременностей, поскольку в большинстве наблюдений ПЭ развивается после 34 недель, и частота поздней ПЭ достигает 85% [12].

В настоящее время отсутствуют исследования, сравнивающие течение беременности у пациенток с различными гипертензивными расстройствами. В связи с этим изучение особенностей течения беременности, ее исходов для матери и новорожденного при различных гипертензивных нарушениях представляет большой практический интерес, поскольку способствует выработке оптимальной врачебной тактики, направленной на улучшение акушерских и перинатальных исходов.

Цель данного исследования — сравнительный анализ течения и исходов беременности у пациенток с различными гипертензивными расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование включены 165 беременных, которые были разделены на 6 групп (табл. 1).

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Было получено разрешение локального комитета ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» на проведение данного исследования. Использовали нижеследующие критерии отбора пациенток.

Критерии включения:

- информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст пациенток 18–40 лет;
- одноплодная спонтанная беременность.

Критерии невключения:

- многоплодная беременность;
- беременность, наступившая после применения ВРТ;
- СД;
- трансплантированные органы;
- аутоиммунные заболевания;
- онкологические заболевания;
- заболевания почек в стадии декомпенсации.

Критерии исключения:

- хромосомные аномалии у плода;
- врожденные пороки развития плода;
- антенатальная гибель плода.

Диагноз ПЭ устанавливали на основании критериев, регламентированных отечественными клиническими реко-

Таблица 1

Распределение беременных по группам (n = 165)

Группы/подгруппы	Характеристики	Число участниц
I группа:	Ранняя преэклампсия:	25
• IA подгруппа	• умеренная	5
• IB подгруппа	• тяжелая	20
II группа:	Поздняя преэклампсия:	40
• IIA подгруппа	• умеренная	20
• IIB подгруппа	• тяжелая	20
III группа	Гестационная артериальная гипертензия	20
IV группа	Хроническая артериальная гипертензия	20
V группа	Преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии	20
VI группа (контрольная)	Неосложненная беременность	40

мендациями (Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия) [13].

Применялись следующие методы обследования: клинические (подробный сбор анамнеза, общий и акушерско-гинекологический осмотр), клинико-лабораторные (определение группы крови и резус-фактора, анализ крови на антитела к сифилису, ВИЧ, гепатиту В и С, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой уровней АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, гемостазиограммы, маркеров ПЭ — PLGF, sFlt-1, sFlt-1/PLGF), общий анализ мочи, суточная протеинурия, проба Реберга, мазок на микрофлору из влагалища, бактериологическое исследование посева из заднего свода влагалища), инструментальные (УЗИ, УЗ-доплерометрия, антенатальная кардиотокография).

Результаты обследования вносились в специально разработанную тематическую карту и в электронные таблицы MS Excel. Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистической программы IBM SPSS Statistics v22 (США). Для качественных показателей определяли доли и риски (процентное соотношение, %). Для анализа качественных данных применяли тест χ^2 с расчетом поправки на непрерывность для таблиц 2×2 .

Для количественных показателей определяли среднее значение и стандартное отклонение. Для анализа количественных данных для оценки межгрупповых различий применяли методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) при нормальном распределении данных. При отсутствии нормального распределения использовали методы непараметрической статистики — U-критерий Манна — Уитни для двух групп. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследованных составил $31,72 \pm 3,47$ года. Пациентки с ранней тяжелой ПЭ (РтПЭ) были статистически значимо старше участниц с поздней умеренной ПЭ (ПуПЭ) и женщин контрольной группы ($p = 0,046$ и $p = 0,049$ соответственно). ИМТ пациенток с ГАГ, ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ был выше такового в контрольной группе ($p = 0,021$; $p = 0,042$ и $p = 0,004$ соответственно).

У родственников пациенток с РтПЭ, с ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ ГАГ встречалась значимо чаще ($p = 0,007$), чем у родственников участниц контрольной группы. Кроме того, в семьях пациенток с ПЭ на фоне ХАГ статистически значимо чаще, чем в семьях контрольной группы, отмечался инфаркт миокарда ($p = 0,034$).

При изучении паритета пациенток наибольшая частота первобеременных женщин наблюдалась в подгруппе с ПтПЭ (65%), в то время как в остальных группах этот показатель колебался в пределах 30–45%.

Антенатальная гибель плода встречалась в анамнезе лишь у женщин с РтПЭ (подгруппа IВ), и ее частота достигала 20%. Стоит отметить, что у пациенток с ХАГ (группа IV) привычный выкидыш в анамнезе был чаще, чем в остальных группах (20% против 0–15%), в этой же группе ятрогенные преждевременные роды, связанные с развитием тяжелой ПЭ, требующей досрочного родоразрешения, и рождение ребенка с синдромом задержки развития плода (СЗРП) имели место у 15% и 10% женщин соответственно, в то время как в остальных группах их частота не превышала 5%.

Сравнительный анализ перенесенных гестационных осложнений продемонстрировал статистически значимые различия между группами в частоте ПЭ в анамнезе. Данное осложнение при предыдущих беременностях было нехарактерно для подгрупп IА и IАА и контрольной группы. Таким образом, частота ПЭ в анамнезе в подгруппе РтПЭ (40%) и группах ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ (по 35%) значимо отличалась от показателей подгруппы ПуПЭ ($p = 0,006$; $p = 0,013$) и контрольной группы ($p < 0,0001$; $p = 0,001$). Группа ГАГ по этому параметру (20%) также статистически значимо отличалась от контрольной ($p = 0,027$). Более того, частота ПЭ в анамнезе в группе ГАГ (20%) была статистически значимо выше в сравнении с таковой в контрольной группе ($p = 0,027$).

В целом пациентки с гипертензивными нарушениями во время беременности статистически значимо чаще имелиотягощенный семейный и акушерский анамнез.

Сравнительный анализ течения беременности не выявил значимых различий между группами в частоте угрожающего выкидыша или угрожающих преждевременных родов, истмико-цервикальной недостаточности, гестационного СД (ГСД), анемии или дисбиоза влагалища.

Примечательно, что манифестация симптомов ПЭ (повышение АД и протеинурия) во II триместре статистически значимо чаще происходила у пациенток с ранней ПЭ, но при тяжелой форме заболевания: $n = 13$ (65%) ($p < 0,0001$ для отличия от подгрупп IА и IВ и $p = 0,016$ для отличия от группы ХАГ). Та же тенденция наблюдалась и в отношении протеинурии: она была существенно чаще зафиксирована в подгруппе РтПЭ в сравнении с подгруппами IАА ($p = 0,005$) и IВ ($p = 0,007$).

Отеки также наиболее часто имели место при раннем дебюте ПЭ: у 40% женщин с ранней умеренной ПЭ (РуПЭ) и у 35% с РтПЭ против отсутствия таковых у беременных с ПуПЭ ($p = 0,033$ и $p = 0,005$ соответственно), с ХАГ ($p = 0,037$ и $p = 0,006$ соответственно) и контрольной группы ($p = 0,005$ и $p < 0,0001$ соответственно). Кроме того, отеки статистически значимо чаще отмечались при РтПЭ, чем при поздней тяжелой ПЭ (ПтПЭ) (5%) и ГАГ (5%) (в обоих случаях $p = 0,029$). В группе ПЭ на фоне ХАГ отеки зафиксированы у 10% участниц.

Осложнения ПЭ во II триместре более часто возникали в группе ранней ПЭ, в основном при тяжелом ее течении. Тромбоцитопения выявлена у 5% беременных с РтПЭ, повышение активности АЛТ и АСТ — у 20% с РуПЭ и 10% с РтПЭ. Нарушения фето-плацентарного (ФПК) и маточно-плацентарного кровотоков (МПК), по данным УЗ-доплерометрии, диагностированы у 40% женщин с РуПЭ, 25% с РтПЭ, 10% с ГАГ, 10% с ХАГ и 15% с ПЭ на фоне ХАГ. В группе поздней ПЭ и контрольной группе нарушения не выявлены. Однако различия между группами не были статистически значимыми.

В то же время СЗРП диагностирован только в подгруппах РтПЭ (30%), ПтПЭ (10%) и группе ПЭ на фоне ХАГ (15%); его частота среди пациенток с РтПЭ была статистически значимо выше, чем при ПтПЭ ($p = 0,032$).

Досрочное родоразрешение к концу II триместра потребовалось 6 (30%) женщинам с РтПЭ и 3 (15%) с ПЭ на фоне ХАГ. По этому показателю подгруппа IА значимо отличалась от подгрупп IАА ($p = 0,024$) и IВ ($p = 0,032$), а также от групп III ($p = 0,032$), IV ($p = 0,027$) и VI ($p < 0,0001$).

Таким образом, при РтПЭ дебют заболевания (с появлением гипертензии и протеинурии) происходит статистически значимо раньше, чем при РуПЭ и поздней ПЭ. При этом уже с самого начала течение РтПЭ осложняется нарушением ФПК и МПК, тромбоцитопенией, повышением активности печеночных трансаминаз и развитием СЗРП. Стоит добавить, что тече-

ние ПЭ на фоне ХАГ также характеризуется ухудшением показателей УЗ-доплерометрии, развитием СЗРП и тромбоцитопенией, что требует досрочного родоразрешения.

В III триместре беременности частота ГСД, угрожающих преждевременных родов, анемии, дисбиоза влагалища в группах статистически значимо не различалась (табл. 2).

Таблица 2

Течение беременности у обследованных женщин в III триместре

Осложнения	IA под-группа (n = 5) ₁	IB под-группа (n = 14) ₂ *	IIA под-группа (n = 20) ₃	IIB под-группа (n = 20) ₄	III группа (n = 20) ₅	IV группа (n = 20) ₆	V группа (n = 17) ₇ **	VI группа (n = 40) ₈	P
Гестационный сахарный диабет, n (%)	1 (20,0)	3 (21,4)	3 (15,0)	3 (15,0)	7 (35,0)	5 (25,0)	3 (17,6)	7 (17,5)	–
Угрожающие преждевременные роды, n (%)	2 (40,0)	2 (14,3)	1 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	4 (20,0)	0 (0)	8 (20,0)	–
Повышение артериального давления, n (%)	5 (100,0)	8 (57,1)	20 (100,0)	19 (95,0)	16 (80,0)	14 (70,0)	8 (47,0)	0	p ₃₋₇ < 0,01 p ₄₋₇ < 0,01
Преэклампсия, n (%)	5 (100,0)	13 (92,9)	20 (100,0)	20 (100,0)	–	–	16 (94,1)	–	–
Отеки, n (%)	2 (40,0)	6 (42,9)	16 (80,0)	13 (65,0)	10 (50,0)	8 (40,0)	6 (35,2)	7 (17,5)	p ₁₋₈ < 0,01 p ₂₋₈ < 0,01 p ₃₋₆ = 0,048 p ₃₋₇ = 0,01 p ₃₋₈ < 0,01 p ₄₋₇ = 0,043 p ₄₋₈ < 0,01 p ₅₋₈ < 0,01 p ₆₋₈ < 0,01 p ₇₋₈ < 0,01
Синдром задержки развития плода, n (%)	0	3 (21,4)	0	6 (30,0)	0	0	2 (11,8)	0	p ₃₋₄ = 0,02 p ₄₋₅ = 0,027 p ₄₋₆ = 0,023
Нарушение фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока, n (%)	1 (20,0)	4 (28,6)	4 (20,0)	8 (40,0)	0	0	2 (11,8)	0	p ₄₋₅ = 0,006 p ₄₋₆ = 0,006 p ₄₋₈ < 0,0001
Тромбоцитопения, n (%)	0	8 (57,1)	0	5 (25,0)	0	0	1 (5,9)	0	p ₂₋₃ = 0,006 p ₂₋₅ = 0,006 p ₂₋₆ = 0,006 p ₂₋₇ = 0,023
Повышение активности печеночных трансаминаз, n (%)	1 (20,0)	4 (28,6)	0	4 (20,0)	0	0	1 (5,9)	0	–
sFlt-1/PlGF	190 ± 161	504 ± 386	114 ± 80	151 ± 64	115 ± 83	52 ± 37 ^{11,12}	496 ± 308	–	p ₁₋₆ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,0001 p ₂₋₄ < 0,0001 p ₂₋₅ < 0,0001 p ₂₋₆ < 0,0001 p ₃₋₆ < 0,01 p ₄₋₅ = 0,007 p ₄₋₆ < 0,01 p ₅₋₇ = 0,035 p ₆₋₇ < 0,05
HELLP-синдром, n (%)	0	4 (28,6)	0	2 (10,0)	0	0	0	0	–

* 6 женщин были родоразрешены во II триместре.

** 3 женщины были родоразрешены во II триместре.

Распространенность протеинурии варьировала в пределах 92–100% в группах с ПЭ.

Важно отметить, что HELLP-синдром был диагностирован только у пациенток с тяжелой ПЭ: у 4 (28,6%) с РтПЭ и у 2 (10%) с ПтПЭ. Наличие СЗРП и HELLP-синдрома при тяжелой ПЭ свидетельствует о полиорганных нарушениях в этих группах женщин.

Дебют гипертензии и протеинурии подгруппе РуПЭ произошел в $27,4 \pm 3,2$ и $31,6 \pm 2,3$ нед соответственно, в подгруппе РтПЭ — в $25,9 \pm 3,86$ и $28,25 \pm 3,77$ нед, ПуПЭ — в $36,3 \pm 2,36$ и $35 \pm 2,47$ нед, ПтПЭ — в $35,7 \pm 1,95$ и $36,3 \pm 1,95$ нед, в группе ПЭ на фоне ХАГ — в $23,1 \pm 10,9$ и $32,85 \pm 5,77$ нед.

В группах ГАГ и ХАГ гипертензия дебютировала в $31,95 \pm 4,75$ и $25,2 \pm 10,43$ нед соответственно.

Показатели протеинурии в подгруппе ПтПЭ были существенно выше таковых в подгруппе ПуПЭ ($p = 0,006$). То же касалось и значений суточной протеинурии ($p = 0,006$ при сравнении с подгруппой ПуПЭ и $p = 0,036$ при сравнении с группой ПЭ на фоне ХАГ).

Соотношение sFlt-1/PlGF было самым высоким в подгруппе РтПЭ и самым низким в группе ХАГ (см. табл. 2).

Сравнительный анализ антигипертензивной и нейропротективной терапии среди пациенток с повышенным АД показал значимые различия между группами (табл. 3). Так, однокомпонентную гипотензивную терапию значительно чаще получали пациентки с ГАГ и ПуПЭ в сравнении с больными РтПЭ ($p = 0,005$) и ПЭ на фоне ХАГ ($p = 0,002$). Пациентки с ХАГ статистически значимо чаще обходились однокомпонентной терапией в сравнении с женщинами с РтПЭ ($p = 0,044$). Участницы групп ПтПЭ и ХАГ также получали однокомпонентную терапию статистически значимо чаще в сравнении с пациентками с ПЭ на фоне ХАГ ($p = 0,022$).

Двухкомпонентная терапия статистически значимо чаще назначалась женщинам с РтПЭ, ХАГ и ПЭ на фоне ХАГ, чем беременным с ПуПЭ и ГАГ.

Статистически значимых различий в частоте назначения трехкомпонентной терапии не было.

Противосудорожную терапию получали все беременные с тяжелыми формами ПЭ. Таким образом, частота введения магния сульфата была статистически значимо выше в подгруппах РтПЭ и ПтПЭ в сравнении с таковой у пациенток с ПуПЭ и ГАГ ($p < 0,0001$). Нейропротективная (противосудорожная) терапия чаще назначалась пациенткам с ПЭ на фоне ХАГ в сравнении с женщинами с ПуПЭ и ГАГ ($p = 0,003$).

Характер суточного ритма, по данным суточного мониторирования АД, представлен в таблице 4. Согласно результатам сравнительного анализа, частота нормального снижения ночного АД (диппер) была статистически значимо выше в группе ГАГ в сравнении с таковой в подгруппах РтПЭ ($p = 0,003$), ПтПЭ и при ПЭ на фоне ХАГ ($p = 0,024$).

Частота недостаточного снижения АД в ночные часы (нон-диппер) была самой высокой в подгруппах с тяжелой ПЭ, причем в подгруппе РтПЭ этот показатель был значимо выше такового у пациенток с ГАГ ($p = 0,029$), а в подгруппе с ПтПЭ — пациенток с ПуПЭ ($p = 0,01$) и ГАГ ($p = 0,005$).

Частота нон-дипперов отдельно по систолическому и диастолическому АД, а также найт-пикеров со стабильно повышенным АД в ночные часы статистически значимо не различалась между группами. Однако найт-пикеры были только у пациенток подгруппы РтПЭ (20%), групп ХАГ (10%) и ПЭ на фоне ХАГ (20%).

Наименьшим срок родоразрешения был в подгруппе РтПЭ — $29,83 \pm 3,58$ нед: $p = 0,041$ при сравнении с подгруппой РуПЭ ($33,98 \pm 3,34$ нед) и $p < 0,0001$ при сравнении с остальными группами: ПуПЭ — $38,06 \pm 1,72$ нед, ПтПЭ — $37,51 \pm 1,44$ нед, ГАГ — $37,78 \pm 1,11$ нед; ХАГ — $37,59 \pm 2,35$ нед;

Таблица 3

Антигипертензивная и противосудорожная терапия у беременных с гипертензивными нарушениями, n (%)

Терапия	IA под-группа (n = 5) ₁	IB под-группа (n = 20) ₂	IIA под-группа (n = 20) ₃	IIB под-группа (n = 20) ₄	III группа (n = 20) ₅	IV группа (n = 20) ₆	V группа (n = 20) ₇	P
Однокомпонентная	4 (80)	10 (50)	19 (95)	15 (75)	19 (95)	15 (75)	9 (45)	$p_{2-3} = 0,005$ $p_{2-5} = 0,005$ $p_{2-6} = 0,044$ $p_{3-7} = 0,002$ $p_{4-7} = 0,022$ $p_{5-7} = 0,002$ $p_{6-7} = 0,022$
Двухкомпонентная	1 (20)	9 (45)	1 (5)	5 (25)	1 (5)	6 (30)	7 (35)	$p_{2-3} = 0,011$ $p_{2-5} = 0,011$ $p_{3-6} = 0,002$ $p_{3-7} = 0,002$ $p_{5-6} = 0,003$ $p_{5-7} = 0,003$
Трехкомпонентная	0	1 (5)	0	0	0	0	4 (20)	–
Противосудорожная	3 (60)	20 (100)	2 (10)	14 (70)	2 (10)	3 (15)	12 (60)	$p_{2-3} < 0,0001$ $p_{2-5} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,0001$ $p_{3-5} < 0,0001$ $p_{3-7} = 0,003$ $p_{5-7} = 0,003$

Степень снижения ночного артериального давления (АД), по данным суточного мониторингирования, у беременных с гипертензивными нарушениями, n (%)

Особенности суточного ритма	IA под-группа (n = 5) ₁	IB под-группа (n = 20) ₂	IIA под-группа (n = 20) ₃	IV под-группа (n = 20) ₄	III группа (n = 20) ₅	IV группа (n = 20) ₆	V группа (n = 20) ₇	P
Диппер	2 (40)	2 (10)	8 (40)	4 (20)	12 (60)	6 (30)	4 (20)	p ₂₋₅ = 0,003 p ₄₋₅ = 0,024 p ₅₋₇ = 0,024
Нон-диппер	2 (40)	8 (40)	4 (20)	2 (10)	10 (50)	5,6	1 (5)	p ₂₋₅ = 0,029 p ₃₋₄ = 0,01 p ₄₋₅ = 0,005
Нон-диппер по систолическому АД	1 (20)	7 (35)	6 (30)	5 (25)	5 (25)	5 (25)	6 (30)	–
Нон-диппер по диастолическому АД	0	1 (5)	3 (15)	1 (5)	0	0	0	–
Найт-пикер	0	4 (20)	0	0	0	2 (10)	4 (20)	–

ПЭ на фоне ХАГ — 34,18 ± 4,14 нед, контрольная группа — 39,38 ± 1,04 нед.

Плановое родоразрешение чаще имело место в группах ПуПЭ (p = 0,011), ГАГ (p = 0,004) и ХАГ (p < 0,0001), чем в подгруппе ПтПЭ. Большинство женщин из группы ХАГ были родоразрешены планово в отличие от пациенток группы ПЭ на фоне ХАГ (p = 0,002). Ни одна из женщин из группы ранней ПЭ не была родоразрешена в плановом порядке, и различия были статистически значимыми при сравнении со всеми исследуемыми группами (p < 0,0001 — p = 0,043).

Очень ранние преждевременные роды в сроке 22–27,6 нед произошли только у 5 (25%) женщин с РтПЭ и у 3 (15%) с ПЭ на фоне ХАГ. Ранние преждевременные роды в сроке 28–33,6 нед встречались только у женщин с ПЭ: с РуПЭ — у 2 (40%), с РтПЭ — у 9 (45%), с ПЭ на фоне ХАГ — у 6 (30%), что было статистически значимо чаще, чем в подгруппах ПуПЭ, ПтПЭ и группах ГАГ и ХАГ (для всех трех сравнений p = 0,043; p = 0,002 и p = 0,027 соответственно) и контрольной (p = 0,005; p < 0,0001 и p = 0,002 соответственно).

Частота преждевременных родов в сроке 34–36,6 нед была выше в подгруппах РуПЭ, РтПЭ и ПтПЭ в сравнении с таковой в группах ГАГ, ХАГ, ПЭ на фоне ХАГ (p = 0,003, p = 0,027 и p = 0,013 соответственно) и контрольной (p = 0,0001, p = 0,002 и p = 0,001 соответственно).

Таким образом, ни одна из женщин из группы ранней ПЭ не была родоразрешена в доношенном сроке в отличие от женщин с ГАГ, ХАГ и контрольной группы. Более того, этот показатель в подгруппе РтПЭ был даже ниже, чем в группе ПЭ на фоне ХАГ (p < 0,0001). В подгруппе ПтПЭ своевременно родоразрешены 13 (65%) женщин, что статистически значимо реже, чем в группах ГАГ (p = 0,013), ХАГ (p = 0,013) и контрольной (p < 0,0001). В группе ПЭ на фоне ХАГ в доношенном сроке родоразрешили 11 (55%) женщин, что также статистически значимо реже, чем в группах ГАГ (p = 0,002), ХАГ (p = 0,002) и контрольной (p < 0,0001).

Масса тела новорожденного была самой низкой в группах ранней ПЭ. В подгруппе ПтПЭ и группе ПЭ на фоне ХАГ масса новорожденного была статистически значимо ниже в сравнении с таковой в группах ПуПЭ (p = 0,002 и p = 0,001 соответственно), ГАГ (p = 0,004) и ХАГ (p = 0,023 и p = 0,009 соответственно).

Дети с СЗРП наиболее часто рождались в подгруппе РтПЭ (60%), по этому параметру указанная подгруппа отлича-

лась от все остальных, кроме подгруппы РуПЭ (p < 0,0001 — p = 0,036). В подгруппе с ПтПЭ частота СЗРП равнялась 40%, что было значительно выше таковой в группе ХАГ (p = 0,034).

Обращает на себя внимание высокая частота осложнений раннего неонатального периода в группах с ранней ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ (респираторного дистресс-синдрома, врожденной пневмонии, внутрижелудочкового кровоизлияния).

Ранняя неонатальная смерть зарегистрирована в двух группах при экстремально раннем родоразрешении: РтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ — по два случая в каждой. Все остальные дети после периода выхаживания на 1-м и 2-м этапах неонатологических отделений выписаны домой.

У всех пациенток с ГАГ АД нормализовалось в течение первой недели после родов, что статистически значимо чаще, чем у других родильниц (p < 0,0001 — p = 0,043). У половины женщин с ПуПЭ также произошла нормализация АД, т.е. существенно чаще, чем в группе пациенток с ПЭ на фоне ХАГ (p = 0,043). Отсутствие нормализации АД спустя 6 нед после родоразрешения наблюдалось в подгруппах РтПЭ, ПтПЭ и группе ХАГ (10–25%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные продемонстрировали различия в семейном и акушерском анамнезе беременных с различными гипертензивными расстройствами, которые создают неблагоприятный фон для течения беременности. Сравнительный клинико-анамнестический анализ выявил наибольшие различия между группами в отношении частоты ПЭ в анамнезе. Полученные результаты согласуются с литературными данными о прогностической значимости перенесенной ПЭ [14]. В подгруппе с ПтПЭ отмечалась высокая частота СЗРП. Вероятно, следствием указанного факта стало более частое нарушение ФПК и МПК, по данным УЗ-доплерометрии, в подгруппе ПтПЭ, чем в группах ГАГ, ХАГ (p = 0,006) и контрольной (p < 0,0001), где ФПК и МПК были в норме, что согласуется с данными литературы [15, 16].

Несмотря на сопоставимые значения протеинурии в группах с ПЭ, все же она была статистически значимо выше в подгруппе ПтПЭ, чем ПуПЭ (p = 0,006). Показатели суточной протеинурии также были значимо выше у пациенток с ПтПЭ в сравнении с таковыми при ПуПЭ (p = 0,006) и ПЭ на фоне ХАГ (p = 0,036). Некоторые профессиональные сообщества [1, 17] рекомендуют исключить протеинурию из критериев

диагностики ПЭ. Мы считаем, что это не столько диагностический маркер, сколько важный инструмент мониторинга тяжести состояния беременной в случаях тяжелой ПЭ, что соответствует литературным данным [12].

Вполне ожидаемо, что соотношение sFlt-1/PlGF было самым высоким в подгруппе РтПЭ, что отражает выраженность плацентарных нарушений и, как следствие, более тяжелое течение заболевания у этих пациенток. В то же время в группе ХАГ соотношение маркеров было самым низким, что, вероятно, связано с развитием компенсаторных механизмов у этих пациенток, тем более что к моменту наступления беременности у всех отмечались нормальные значения АД без медикаментозной поддержки. Полученные результаты в отношении высоких значений соотношения sFlt-1/PlGF при ПЭ согласуются с литературными данными [12, 13]. Однако сведения о соотношении sFlt-1/PlGF при других гипертензивных расстройствах во время беременности нами не найдены.

Также важно отметить, что доля пациенток-дипперов статистически значимо выше в группе ГАГ, чем в РтПЭ ($p = 0,003$), ПтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ ($p = 0,024$), в то время как доля женщин-нон-дипперов была самой высокой в группах с тяжелой ПЭ.

Возможно, указанные различия обусловили более высокую частоту назначения одноконтентной гипотензивной терапии пациенткам с ПуПЭ, ГАГ и ХАГ, чем женщинам с РтПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Пациентки из подгруппы ПтПЭ также получали одноконтентную терапию существенно чаще, чем участницы с ПЭ на фоне ХАГ.

Полученные нами данные подтверждают неоспоримый факт наиболее тяжелого течения ПЭ при ее ранней манифестации. При этом РтПЭ характеризуется более частым развитием HELLP-синдрома и СЗРП. Наибольшее значение sFlt/PlGF именно в этой группе, по-видимому, отражает выраженные нарушения плацентации, которые, согласно общепринятой теории патогенеза ПЭ, лежат в основе данной патологии. В связи с необходимостью досрочного родоразрешения наименее благоприятные неонатальные исходы наблюдались в группе ранней ПЭ, причем в подгруппе РтПЭ частота неонатальных осложнений была статистически значимо выше в сравнении с остальными группами. В то же время у пациенток из подгруппы ПтПЭ в нашем исследовании также фиксировались такие осложнения ПЭ, как HELLP-синдром и СЗРП, а значения протеинурии даже были несколько выше, чем в других группах с ПЭ. Однако, вероятно, в связи с более поздними сроками развития заболевания неонатальные исходы в данной группе были относительно благоприятными. Необходимо отметить, что ПЭ, развившаяся на фоне

ХАГ на любом сроке, протекает тяжелее, чем поздняя ПЭ, о чем свидетельствуют более ранние сроки родоразрешения и худшие исходы для плода.

Согласно нашим результатам, наилучшие исходы как для матери, так и для плода имели место в группах ГАГ и неосложненной ХАГ. Вероятно, это связано с высокой комплаентностью к проводимой антигипертензивной терапии среди данных пациенток, ведь они значительно чаще принимали всего один антигипертензивный препарат, чем участницы других групп. Важно напомнить, что у всех пациенток с ГАГ АД нормализовалось в течение первых семи дней после родов.

В нашем исследовании подгруппа РуПЭ была малочисленна, несмотря на тщательный поиск пациенток. Мы полагаем, что это связано с тем, что тяжесть ПЭ при ее раннем дебюте практически во всех случаях прогрессивно нарастает. Еще в 2014 г. Американская коллегия акушеров и гинекологов предложила исключить термин «умеренная» ПЭ, поскольку основной чертой этого грозного заболевания является его внезапное и быстрое прогрессирование [17]. Обращалось внимание клиницистов на необходимость особой бдительности в отношении этих пациенток. По мнению экспертов, следует заменить существующую классификацию умеренной и тяжелой ПЭ на «ПЭ с тяжелыми симптомами» и «ПЭ без тяжелых симптомов», что исключает возможность «мягкого» течения ПЭ. Международное общество изучения гипертензивных расстройств во время беременности также поддерживает данные рекомендации [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно представленным результатам, гестационные гипертензивные расстройства вносят неравнозначный вклад в течение беременности. Полученные нами результаты также подтверждают непредсказуемость течения и быстрые сроки перехода умеренной преэклампсии (ПЭ) в тяжелую форму.

Таким образом, при оценке клинико-анамнестических факторов риска с акцентом на перенесенную ПЭ целесообразно выделить группу женщин для тщательного мониторинга с ранних сроков беременности с целью профилактики неблагоприятных исходов (потерь беременности, гипертензивных осложнений, синдрома задержки развития плода). Поскольку среди гипертензивных расстройств беременных наиболее тяжелыми в плане исходов для женщины и новорожденного являются ранняя и поздняя тяжелая ПЭ и ПЭ на фоне хронической АГ, рекомендуется направлять таких беременных в лечебно-профилактические учреждения 3-й группы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F.P., Saito S. et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*. 2018; 72(1): 24–43. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
2. Khan K.S., Wojdyla D., Say L., Gülmezoglu A.M., Van Look P.F. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006; 367(9516): 1066–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9
3. Kuklina E.V., Ayala C., Callaghan W.M. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113(6): 1299–306. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181a45b25
4. Raymond D., Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2011; 66(8): 497–506. DOI: 10.1097/OGX.0b013e3182331028
5. Stubert J., Ullmann S., Dieterich M., Diedrich D., Reimer T. Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and

analysis of predictors for perinatal outcome. *J. Perinat. Med.* 2014; 42(5): 617–27. DOI: 10.1515/jpm-2013-0285

6. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология*. 2013; 10: 4–11. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyaeva E.M. Rannyya i pozdnaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 10: 4–11. (in Russian)]
7. Kucukgoz Gulec U., Ozgunen F.T., Buyukkurt S., Guzel A.B., Urunsak I.F., Demir S.C. et al. Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2013; 26(12): 1228–33. DOI: 10.3109/14767058.2013.776533
8. Tranquilli A.L., Brown M.A., Zeeman G.G., Dekker G., Sibai B.M. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens.* 2013; 3(1): 44–7. DOI: 10.1016/j.preghy.2012.11.001

9. Khodzhaeva Z.S., Kogan Y.A., Shmakov R.G., Klimenchenko N.I., Akatyeva A.S., Vavina O.V. et al. *Clinical and pathogenetic features of early- and late-onset pre-eclampsia*. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2016; 29(18): 2980–6. DOI: 10.3109/14767058.2015.1111332
10. Parra-Cordero M., Rodrigo R., Barja P., Bosco C., Rencoret G., Sepúlveda-Martinez A. et al. *Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41(5): 538–44. DOI: 10.1002/uog.12264
11. Cheng Y.W., Kaimal A.J., Bruckner T.A., Halloran D.R., Caughey A.B. *Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared with deliveries between 37 and 40 weeks of gestation*. *BJOG.* 2011; 118(2): 1446–54. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03045.x
12. Lisonkova S., Joseph K.S. *Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(6): 544.e1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019
13. Адамян Л.В., Серов В.Н., Филиппов О.С., Ходжаева З.С., Башмакова Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. *Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения)*. В кн.: *Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения*. М.: Медицина; 2018: 372–440. [Adamyan L.V., Serov V.N., Filippov O.S., Khodzhaeva Z.S., Bashmakova N.V., Belokrinitskaya T.E. i dr. *Gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)*. V kn.: *Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya*. М.: Meditsina; 2018: 372–440. (in Russian)]
14. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G.; High Risk of Preeclampsia Identification Group. *Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies*. *BMJ.* 2016; 353: i1753. DOI: 10.1136/bmj.i1753
15. Kattah A., Milic N., White W., Garovic V. *Spot urine protein measurements in normotensive pregnancies, pregnancies with isolated proteinuria and preeclampsia*. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017; 313(4): 418–24. DOI: 10.1152/ajpregu.00508.2016
16. Dong X., Gou W., Li C., Wu M., Han Z., Li X. et al. *Proteinuria in preeclampsia: not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes*. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 8: 60–4. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.03.005
17. *Hypertension in pregnancy, developed by the Task Force on Hypertension in Pregnancy*. *American College of Obstetricians and Gynecologists*; 2014. 100 p. **D**



Клинико-эластографическая оценка вариантов подготовки незрелой шейки матки к родам

О.Г. Пекарев, Е.С. Брега, С.С. Луньков, А.И. Гус

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель исследования: провести комплексную оценку эффективности комбинированного метода подготовки шейки матки к родам при помощи расширителей DILAPAN-S в сочетании с пероральным приемом мифепристона.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 200 беременных женщин в возрасте от 23 до 38 лет с неготовностью мягких родовых путей к родам и наличием показаний к преиндукции родов. У 50 женщин (1-я группа) для подготовки шейки матки к родам использовали DILAPAN-S — 4 расширителя, которые вводили на срок до 12 ч, — в сочетании с пероральным приемом мифепристона в дозе 200 мг 2 раза с интервалом 24 ч. При этом DILAPAN-S устанавливали одновременно с приемом второй таблетки мифепристона. Во 2-ю группу вошли 50 беременных, подготовку шейки матки у которых осуществляли только при помощи введения 4 расширителей DILAPAN-S. У 50 пациенток, которые составили 3-ю группу, подготовку к родам производили путем введения в шейку матки катетера Фолея на срок до 12 ч. У 50 пациенток 4-й группы подготовку мягких родовых путей к родам осуществляли с помощью интрацервикального введения геля, содержащего простагландин E₂ в дозе 0,5 мг, двукратно с интервалом 6 ч. Зрелость шейки матки оценивали по шкале Бишопа и методом ультразвуковой эхоэластографии. В ходе исследования все участницы были разделены на три подгруппы в зависимости от степени зрелости шейки матки (по шкале Бишопа) до начала преиндукции родов. В подгруппу А (n = 66) включены пациентки с оценкой зрелости шейки матки от 0 до 2 баллов; в подгруппу Б (n = 69) — 3–4 балла; в подгруппу В (n = 65) — 5–6 баллов. Из каждой подгруппы методом случайной выборки отобраны по 10 пациенток для оценки зрелости шейки матки до и после преиндукции при помощи эхоэластографии.

Результаты. Наибольшую эффективность по сравнению с другими методами показала комбинированная преиндукция осмотическими дилататорами DILAPAN-S и мифепристон: 11,4 ± 0,21 балла по шкале Бишопа против 10,2 ± 0,2, 9,4 ± 0,3 и 9,67 ± 0,25 балла во 2-й, 3-й и 4-й группах соответственно (p < 0,05 во всех случаях). Наименьшие показатели коэффициента жесткости (Strain Ratio) также отмечены у пациенток с комбинированной преиндукцией: 1,23 ± 0,04 против 1,63 ± 0,07, 1,7 ± 0,08 и 1,83 ± 0,1 (p < 0,05 во всех случаях). Введение DILAPAN-S в сочетании с приемом мифепристона в 1Б подгруппе не имело преимуществ по сравнению с монотерапией DILAPAN-S во 2Б подгруппе (11,3 ± 0,42 и 10,3 ± 0,26 балла), что указывает на допустимость экономии мифепристона у беременных с изначальной степенью зрелости шейки матки 3–4 балла.

Заключение. Отмечена более высокая эффективность комбинированного применения DILAPAN-S и мифепристона по сравнению с остальными способами подготовки шейки матки к родам. Эффективность данного метода подтверждена как субъективной оценкой зрелости шейки матки по шкале Бишопа, так и более объективной оценкой с использованием эхоэластографии для определения цветового эластотипа и расчета коэффициента жесткости (Strain Ratio).

Ключевые слова: подготовка шейки матки к родам, преиндукция родов, мифепристон, DILAPAN-S, катетер Фолея, простагландин E₂, эластография шейки матки.

Вклад авторов: Пекарев О.Г. — лечение пациентов, разработка дизайна, проверка критически важного содержания, одобрение окончательной версии статьи; Брега Е.С. — сбор клинического материала, обзор литературы по теме статьи; Луньков С.С. — сбор и интерпретация данных, обзор литературы по теме статьи; Гус А.И. — проверка критически важного содержания, одобрение окончательной версии статьи, утверждение рукописи для публикации.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Пекарев О.Г., Брега Е.С., Луньков С.С., Гус А.И. Клинико-эластографическая оценка вариантов подготовки незрелой шейки матки к родам // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 22–28. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-22-28



Clinical and Elastographic Assessment of Immature Vesical Cervix Preparations for Delivery

O.G. Pekarev, E.S. Brega, S.S. Lunkov, A.I. Gus

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997

Study Objective: to perform a comprehensive assessment of the efficiency of a combined method to prepare vesical cervix for delivery using DILAPAN-S dilators together with oral mifepristone.

Брега Евгений Сергеевич — врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: e_brega@oparina4.ru

Гус Александр Иосифович — д. м. н., профессор, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1464-2786. E-mail: a_gus@oparina4.ru

Луньков Станислав Сергеевич — врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 9587-2340. E-mail: s_lunkov@oparina4.ru

Пекарев Олег Григорьевич — д. м. н., профессор, заместитель директора Института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8752-7457. E-mail: o_pekarev@oparina4.ru

Study Design: prospective cohort study.

Materials and Methods: the study enrolled 200 pregnant women aged 23-38 years old with soft birth canal unprepared for delivery and indications for delivery pre-induction. 50 women (group 1) had their vesical cervix prepared for delivery using DILAPAN-S — 4 dilators inserted for up to 12 hours, together with oral mifepristone 200 mg twice with a 24-hour interval. DILAPAN-S were inserted together with the second mifepristone dose. Group 2 included 50 pregnant women, vesical cervix of which was prepared using 4 DILAPAN-S dilators only. 50 patients in group 3 prepared for delivery with Foley catheter inserted for up to 12 hours. Group 4 (50 patients) had their birth canal prepared for delivery using intracervical gel containing E₂ (0.5 mg) twice with a 6-hour interval. Vesical cervix maturity was assessed using Bishop's scale and ultrasound examination.

For the study, all patients were divided into three sub-groups depending on their vesical cervix maturity (Bishop's scale) prior to delivery pre-induction. Sub-group A (n = 66) included patients with their vesical cervix maturity of 0–2 points; sub-group B (n = 69) — 3–4 points; sub-group C (n = 65) — 4–6 points. 10 patients from each group were randomly selected to assess their vesical cervix density prior to and after pre-induction using sonoelastography.

Study Results: the most efficient was the method combining DILAPAN-S dilators and oral mifepristone: 11.4 ± 0.21 points (Bishop's scale) vs. 10.2 ± 0.2, 9.4 ± 0.3, and 9.67 ± 0.25 in group 2, 3 and 4, respectively (p < 0.05 in all cases). The lowest Strain Ratio was recorded in patients with combined pre-induction: 1.23 ± 0.04 vs. 1.63 ± 0.07, 1.7 ± 0.08, and 1.83 ± 0.1 (p < 0.05 in all cases).

DILAPAN-S insertion in combination with oral mifepristone in group 1B was not advantageous if compared with DILAPAN-S only in group 2B (11.3 ± 0.42 and 10.3 ± 0.26 points), thus mifepristone may be not used in pregnant women with initially immature vesical cervix of 3–4 points.

Conclusion: combined therapy with DILAPAN-S and mifepristone is more efficient versus all other methods to prepare vesical cervix for birth. Efficiency of this method is confirmed both by subjective assessment of vesical cervix maturity (Bishop's scale) and more objective assessment using sonoelastography to identify the colour elastotype and Strain Ratio calculations.

Keywords: vesical cervix preparation for delivery, delivery pre-induction, mifepristone, DILAPAN-S, Foley catheter, E₂ prostaglandin, vesical cervix elastography.

Contribution: Pekarev O.G. — patient management, study design, review of critically important material, approval of the final article version; Brega E.S. — a set of clinical material, thematic publications reviewing; Lunkov S.S. — data collection and interpretation, thematic publications reviewing; Gus A.I. — review of critically important material, approval of the final article version, approval of the manuscript for publication.

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

For reference: Pekarev O.G., Brega E.S., Lunkov S.S., Gus A.I. Clinical and Elastographic Assessment of Immature Vesical Cervix Preparations for Delivery. Doctor.Ru. 2019; 11(166): 22–28. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-22-28

В последние годы значительно повысилась частота индукции и преиндукции родов [1–4]. Необходимость подготовки шейки матки к родам, как правило, связана с такими состояниями, как перенашивание беременности, преэклампсия, изосенсибилизация по резус-фактору или системе ABO, а также с тенденцией к макросомии и рождению крупного плода, преждевременным излитием околоплодных вод в доношенном сроке, рядом экстрагенитальных и онкологических заболеваний матери, требующих досрочного родоразрешения [5, 6].

Степень зрелости шейки матки в клинической практике оценивается по модифицированной шкале Бишопа, которая используется для прогнозирования успешной индукции родов [7–9]. Зрелой считается шейка матки с оценкой по шкале Бишопа более 10 баллов, что является одним из критериев для проведения плановой амниотомии, а также предиктором самопроизвольного начала родовой деятель-

ности (табл. 1). При оценке по шкале Бишопа от 0 до 6 баллов шейка матки считается незрелой.

Важную роль в определении степени зрелости шейки матки играет ее консистенция (степень размягчения), поэтому объективная оценка зрелости (жесткости) шейки матки методом ультразвуковой эластографии может быть полезна при прогнозировании исхода преиндукции и индукции родовой деятельности [10–12]. Согласно метаанализу, проведенному A.S. Hatfield и соавт. в 2007 году, эхографически определенная длина шейки матки не связана с исходом индукции родов [13]. В связи с этим разработаны два подхода к эластографии шейки матки для количественного и объективного определения ее жесткости: компрессионная эластография и эластография сдвиговой волной. Количество исследований, в которых данный метод применяется с целью предикции преждевременных родов и индукции родов, увеличивается с каждым годом [14–17].

Таблица 1

Оценка степени зрелости шейки матки по шкале Бишопа

Баллы	Раскрытие шейки матки, см	Длина шейки матки, см	Расположение предлежащей части относительно седалищных остей	Консистенция шейки матки	Положение шейки матки относительно проводной оси таза
0	Закрыта	> 4	На 3 см выше (над входом малого таза)	Плотная	Кзади
1	1–2 (1 палец)	2–4	На 2 см выше (прижата ко входу малого таза)	Частично размягчена	Кпереди или по проводной оси таза
2	3–4 (2 пальца)	1–2	На 1 см выше или на уровне (малым или большим сегментом в полости малого таза)	Мягкая	–
3	5* (больше 2 пальцев)	< 1	На 1–2 см ниже (головка в широкой или узкой части полости малого таза)	–	–

На сегодняшний день существует два подхода к эластографической оценке плотности шейки матки: качественная (цветовая кодировка эластичности тканей), которая осуществляется визуально, и количественная оценка — расчет коэффициента жесткости (Strain Ratio — отношение степени плотности измеряемой и референсной ткани) [18–20]. В ряде исследований используется именно коэффициент жесткости как более объективный и оператор-независимый показатель [14–17].

Цель исследования — провести комплексную оценку эффективности комбинированного метода подготовки шейки матки к родам при помощи расширителей DILAPAN-S в сочетании с пероральным приемом мифепристона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование вошли 200 беременных женщин в возрасте от 23 до 38 лет (средний возраст — $29,6 \pm 3,38$ года) и сроком беременности от 259 до 284 дней (средний срок — $276,4 \pm 6,2$ дня). Критериями включения в исследование были одноплодная беременность, головное предлежание плода, срок гестации 37 недель и более, неготовность мягких родовых путей к родам (оценка по шкале Бишопа от 0 до 6 баллов).

Показаниями к преиндукции родов стали тенденция к перенашиванию или рождению крупного плода, соматические заболевания, осложняющие течение беременности (хроническая АГ, заболевания почек, хронические заболевания легких, антифосфолипидный синдром, СД), и онкологические заболевания, требующие досрочного родоразрешения, а также длительно текущая умеренно выраженная преэклампсия, или преэклампсия средней тяжести (МКБ-10), не поддающаяся медикаментозной коррекции; явления изо-сенсibilизации по резус-фактору или системе ABO (с учетом клинико-лабораторных данных).

В 1-ю группу были включены 50 беременных, у которых для подготовки шейки матки к родам использовали 4 расширителя DILAPAN-S в сочетании с двукратным пероральным приемом 200 мг мифепристона с интервалом 24 ч. Осмодилататоры вводили на срок до 12 ч. При этом DILAPAN-S устанавливали одновременно с приемом второй таблетки мифепристона.

Во 2-ю группу вошли 50 беременных, подготовку шейки матки у которых осуществляли только при помощи введения 4 расширителей DILAPAN-S. У 50 пациенток 3-й группы подготовку к родам производили путем введения в шейку матки катетера Фолея на срок до 12 ч. У 50 пациенток 4-й группы подготовка мягких родовых путей осуществлялась с помощью двукратного интрацервикального введения геля, содержащего простагландин E_2 в дозе 0,5 мг, с интервалом 6 ч.

Зрелость шейки матки оценивали по шкале Бишопа в модификации J. Burnett (см. табл. 1) и методом ультразвуковой эластографии. В ходе исследования все участницы были разделены на три подгруппы в зависимости от степени зрелости шейки матки (по шкале Бишопа) до начала преиндукции родов. В подгруппу А (n = 66) были включены пациентки с оценкой зрелости шейки матки от 0 до 2 баллов; в подгруппу Б (n = 69) — 3–4 балла; в подгруппу В (n = 65) — 5–6 баллов. Из каждой подгруппы методом случайной выборки отобраны по 10 пациенток для оценки плотности шейки матки до и после преиндукции при помощи соноэластографии.

Эластографическое исследование проводили на ультразвуковом аппарате Hitachi Preirus (Япония) трансвагинально датчиком с частотой 6 МГц. Рассчитывали коэффициент

жесткости и осуществляли качественную оценку, согласно следующей классификации [12, 21–23]:

1-й эластотип имеет однотонное окрашивание, картируется зеленым цветом, характеризует участок ткани как эластичный;

2-й эластотип имеет мозаичное окрашивание зеленым и синим цветами, также характеризует картируемый участок как эластичный;

3-й эластотип имеет двойное окрашивание, картируется синим цветом в центральной части и зеленым цветом по периферии, характеризует анализируемую ткань как эластичную с локальными зонами уплотнения;

4-й эластотип имеет однородное окрашивание, картируется синим цветом, характеризует участок шейки матки как плотный.

Для статистической обработки данных использовали электронные таблицы Microsoft Excel и пакет программ Statgraf (США). Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с вычислением средней арифметической величины (M), средней арифметической ошибки (m) и статистической значимости различий между показателями (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток составил $29,6 \pm 3,38$ года и не различался в группах сравнения (табл. 2). Не было и значимых различий в паритете родов, степени зрелости шейки матки по Бишопу (табл. 3) и оценке эластичности шейки матки (Strain Ratio) в группах сравнения до преиндукции (табл. 4).

При анализе показателей зрелости шейки матки (по Бишопу) после преиндукции наибольшую эффективность показало комбинированное использование DILAPAN-S и мифепристона по сравнению как с применением только DILAPAN-S, так и с введением катетера Фолея и интрацервикальным введением простагландина E_2 .

При этом в подгруппе 1Б введение DILAPAN-S в сочетании с приемом мифепристона не имело преимуществ по сравнению с монотерапией DILAPAN-S в подгруппе 2Б. Это указывает на допустимость экономии мифепристона у беременных с изначальной степенью зрелости шейки матки 3–4 балла.

Монотерапия DILAPAN-S более эффективна для подготовки шейки матки к родам, чем катетр Фолея ($p < 0,05$), но сопоставима по эффективности с введением простагландина E_2 . В то же время мы не выявили значимые отличия катетра Фолея от интрацервикального введения геля, содержащего простагландин E_2 (табл. 5).

Принимая во внимание, что оценка зрелости шейки матки по Бишопу не лишена некоторого субъективизма со стороны врача, были дополнительно изучены эхоэластограммы шейки матки беременных из групп сравнения для повышения объективности исследования.

Таблица 2

Возраст беременных в группах сравнения, годы (M ± m)

Подгруппы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
По группе в целом	$29,4 \pm 0,61$	$29,9 \pm 0,73$	$29,9 \pm 0,60$	$30,2 \pm 0,54$
А	$29,0 \pm 0,78$	$28,4 \pm 1,07$	$31,1 \pm 0,94$	$30,9 \pm 0,74$
Б	$28,9 \pm 1,12$	$31,3 \pm 1,65$	$30,6 \pm 0,93$	$30,7 \pm 1,05$
В	$30,3 \pm 1,26$	$30,0 \pm 0,91$	$28,1 \pm 1,04$	$29,0 \pm 0,97$

Таблица 3

Оценка зрелости шейки матки у беременных в группах сравнения до преиндукции по шкале Бишопа, баллы (M ± m)

Подгруппы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
По группе в целом	3,53 ± 0,28	3,47 ± 0,28	3,5 ± 0,29	3,5 ± 0,28
А	1,8 ± 0,13	1,8 ± 0,13	1,7 ± 0,15	1,8 ± 0,13
Б	3,4 ± 0,16*	3,3 ± 0,15*	3,4 ± 0,16*	3,4 ± 0,16*
В	5,4 ± 0,16*, **	5,3 ± 0,15*, **	5,4 ± 0,16*, **	5,4 ± 0,16*, **

Примечание. Здесь и в таблице 4: (*) — отличия от подгруппы А статистически значимы (p < 0,05); (**) — отличия от подгруппы Б статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 4

Оценка жесткости шейки матки у беременных (Strain Ratio) в группах сравнения до преиндукции (M ± m)

Подгруппы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
По группе в целом	3,85 ± 0,33	3,81 ± 0,36	3,81 ± 0,35	3,71 ± 0,34
А	6,10 ± 0,33	6,37 ± 0,28	6,14 ± 0,5	6,18 ± 0,35
Б	3,24 ± 0,26*	2,87 ± 0,23*	3,24 ± 0,12*	3,07 ± 0,20*
В	2,22 ± 0,09*, **	2,21 ± 0,12*, **	2,32 ± 0,09*, **	2,19 ± 0,13*, **

Таблица 5

Оценка зрелости шейки матки у беременных в группах сравнения после преиндукции по шкале Бишопа, баллы (M ± m)

Подгруппы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
По группе в целом	11,4 ± 0,21	10,2 ± 0,20*	9,4 ± 0,30*, **	9,67 ± 0,25*
А	11,2 ± 0,41	10,0 ± 0,33*	8,1 ± 0,72*, **	8,6 ± 0,52*, **
Б	11,3 ± 0,42	10,3 ± 0,26	9,9 ± 0,23*, ***	9,9 ± 0,23*, ***
В	11,7 ± 0,21	10,3 ± 0,45*	10,2 ± 0,20*, ***	10,5 ± 0,26*, ***

Примечание. Здесь и в таблице 6: (*) — отличия от 1-й группы статистически значимы (p < 0,05); (**) — отличия от 2-й группы статистически значимы (p < 0,05); (***) — отличия от подгруппы А статистически значимы (p < 0,05).

При эхоэластографии шейки матки пациенток 1А подгруппы до преиндукции на протяжении всей длины ткань окрашивалась преимущественно синим цветом, что характеризовало ее как плотную. После подготовки к родам на всем протяжении шейка матки окрашивалась преимущественно зеленым цветом, что характеризовало ее как эластичную (рис. 1).

В подгруппе 1Б при эхоэластографии шейка матки окрашивалась с преобладанием зеленого и голубого цветов

и лишь к области наружного зева — с участками синего цвета, что свидетельствовало о локальном уплотнении ткани в области наружного зева. На остальном протяжении шейка матки имела среднюю плотность. После подготовки к родам по всей длине шейки матки, включая область внутреннего и наружного зева, преобладал зеленый цвет, что характеризовало ткань как мягкую и эластичную (рис. 2).

При эхоэластографии шейки матки у пациенток 1В подгруппы ввиду первоначально высокой балльной оценки

Рис. 1. Эхоэластограмма шейки матки пациентки 1А подгруппы. Strain Ratio 6,1 до (А) и 1,4 после преиндукции (Б). Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

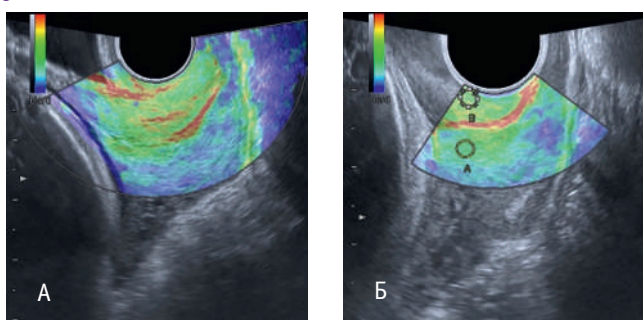
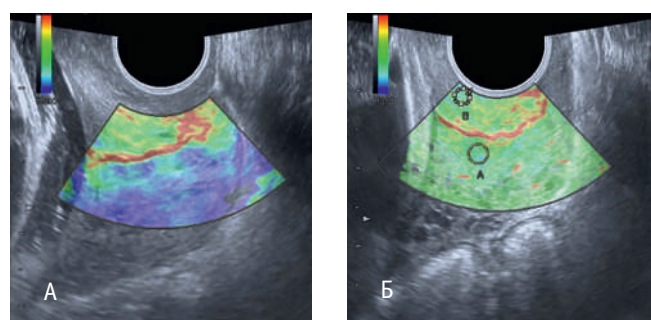


Рис. 2. Эхоэластограмма шейки матки пациентки 1Б подгруппы. Strain Ratio 3,24 до (А) и 1,08 после преиндукции (Б)



зрелости шейки матки определялись мягкая структура и смешанная окраска с преобладанием зеленого и красного цветов. Цветовая палитра характеризовала ее как эластичную. После подготовки к родам ткань имела смешанную окраску на всем протяжении шейки матки, включая область внутреннего зева, что указывало на ее мягкость и эластичность (рис. 3).

Сравнительное изучение эхоэластограмм шейки матки беременных, которым с целью преиндукции проводилась интрацервикальная осмотическая дилатация DILAPAN-S, показало, что в подгруппе 2А ткани имели плотную структуру. Синий цвет преобладал на протяжении всей шейки матки. Цветовая палитра расценивала ее как плотную. После подготовки вся шейка матки окрашивалась преимущественно зеленым цветом с небольшими включениями синего, что указывало на положительную динамику в ее созревании. Однако элементы синего окрашивания все же свидетельствовали о наличии в структуре мышечных волокон плотных элементов (рис. 4).

При эластографии шейки матки пациенток из 2Б подгруппы выявлено преобладание зеленого и голубого окрашивания шейки матки. Только в области наружного зева имелись участки синего цвета. Цветовая палитра свидетельствовала о более плотной структуре наружного зева. После подготовки к родам происходило изменение окраски тканей на зеленый цвет, что характеризовало шейку матки как эластичную (рис. 5).

У участниц подгруппы 2В по всей длине шейки матки окрашивалась с преобладанием зеленого и красного цветов, что указывало на ее мягкую структуру, и только область внутреннего зева имела голубую окраску, что говорило о повышенной жесткости тканей в этой зоне. При повторном осмотре на всем протяжении шейки матки и область внутреннего

зева имели смешанную окраску, которая характеризовала шейку матки как мягкую и эластичную (рис. 6).

При сравнении подгрупп 2-й группы повышение изначальной оценки по шкале Бишопа (см. табл. 5) ожидаемо сопровождалось снижением Strain Ratio с $6,37 \pm 0,28$ (2А) до $2,21 \pm 0,12$ (2В), $p < 0,05$ (см. табл. 4). Оценка зрелости шейки матки по шкале Бишопа у пациенток 2-й группы после преиндукции родов значительно не изменилась: $10,0 \pm 0,33$ (2А) и $10,3 \pm 0,45$ (2В). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности использования DILAPAN-S для подготовки шейки матки к родам вне зависимости от изначальной зрелости шейки матки. При этом Strain Ratio после преиндукции родов был тем ниже, чем выше зрелость шейки матки до нее.

У пациенток 3А подгруппы ткани имели эхографическую характеристику жестких и малоэластичных структур, и цветовая палитра характеризовала ее как упругую (рис. 7).

Рис. 3. Эхоэластограмма шейки матки пациентки 1В подгруппы. Strain Ratio 2,22 до (А) и 1,22 после преиндукции (Б)

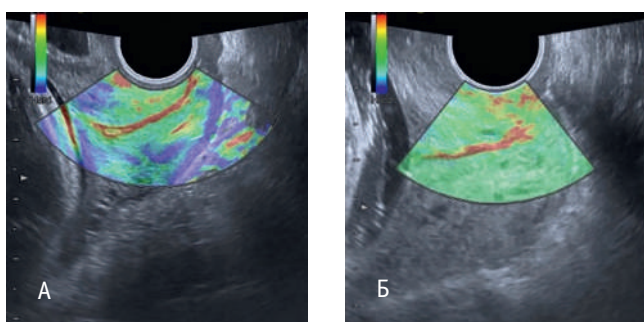


Рис. 4. Эхоэластограмма шейки матки пациентки 2А подгруппы. Strain Ratio 6,37 до (А) и 1,88 после преиндукции (Б)

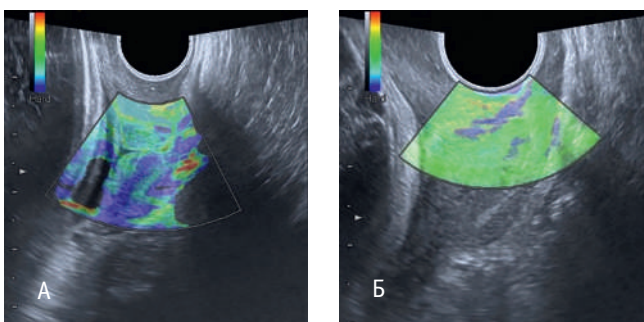


Рис. 5. Эхоэластограмма шейки матки пациентки 2Б подгруппы. Strain Ratio 2,87 до (А) и 1,54 после преиндукции (Б)

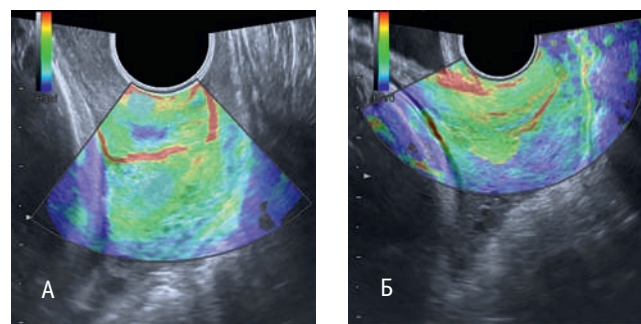


Рис. 6. Эхоэластограмма шейки матки пациентки 2В подгруппы. Strain Ratio 2,13 до (А) и 1,15 после преиндукции (Б)

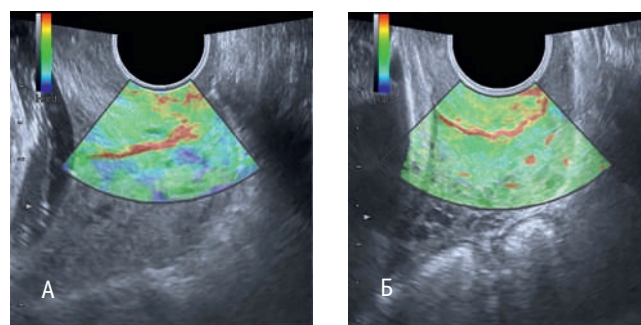
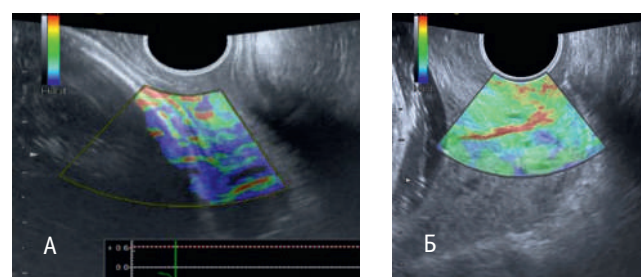


Рис. 7. Эхоэластограмма шейки матки пациентки 3А подгруппы. Strain Ratio 6,25 до (А) и 2,13 после преиндукции (Б)



При повторном осмотре у женщин, у которых с целью преиндукции применяли катетер Фолея, шейка матки на протяжении 2/3 своей длины окрашивалась уже преимущественно зеленым цветом (см. рис. 7).

При эхоэластографии шейки матки пациенток 3Б подгруппы наблюдалось окрашивание в зеленый цвет с сочетанием включений голубого и отдельных элементов синего. Только область внутреннего зева имела голубую окраску, указывающую на повышенную упругость. При повторном осмотре определялось смещение окрашивания в область зеленого цвета и исчезновение синего и голубого (рис. 8).

В 3В подгруппе шейка матки окрашивалась в зеленый цвет с включением красного. При повторном осмотре наблюдалось более равномерное распределение красного цвета среди участков, окрашенных в зеленые тона, что указывало на повышение эластичностей тканей (рис. 9).

Согласно данным участниц подгрупп 3-й группы, повышение начальной оценки по шкале Бишопа ожидаемо сопровождалось снижением Strain Ratio с $6,14 \pm 0,5$ до $2,32 \pm 0,09$

($p < 0,05$). Оценка зрелости шейки матки по шкале Бишопа у пациенток 3-й группы после преиндукции родов в подгруппе А была значимо ниже, чем в подгруппах Б и В; значимой разницы между подгруппами Б и В не установлено. Это дает основания утверждать, что эффективность катетера Фолея достаточно высока при зрелости шейки матки от 3 до 6 баллов и неудовлетворительна при оценке до 2 баллов по шкале Бишопа. При этом Strain Ratio после преиндукции родов был тем ниже, чем выше была зрелость шейки матки до нее.

При эхоэластографии шейки матки у пациенток 4А подгруппы определялась характерная картина для тканей, имеющих плотную структуру (рис. 10).

Шейка матки окрашивалась преимущественно синим цветом. После преиндукции простагландином E_2 происходило позеленение тканей, однако синее окрашивание по-прежнему присутствовало, что характеризовало шейку матки как тугоэластическую (см. рис. 10). Изменение индекса жесткости по сравнению с подгруппами А трех других групп было наименьшим (табл. 6), что указывало на неудовлетворительный эффект подготовки простагландином E_2 шейки матки зрелостью до 2 баллов.

При проведении эхоэластографии шейки матки у беременных 4Б подгруппы определялась картина, характерная для тканей, имеющих плотную структуру. Цветовая гамма свидетельствовала о наличии в шейке матки локальных уплотнений (Strain Ratio 3,07). После преиндукции простагландином E_2 происходило изменение окраски на зеленый цвет, что характеризовало шейку матки как упругую (рис. 11). Тем не менее изменение индекса жесткости по сравнению со всеми другими подгруппами также было наименьшим (см. табл. 6).

При интерпретации визуального ряда эхоэластограмм шейки матки у пациенток 4В подгруппы обращало на себя внимание, что шейка матки имела смешанную окраску на всем протяжении с преобладанием зеленого и красного цветов.

Рис. 8. Эхоэластограмма шейки матки пациентки 3Б подгруппы. Strain Ratio 3,24 до (А) и 1,58 после преиндукции (Б)

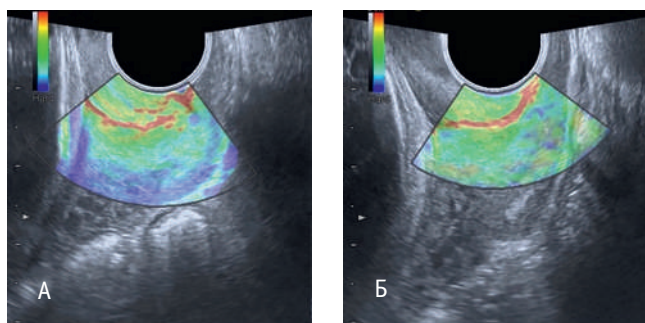


Рис. 9. Эхоэластограмма шейки матки пациентки 3В подгруппы. Strain Ratio 2,32 до (А) и 1,58 после преиндукции (Б)

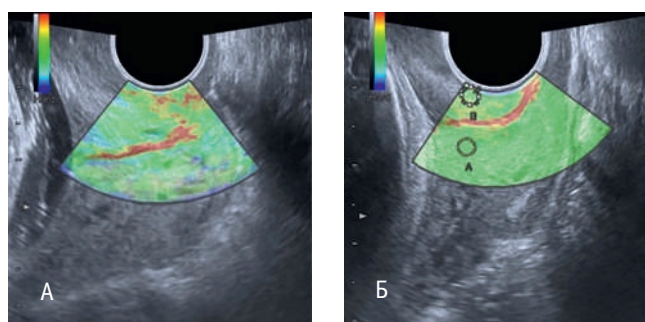


Рис. 10. Эхоэластограмма шейки матки пациентки 4А подгруппы. Strain Ratio 6,19 до (А) и 2,47 после преиндукции (Б)

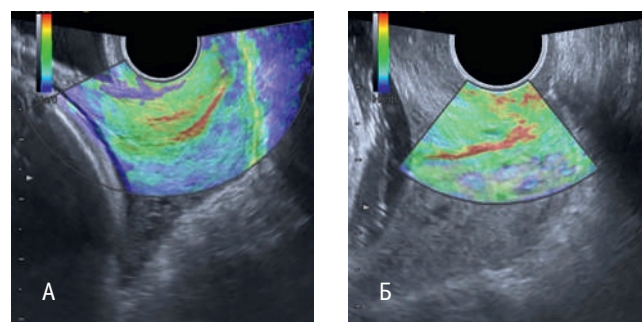


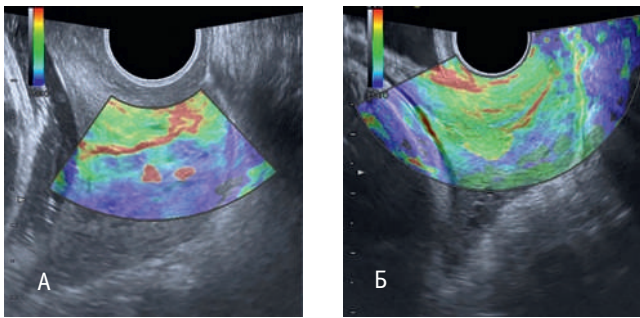
Таблица 6

Оценка жесткости шейки матки у беременных (Strain Ratio) в группах сравнения после преиндукции ($M \pm m$)

Подгруппы	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
По группе в целом	$1,23 \pm 0,04$	$1,63 \pm 0,07^*$	$1,7 \pm 0,08^*$	$1,83 \pm 0,1^*$
А	$1,42 \pm 0,07$	$1,88 \pm 0,1^*$	$2,13 \pm 0,1^*$	$2,47 \pm 0,14^*, **$
Б	$1,21 \pm 0,05^{***}$	$1,64 \pm 0,09^*$	$1,58 \pm 0,09^*, ***$	$1,60 \pm 0,1^*, ***$
В	$1,03 \pm 0,04^{***}, \#$	$1,37 \pm 0,09^*, ***$	$1,39 \pm 0,1^*, ***$	$1,42 \pm 0,04^*, ***$

Отличие от подгруппы Б статистически значимо ($p < 0,05$).

Рис. 11. Эхоэластограмма шейки матки пациентки 4В подгруппы. Strain Ratio 3,07 до (А) и 1,60 после преиндукции (Б)

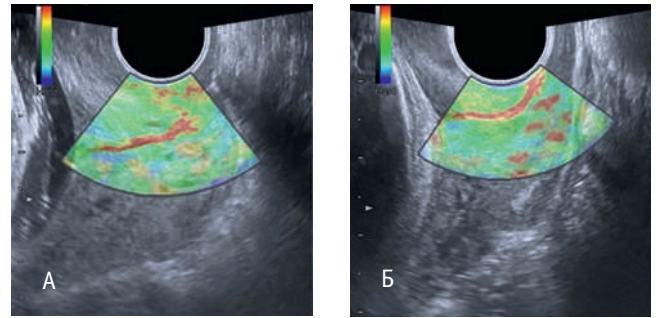


После преиндукции простагландином E_2 у шейки матки сохранялись смешанные оттенки на протяжении всей длины, включая область внутреннего зева, но при этом ее эластичность увеличилась (рис. 12).

Таким образом, согласно эхоэластографии, только у беременных 1-й группы произошли значимые изменения мягкости и упругости шейки матки. После подготовки шейки матки наименьшие показатели эхоэластограммы отмечены в подгруппах А–В 1-й группы. Хороший результат по повышению зрелости шейки матки также зафиксирован во 2А подгруппе.

Происходило статистически значимое снижение Strain Ratio в подгруппе 2А по сравнению с 4А, что указыва-

Рис. 12. Эхоэластограмма шейки матки пациентки 4В подгруппы. Strain Ratio 2,19 до (А) и 1,43 после преиндукции (Б)



ло на большую эффективность DILAPAN-S в монотерапии по сравнению с введением простагландина E_2 у пациенток со зрелостью шейки матки не более 2 баллов (см. табл. б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмечена более высокая эффективность комбинированного применения DILAPAN-S и мифепристона по сравнению с остальными способами подготовки шейки матки к родам. Эффективность данного метода подтверждена как субъективной оценкой зрелости шейки матки по шкале Бишопа, так и объективной оценкой с использованием эхоэластографии для определения цветового эластотипа и расчета коэффициента жесткости (Strain Ratio).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vogel J.P., Betrán A.P., Vindeoghel N., Souza J.P., Torloni M.R., Zhang J. et al. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob. Health.* 2015; 3(5): e260–70. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)70094-X
- Брега Е.С., Сахарова Г.В., Пекарев О.Г. Результаты применения комбинированного метода подготовки шейки матки к родам. *Акушерство и гинекология.* 2017; 11: 37–43. [Brega E.S., Sakharova G.V., Pekarev O.G. Rezultaty primeneniya kombinirovannogo metoda podgotovki sheiki matki k rodam. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 11: 37–43. (in Russian)]
- Брега Е.С., Пекарев О.Г. Варианты подготовки шейки матки к родам. *Акушерство и гинекология.* 2017; 7: 136–9. [Brega E.S., Pekarev O.G. Varianty podgotovki sheiki matki k rodam. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 7: 136–9. (in Russian)]
- Baev O.R., Romyantseva V.P., Tsyachnyu O.V., Kozlova O.A., Sukhikh G.T. Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 217: 144–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.038
- Баев О.Р., Румянцева В.П., Кан Н.Е., Тетруашвили Н.К., Тютюнник В.Л., Ходжаева З.С. и др. Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение. Клинический протокол. *Акушерство и гинекология.* 2012; 4/2: 1–16. [Baev O.R., Romyantseva V.P., Kan N.E., Tetrushvili N.K., Tyutyunnik V.L., Khodzhaeva Z.S. i dr. Podgotovka sheiki matki k rodam i rodovozbuzhdenie. *Klinicheskiy protokol. Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 4/2: 1–16. (in Russian)]
- Chen W., Xue J., Pepar M.K., Wen S.W., Walker M., Gao Y. et al. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG.* 2016; 123(3): 346–54. DOI: 10.1111/1471-0528.13456
- Bishop E.H. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet. Gynecol.* 1964; 24: 266–8.
- Wormer K.C., Williford A.E. Bishop Score. *StatPearls.* 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470368/> (дата обращения — 15.03.2019).
- National Collaborating Centre for Women's, Children's Health Induction of labour. *Evidence-based Clinical Guideline.* 2nd ed. London: RCOG Press; 2008. 104 p.
- Londero A.P., Schmitz R., Bertozzi S., Driul L., Fruscalzo A. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: a systematic review and meta-analysis. *J. Perinat. Med.* 2016; 44(2): 167–78. DOI: 10.1515/jpm-2015-0035
- Fruscalzo A., Mazza E., Feltovich H., Schmitz R. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies

- and limitations. *J. Med. Ultrason.* (2001). 2016; 43(4): 493–504. DOI: 10.1007/s10396-016-0723-z
- Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Ультразвуковая эластография. *Мед. алфавит.* 2013; 1–2(10): 14–9. [Zykin B.I., Postnova N.A., Medvedev M.E. Ul'trazvukovaya elastografiya. *Med. alfavit.* 2013; 1–2(10): 14–9. (in Russian)]
- Hatfield A.S., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(2): 186–92. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.04.050
- Hernandez-Andrade E., Romero R., Korzeniewski S.J., Ahn H., Auriolles-Garibay A., Garcia M. et al. Cervical strain determined by ultrasound elastography and its association with spontaneous preterm delivery. *J. Perinat. Med.* 2014; 42(2): 159–69. DOI: 10.1515/jpm-2013-0277
- Sabiani L., Haumont J.-B., Loundou A., Caro A.-S., Brunet J., Cocallemen J.-F. et al. Cervical HI-RTE elastography and pregnancy outcome: a prospective study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 186: 80–4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.016
- Fruscalzo A., Londero A.P., Fröhlich C., Meyer-Wittkopf M., Schmitz R. Quantitative elastography of the cervix for predicting labor induction success. *Ultraschall Med.* 2015; 36(1): 65–73. DOI: 10.1055/s-0033-1355572
- Hee L., Rasmussen C.K., Schlütter J.M., Sandager P., Ulbjerg N. Quantitative sonoelastography of the uterine cervix prior to induction of labor as a predictor of cervical dilation time. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014; 93(7): 684–90. DOI: 10.1111/aogs.12389
- Осипов Л.В. Ультразвуковые диагностические приборы: режимы, методы и технологии. М.: Изомед; 2011. 316 с. [Osipov L.V. Ul'trazvukovye diagnosticheskie pribory: rezhimy, metody i tekhnologii. M.: Izomed; 2011. 316 s. (in Russian)]
- Doyle M.M., Meaney P.M., Bamber J.C. Evaluation of an iterative reconstruction method for quantitative elastography. *Phys. Med. Biol.* 2000; 45(6): 1521–40.
- Doherty J.R., Trahey G.E., Nightingale K.R., Palmeri M.L. Acoustic radiation force elasticity imaging in diagnostic ultrasound. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* 2013; 60(4): 685–701. DOI: 10.1109/TUFFC.2013.2617
- Varghese T. Quasi-static ultrasound elastography. *Ultrasound Clin.* 2009; 4(3): 323–38. DOI: 10.1016/j.cult.2009.10.009
- Papadacci C., Bunting E.A., Konofagou E.E. 3D Quasi-static ultrasound elastography with plane wave in vivo. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2017; 36(2): 357–65. DOI: 10.1109/TMI.2016.2596706
- Ophir J., Alam S.K., Garra B.S., Kallel F., Konofagou E.E., Krouskop T. et al. Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound. *J. Med. Ultrason.* (2001). 2002; 29(4): 155. DOI: 10.1007/BF02480847



Органосохраняющие операции при аномальной инвазии плаценты (5-летний опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова)

Р.Г. Шамаков, М.М. Пирогова, О.Н. Васильченко, В.Д. Чупрынин, А.В. Пырегов, З.С. Ходжаева, Н.И. Клименченко, Т.А. Федорова, Л.С. Ежова, В.Г. Быченко, Ю.В. Бойкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель исследования: оценить эффективность комплексного компрессионного гемостаза у пациенток с различной глубиной инвазии трофобласта.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 98 беременных с вращением плаценты. Диагнозы *placenta accreta*, *placenta increta*, *placenta percreta* подтверждены при помощи морфологического исследования у 28 (28,6%), 64 (65,3%) и 6 (6,1%) пациенток. Оценивали возраст, предшествующие операции на матке, информацию о предыдущих беременностях, объем кровопотери, экстирпацию матки, перевязку внутренних подвздошных сосудов. Всем пациенткам с подозрением на вращение плаценты проводилось оперативное лечение в объеме средней лапаротомии, донного кесарева сечения, комплексного компрессионного гемостаза, баллонной тампонады матки, метропластики.

Результаты. Объем суммарной кровопотери возрастал с увеличением глубины вращающейся плаценты: при *placenta accreta* он составил 975 мл, при *placenta increta* — 1300 мл, при *placenta percreta* — 2200 мл ($p = 0,048$). Гистерэктомия чаще требовалась пациенткам с более выраженной степенью вращающейся плаценты: 9,4% против 33,3% ($p = 0,038$), а при *placenta accreta* она не понадобилась вовсе. Частота перевязки внутренних подвздошных сосудов также повышалась с увеличением глубины инвазии трофобласта: 7,1%, 14,1% и 50% ($p = 0,026$).

Заключение. Выявлена взаимосвязь объема кровопотери и глубины инвазии трофобласта, что дает возможность предикции и позволяет разработать оптимальную хирургическую тактику родоразрешения беременных с вращением плаценты. Необходимо дальнейшее изучение проблемы для улучшения исходов у женщин с наиболее тяжелыми случаями данной патологии.

Ключевые слова: беременность, вращение плаценты, инвазия трофобласта, рубец на матке, комплексный компрессионный гемостаз, кровотечение, гистерэктомия.

Вклад авторов: Шамаков Р.Г. — лечение пациенток, редактирование статьи после рецензирования, одобрение окончательной версии статьи; Пирогова М.М. — отбор и обследование пациенток, обработка данных; Васильченко О.Н. — отбор и обследование пациенток, обработка данных; Чупрынин В.Д. — лечение пациенток, проверка критически важного содержания статьи; Пырегов А.В. — проверка критически важного содержания статьи, одобрение окончательной версии статьи; Ходжаева З.С. — утверждение рукописи для публикации, одобрение окончательной версии статьи; Клименченко Н.И. — обследование пациенток, одобрение окончательной версии статьи; Федорова Т.А. — участие в написании статьи, утверждение рукописи для публикации; Ежова Л.С. — обследование пациенток, интерпретация данных; Быченко В.Г. — обследование пациенток, интерпретация данных; Бойкова Ю.В. — обследование пациенток, интерпретация данных, редактирование статьи после рецензирования.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Шамаков Р.Г., Пирогова М.М., Васильченко О.Н., Чупрынин В.Д., Пырегов А.В., Ходжаева З.С., Клименченко Н.И., Федорова Т.А., Ежова Л.С., Быченко В.Г., Бойкова Ю.В. Органосохраняющие операции при аномальной инвазии плаценты (5-летний опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова) // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-29-34

Conservative Surgery in Abnormal Placenta Invasion (5-year Experience of V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine)

R.G. Shmakov, M.M. Pirogova, O.N. Vasilchenko, V.D. Chuprynin, A.V. Piregov, Z.S. Khodzhaeva, N.I. Klimenchenko, T.A. Fedorova, L.S. Ezhova, V.G. Bychenko, Yu.V. Boykova

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997

Study Objective: to assess the efficiency of a comprehensive compression hemostasis in patients with various rate of trophoblast invasion.

Study Design: retrospective clinical study.

Бойкова Юлия Владимировна — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1962-0956. E-mail: j_boikova@oparina4.ru (Окончание на с. 30.)



Materials and Methods: 98 pregnant women diagnosed with placenta ingrowth were analysed. Diagnoses: placenta accreta, placenta increta, placenta percreta were confirmed with morphological study in 28 (28,6%), 64 (65,3%) and 6 (6,1%) patients. Age, previous uterine surgeries, information about previous pregnancies, blood loss, uterine extirpation, ligation of internal iliac vessels were assessed. All pregnant women with suspected placenta ingrowth diagnosed had to undergo surgery (lower midline incision), bottom caesarean section, comprehensive compression hemostasis, balloon uterus tamponade, metroplasty.

Study Results: the cumulative blood loss has grown: in placenta accreta it was 975 mL, in placenta increta — 1,300 mL, and in placenta percreta — 2,200 mL ($p = 0.048$). Uterectomy was indicated in patients with more marked placenta ingrowth: 9,4% vs 33,3% ($p = 0,038$), and in placenta accreta it was not needed at all. The frequency of ligation of internal iliac vessels also increased with increasing depth of trophoblast invasion: 7,1%, 14,1%, 50% ($p = 0,026$).

Conclusion: the relation between blood loss and the rate of trophoblast invasion was identified, making it possible to predict and design an optimal surgery plan for delivery by patients with placenta ingrowth. The issue needs further studying in order to improve the outcome for patients with severe pathology.

Keywords: pregnancy, placenta ingrowth, trophoblast invasion, uterine scar, comprehensive compression hemostasis, bleeding, uterectomy.

Contribution: Shmakov R.G. — patient management, article reviewing after peer review, approval of the final article version; Pirogova M.M. — patient selection and examination, data processing, first version of the article; Vasilchenko O.N. — patient selection and examination, data processing, article preparation; Chuprynin V.D. — patient management, review of critically important material; Pyregov A.V. — review of critically important intellectual material, approval of the final article version; Khodzhaeva Z.S. — approval of the manuscript for publication, approval of the final article version; Klimenchenko N.I. — patient examination, approval of the final article version; Fedorova T.A. — article preparation, approval of the manuscript for publication; Ezhova L.S. — patient examination, data interpretation, article preparation; Bychenko V.G. — patient examination, data interpretation, article preparation; Boikova Yu.V. — patient examination, data interpretation, article preparation, article reviewing after peer review.

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

For reference: Shmakov R.G., Pirogova M.M., Vasilchenko O.N., Chuprynin V.D., Piregov A.V., Khodzhaeva Z.S., Klimenchenko N.I., Fedorova T.A., Ezhova L.S., Bychenko V.G., Boykova Yu.V. Conservative Surgery in Abnormal Placenta Invasion (5-year Experience of V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine). Doctor.Ru. 2019; 11(166): 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-29-34

Аномальная инвазия, или врастание, плаценты — состояние, характеризующееся патологической инвазией ворсин хориона в стенку матки. Частота встречаемости данного осложнения в 1960 году составляла 1 случай на 93 000, но к настоящему времени достигла 1 на 533, а по некоторым данным — 1 на 272 [1–3]. Основные факторы риска врастания плаценты — предлежание плаценты и предыдущее кесарево сечение; риски значительно повышаются при сочетании этих факторов, а также в случае расположения плаценты в области рубца на матке после перенесенного кесарева сечения [4]. Не стоит забывать и о том, что к аномальному прикреплению плаценты могут привести повреждение эндометрия в связи с кюретажем стенок матки, аблацией

эндометрия и эмболизация маточных артерий и ручное отделение послода в предыдущих родах [5].

Глубина и площадь врастания плаценты — главные факторы, определяющие хирургическую тактику и исходы для женщин [6]. В последние годы были разработаны консервативные стратегии и мультидисциплинарные подходы, направленные на снижение объема кровопотери и сохранение фертильности пациенток [7–10].

В Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии данной проблемой, несущей значительную угрозу жизни матери и плода, занимаются с 2014 года. С того времени пролечены 132 пациентки и разработаны различные методики хирургического

Быченко Владимир Геннадьевич — к. м. н., заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1962-0956. E-mail: v_bychenko@orapina4.ru

Васильченко Оксана Николаевна — к. м. н., старший научный сотрудник 2-го родильного отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3009-1899. E-mail: o_vasilchenko@orapina4.ru

Ежова Лариса Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник патолого-анатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1397-7517. E-mail: l_ezhova@orapina4.ru

Клименченко Наталья Ивановна — к. м. н., старший научный сотрудник 1-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8556-3251. E-mail: n_klimenchenko@orapina4.ru

Пирогова Мария Михайловна — аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: pirogovamariya@gmail.com

Пырегов Алексей Викторович — д. м. н., доцент, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5456-0224. E-mail: a_pyregov@orapina4.ru

Федорова Татьяна Анатольевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4652-4701. E-mail: t_fedorova@orapina4.ru

Ходжаева Зулфия Сагдуллаевна — д. м. н., профессор, заведующая 1-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4512-2375. E-mail: z_khodzhaeva@orapina4.ru

Чупрынин Владимир Дмитриевич — к. м. н., заведующий хирургическим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3909-5201. E-mail: v_chuprynin@orapina4.ru

Шмаков Роман Георгиевич — д. м. н., профессор РАН, директор Института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3804-3269. ORCID.org 0000-0002-2206-1002. E-mail: r_shmakov@orapina4.ru

(Окончание. Начало см. на с. 29.)

гемостаза, в число которых входят двусторонняя перевязка внутренних подвздошных артерий, временная окклюзия общих подвздошных артерий и комплексный компрессионный гемостаз; были получены 3 патента [11–14].

Несмотря на то что каждый из этих методов заслуживает особого внимания, эффективность комплексного компрессионного гемостаза оказалась значительно выше, чем таковая окклюзии магистральных сосудов. Объем кровопотери при метропластике с использованием турникетов для дистального гемостаза снижался в 2 раза по сравнению с кровопотерей при использовании других методов [15]. При анализе инфузионно-трансфузионной терапии по таким показателям, как объем аутоэритроцитов, частота и объем гемотрансфузий препаратами донорской крови, свежезамороженной плазмы, а также общий объем инфузии во время операции, были получены близкие значения в трех группах и статистически значимо меньшие — в группе с комплексным компрессионным гемостазом.

Особый интерес представляют данные об общей кровопотере при использовании каждого из методов и в зависимости от глубины инвазии трофобласта, которые также подтверждают высочайшую эффективность именно комплексного компрессионного гемостаза.

Цель данного исследования: оценить эффективность комплексного компрессионного гемостаза у пациенток с различной глубиной инвазии трофобласта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен проспективный анализ данных 98 беременных с диагнозом вставания плаценты, пролеченных в период с 1 января 2016 года по 31 декабря 2018 года в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Диагнозы *placenta accreta*, *placenta increta*, *placenta percreta* подтверждены при помощи морфологического исследования у 28 (28,6%), 64 (65,3%) и 6 (6,1%) пациенток.

Оценивали такие показатели, как возраст матери, предшествующие операции на матке, информацию о предыдущих беременностях (число, предшествующие операции кесарева сечения), объем кровопотери, экстирпацию матки, перевязку внутренних подвздошных сосудов. Дородовая диагностика аномального прикрепления плаценты осуществлялась при помощи УЗИ и МРТ. Всем пациенткам с подозрением на вставание плаценты проводилось оперативное лечение

в объеме срединной лапаротомии, донного кесарева сечения, комплексного компрессионного гемостаза, баллонной тампонады матки, метропластики. Во всех случаях было выполнено патоморфологическое исследование для подтверждения диагноза.

Параметрические данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение, непараметрические данные — как медиана и интерквартильный размах, качественные признаки — как абсолютное значение и доля в процентах. Для множественного сравнения параметрических данных использован тест ANOVA, непараметрических данных — тест Краскела — Уоллиса, для сравнения качественных признаков — однонаправленный расширенный тест Мантеля — Хензеля на наличие тренда. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток с подтвержденным диагнозом *placenta accreta* составил $35,1 \pm 4,5$ года, *placenta increta* — $33,0 \pm 5,3$ года, *placenta percreta* — $36,5 \pm 3,0$ года. Число беременностей в анамнезе в группах сравнения также значимо не различалось: 4 (3–5,25), 3,5 (2–5) и 3,5 (2,25–4,75) соответственно. Количество самопроизвольных и оперативных родов в анамнезе пациенток составило соответственно 1 (1–2) и 2 (1–3) при *placenta accreta*, 1 (1–1) и 1 (1–2) при *placenta increta*, 1 (1–1) и 1 (1–2) при *placenta percreta* и не было связано со степенью вставания плаценты.

Распространенность наиболее частых факторов риска вставания плаценты представлена в таблице 1. Рубец на матке после кесарева сечения в анамнезе встречался у всех участниц. При этом не было существенной разницы в количестве оперативных вмешательств. Рубец на матке после миомэктомии в анамнезе имел место только у пациенток с *placenta increta* и *placenta percreta*, причем значимо чаще — у женщин с большей глубиной инвазии плаценты ($p = 0,039$). Не выявлено влияние числа проведенных миомэктомий на степень вставания плаценты, что может быть связано с небольшой распространенностью рубца на матке после миомэктомии у пациенток с вставанием плаценты.

Кюретаж полости матки, в том числе повторный, был в анамнезе у 42,9% пациенток с *placenta accreta*, 42,2% с *placenta increta* и 33,3% с *placenta percreta*, вакуум-аспирация эндометрия — у 10,7% женщин с *placenta accreta*

Таблица 1

Факторы риска вставания плаценты

Факторы риска		<i>Placenta accreta</i> (n = 28)	<i>Placenta increta</i> (n = 64)	<i>Placenta percreta</i> (n = 6)	P
Рубец на матке после кесарева сечения	Число пациенток, n (%)	28 (100)	64 (100)	6 (100)	–
	Частота	2 (1–3)	1 (1–2)	1 (1–2)	0,476
Рубец на матке после миомэктомии	Число пациенток, n (%)	0	4 (6,25)	2 (33,3)	0,039
	Частота	0	0 (0–0)	0 (0–2)	0,165
Кюретаж полости матки	Число пациенток, n (%)	12 (42,9)	27 (42,2)	2 (33,3)	0,307
	Частота	0 (0–2)	0 (0–1)	0 (0–1)	0,583
Вакуум-аспирация эндометрия	Число пациенток, n (%)	3 (10,7)	0	2 (33,3)	0,355
	Частота	0 (0–0)	0	0 (0–2)	0,024

и у 33,3% с *placenta percreta*. При этом число вакуум-аспираций эндометрия в анамнезе ассоциировалось со степенью вставания плаценты ($p = 0,024$).

В исследовании не участвовали пациентки с пороками развития матки, а синдром Ашермана был диагностирован у 2 (3,1%) пациенток с *Placenta increta*, что делает невозможной оценку влияния данных факторов на степень вставания плаценты.

Особенности и исходы оперативного родоразрешения участниц исследования представлены в *таблице 2*. Срок родоразрешения пациенток был сопоставим во всех группах. При этом объем периперационной (суммарной) кровопотери ожидаемо возрастал с увеличением глубины инвазии ворсин хориона в миометрий, как и частота перевязки внутренних подвздошных сосудов (дополнительный метод остановки кровотечения). При этом частота развития послеоперационного кровотечения была относительно невысокой и значимо не различалась в группах сравнения. При *placenta percreta* послеоперационное кровотечение не отмечено ни у одной пациентки, что может быть связано с небольшим размером группы.

Гистерэктомия чаще требовалась женщинам с более выраженной степенью вставания плаценты: 9,4% против 33,3% ($p = 0,038$), а при *placenta accreta* она не понадобилась вовсе.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время остаются открытыми вопросы патогенеза и рисков развития различных типов вставания плаценты. Множество исследований выявили, что наиболее значимые факторы риска вставания плаценты — число кесаревых сечений в анамнезе и предлежание плаценты, но данных о причинах увеличения глубины инвазии трофобласта недостаточно [4]. Анализ наиболее частых факторов риска показал, что число кесаревых сечений в анамнезе не играет значительной роли в степени инвазии плаценты, так же как миомэктомия или кюретаж полости матки.

Кроме того, не найдена диагностически значимая разница в возрасте и числе родов между женщинами из различных групп, что согласуется с данными некоторых исследователей [16], в то время как другие авторы сообщают о повышении риска вставания плаценты при увеличении возраста матери, что может быть связано с более высоким паритетом [17].

Анализ сроков родоразрешения не показал значимых различия между пациентками с различной степенью инвазии трофобласта. Все женщины были прооперированы в сроках 34–36 недель беременности, оптимальных для предотвраще-

ния развития дородового кровотечения и улучшения исходов для новорожденного [18]. Это согласуется с данными М.А. Курцера и соавт. о том, что наибольшее число беременностей с вставанием плаценты были благополучно родоразрешены в сроки 34–37 недель беременности в плановом порядке [10].

М.А. Belfort и В.К. Robinson также подтверждают, что родоразрешение в указанные сроки при вставании плаценты позволяет избежать экстренной операции, вероятность которой после 34–35 недель беременности резко возрастает [19–21].

Основной проблемой, возникающей при родоразрешении пациенток с патологией прикрепления плаценты, является объем интра- и послеоперационной кровопотери, для уменьшения которой необходима оптимальная хирургическая техника гемостаза, позволяющая проводить органосохраняющую операцию без интраоперационных и отдаленных осложнений для матери. Таким методом служит комплексный компрессионный гемостаз, при котором используется билатеральное наложение турникетных жгутов на основание широких связок, где происходит компрессия трубных ветвей и коммуникантов, связывающих яичниковую и маточную артерии, а также восходящие маточные артерии в шеечно-перешеечной области. Этот метод показал высокую эффективность и безопасность при минимальном общем объеме кровопотери [22] (*рис. 1*).

Рис. 1. Схема комплексного компрессионного гемостаза. Наложение турникетных жгутов билатерально на основание широких связок, где таким образом захватываются маточная труба, мезосальпинкс, собственная связка яичника и шеечно-перешеечная область матки в проекции деления маточной артерии на восходящую и нисходящую ветвь

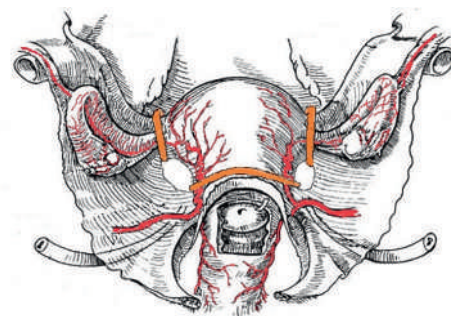


Таблица 2

Особенности и исходы оперативного родоразрешения пациенток с вставанием плаценты

Параметры	<i>Placenta accreta</i> (n = 28)	<i>Placenta increta</i> (n = 64)	<i>Placenta percreta</i> (n = 6)	P
Срок родоразрешения, недели	34,8 ± 1,2	34,5 ± 1,1	34,7 ± 0,7	0,593
Объем кровопотери, мл	975 (700–1600)	1300 (987,5–2050)	2200 (1300–4225)	0,048
Перевязка внутренних подвздошных сосудов, n (%)	2 (7,1)	9 (14,1)	3 (50,0)	0,026
Послеродовое кровотечение, n (%)	2 (7,1)	6 (9,4)	0	0,407
Гистерэктомия, n (%)	0	6 (9,4)	2 (33,3)	0,038

Как и предполагалось, наибольшей кровопотеря была в группе *placenta percreta* (рис. 2) независимо от хирургического метода, что подтверждает гипотезу об увеличении кровопотери по мере увеличения инвазии ворсин трофобласта [23]. В этой группе чаще приходилось прибегать к перевязке внутренних подвздошных сосудов как к дополнительному методу остановки продолжающегося кровотечения.

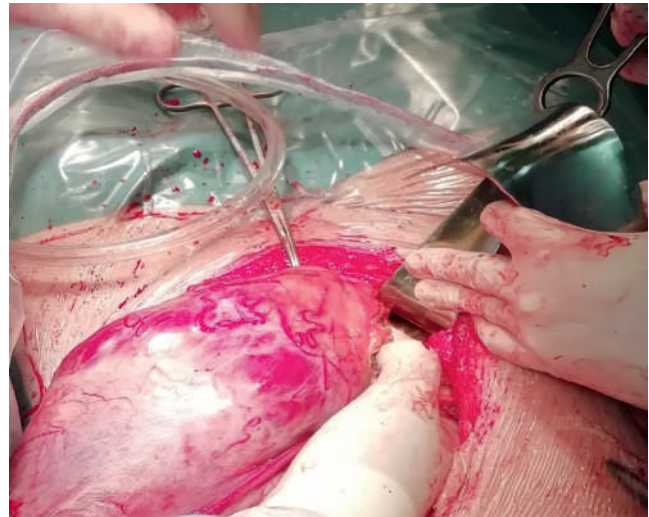
Гистерэктомия, часто проводимая при вращении плаценты, травматична и увеличивает кровопотерю; кроме того, она лишает женщину репродуктивного потенциала и нарушает анатомию тазового дна, что в дальнейшем приводит к полисистемным синдромам. Анализ среднего показателя общей кровопотери при гистерэктомии по поводу вращении плаценты показал, что кровопотеря варьирует в широком диапазоне — от 2000 до 7800 мл, в 90% случаев превышая 3000 мл, что ставит под сомнение взгляды ряда исследователей об оправданности рутинной гистерэктомии [24–26].

В нашем исследовании статистически значимо показано, что глубина инвазии напрямую коррелирует с частотой гистерэктомии, объемом кровопотери и необходимостью применения дополнительных методов остановки кровотечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализированные данные позволяют разработать оптимальную тактику предикции вращении плаценты, а также

Рис. 2. *Placenta percreta*. Фотография Р.Г. Шмакова



хирургическую тактику родоразрешения беременных с данным осложнением, однако необходимо дальнейшее изучение проблемы для снижения объема кровопотери и улучшения исходов у женщин с наиболее тяжелыми случаями вращении плаценты.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu S., Kocherginsky M., Hibbard J. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192(5): 1458–61. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.074
2. Mogos M.F., Salemi J.L., Ashley M., Whiteman V.E., Salihu H.M. Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998–2011. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(7): 1077–82. DOI: 10.3109/14767058.2015.1034103
3. Morlando M., Sarno L., Napolitano R., Capone A., Tessitore G., Maruotti G.M. et al. Placenta accreta: incidence and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013; 92(4): 457–60. DOI: 10.1111/aogs.12080
4. Silver R.M., Landon M.B., Rouse D.J., Leveno K.J., Spong C.Y., Thom E.A. et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107(6): 1226–32. DOI: 10.1097/01.AOG.0000219750.79480.84
5. Baldwin H.J., Patterson J.A., Nippita T.A., Torvaldsen S., Ibiebele I., Simpson J.M. et al. Antecedents of abnormally invasive placenta in primiparous women: risk associated with gynecologic procedures. *Obstet. Gynecol.* 2018; 131(2): 227–33. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002434
6. Palacios-Jaraquemada J.M. *Placenta adhesive disorders*. 1st ed. Berlin: De Gruyter Editors; 2012. 171 p
7. Takeda A., Koike W. Conservative endovascular management of retained placenta accreta with marked vascularity after abortion or delivery. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 296(6): 1189–98. DOI: 10.1007/s00404-017-4528-0
8. Федорова Т.А., Рогачевский О.В., Стрельникова Е.В., Королев А.Ю., Виноцкий А.А. Массивные акушерские кровотечения при предлежании и вращении плаценты: взгляд трансфузиолога. *Журн. им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2018; 7(3): 253–9. [Fedorova T.A., Rogachevskii O.V., Strel'nikova E.V., Korolev A.Yu., Vinit'skii A.A. Massivnye akusherskie krvotecheniya pri predlezhanii i vrastanii platsenty: vzglyad transfuziologa. *Zhurn. im. N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch"*. 2018; 7(3): 253–9. (in Russian)]
9. Федорова Т.А., Шмаков Р.Г., Рогачевский О.В., Пырегов А.В., Стрельникова Е.В., Виноцкий А.А. и др. Инфузионно-трансфузионное обеспечение при операции кесарева сечения у беременных с вращением плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2017; 12: 38–44. [Fedorova T.A., Shmakov R.G., Rogachevskii O.V., Pyregov A.V., Strel'nikova E.V., Vinit'skii A.A. i dr. Infuzionno-transfuzionnoe obespechenie pri operatsii kesareva secheniya u beremennykh s vrastaniem platsenty. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 12: 38–44. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2017.12.38-44
10. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Григорьян А.М., Латышкевич О.А., Кутакова Ю.Ю., Кондратьева М.А. Временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий при осуществлении органосохраняющих операций у пациенток с вращением плаценты. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018; 6(4): 31–7. [Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Grigor'yan A.M., Latyshkevich O.A., Kutakova Yu.Yu., Kondrat'eva M.A. Vremennaya ballonnaya okklyuziya obshchikh podvzdoshnykh arterii pri osushchestvlenii organosokhranyayushchikh operatsii u patsientok s vrastaniem platsenty. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 6(4): 31–7. (in Russian)]
11. Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д., Виноцкий А.А. Комплексный компрессионный гемостаз при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с вращением плаценты. Патент на изобретение RUS 2627633 13.12.2016. [Shmakov R.G., Chuprynin V.D., Vinit'skii A.A. Kompleksnyi kompressionnyi gemostaz pri vypolnenii organosokhranyayushchego operativnogo rodorazresheniya u patsientok s vrastaniem platsenty. Patent na izobretenie RUS 2627633 13.12.2016. (in Russian)]
12. Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Виноцкий А.А. Способ временной окклюзии общих подвздошных артерий при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с вращением плаценты. Патент на изобретение RUS 2625286 26.09.2016. [Shmakov R.G., Chuprynin V.D., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Vinit'skii A.A. Sposob vremennoy okklyuzii obshchikh podvzdoshnykh arterii pri vypolnenii organosokhranyayushchego operativnogo rodorazresheniya u patsientok s vrastaniem platsenty. Patent na izobretenie RUS 2625286 26.09.2016. (in Russian)]
13. Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д., Виноцкий А.А. Способ двухуровневого гемостаза при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с вращением плаценты. Патент на изобретение RUS 2626984 05.10.2016. [Shmakov R.G., Chuprynin V.D., Vinit'skii A.A. Sposob dvukhurovnevoogo gemostaza pri vypolnenii organosokhranyayushchego operativnogo rodorazresheniya u patsientok s vrastaniem platsenty. Patent na izobretenie RUS 2626984 05.10.2016. (in Russian)]

- gemostaza pri vypolnenii organosokhranyayushchego operativnogo rodorazresheniya u patsientok s vrastaniem platsenty. Patent na izobretenie RUS 2626984 05.10.2016. (in Russian)]
14. Королев А.Ю., Пырегов А.В., Федорова Т.А., Шмаков Р.Г., Герасимов Ю.А., Шпильюк М.А. и др. Безопасность регионарной анестезии при родоразрешении беременных с вращанием плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2019; 1: 92–7. [Korolev A.Yu., Pyregov A.V., Fedorova T.A., Shmakov R.G., Gerasimov Yu.A., Shpilyuk M.A. i dr. Bezopasnost' regional'noy anesteziy pri rodorazreshenii beremennykh s vrastaniem platsenty. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 1: 92–7. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.1.92-97
 15. Shmakov R.G., Vinitskiy A.A., Chuprinin V.D., Yarotskaya E.L., Sukhikh G.T. Alternative approaches to surgical hemostasis in patients with morbidly adherent placenta undergoing fertility-sparing surgery. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(12): 2042–8. DOI: 10.1080/14767058.2018.1424821
 16. Usta I.M., Hobeika E.M., Musa A.A., Gabriel G.E., Nassar A.H. Placenta previa-accreta: risk factors and complications. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193(3 Pt 2): 1045–49. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.06.037
 17. Gilliam M., Rosenberg D., Davis F. The likelihood of placenta previa with greater number of cesarean deliveries and higher parity. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99(6): 976–80. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02002-1
 18. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #44: management of bleeding in the late preterm period. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218(1): B2–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.019
 19. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine; Belfort M.A. Placenta accreta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203(5): 430–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.09.013
 20. Belfort M.A. Indicated preterm birth for placenta accreta. *Semin. Perinatol.* 2011; 35(5): 252–6. DOI: 10.1053/j.semperi.2011.05.002
 21. Robinson B.K., Grobman W.A. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116(4): 835–42. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181f3588d
 22. Виницкий А.А., Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д. Сравнительная оценка эффективности методов хирургического гемостаза при органосохраняющем родоразрешении у пациенток с вращением плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2017; 7: 68–74. [Vinitskiy A.A., Shmakov R.G., Chuprinin V.D. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti metodov khirurgicheskogo gemostaza pri organosokhranyayushchem rodorazreshenii u patsientok s vrastaniem platsenty. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 7: 68–74. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2017.7.68-74
 23. Lax A.M., Prince R., Mennitt K.W., Schwebach J.R., Budorick N.E. The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion. *Magn. Reson. Imaging.* 2007; 25(1): 87–93. DOI: 10.1016/j.mri.2006.10.007
 24. Wright J.D., Pri-Paz S., Herzog T.J., Shah M., Bonanno C., Lewin S.N. et al. Predictors of massive blood loss in women with placenta accreta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205(1): 38.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.01.040
 25. Hudon L., Belfort M.A., Broome D.R. Diagnosis and management of placenta percreta: a review. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1998; 53(8): 509–17.
 26. Eller A.G., Bennett M. A., Sharshiner M., Masheter C., Soisson A. P., Dodson M. et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117(2 Pt 1): 331–7. DOI: 10.1097/aog.0b013e3182051db2 **D**

Медицина плода: обзор литературы и опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова

К.В. Костюков, К.А. Гладкова, В.А. Сакало, Р.Г. Шамаков, Н.К. Тетруашвили, А.И. Гус

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва



Обзор

Цель обзора: представить данные литературы и собственные результаты внутриутробной коррекции осложнений монохориальной многоплодной беременности и описание применения фетальной хирургии при ряде врожденных пороков развития плода.

Основные положения. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, рекомендаций и протоколов обследования, представленных в Pubmed за последние 20 лет. Лечение ряда патологических состояний беременности, таких как осложнения монохориального многоплодия, вошло в рутинную практику специалистов фетальной хирургии. В то же время внутриутробная коррекция аномалий развития плода проводится крайне редко, чаще оказывается паллиативная помощь, позволяющая предотвратить развитие необратимых нарушений.

Заключение. Стадия технических экспериментов пройдена, и большинство вмешательств внедрены в клиническую практику. Сегодня хирургия плода является реальностью, но требует дальнейшего развития, современных исследований, продолжения изучения эффективности и безопасности предлагаемых вмешательств.

Ключевые слова: фетальная хирургия, внутриутробная хирургия, фетоскопия, многоплодная беременность, монохориальная двойня, врожденные пороки развития, пренатальная диагностика.

Вклад авторов: Костюков К.В., Сакало В.А., Гладкова К.А. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных; Шамаков Р.Г., Тетруашвили Н.К., Гус А.И. — правка текста рукописи.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Костюков К.В., Гладкова К.А., Сакало В.А., Шамаков Р.Г., Тетруашвили Н.К., Гус А.И. Медицина плода: обзор литературы и опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 35–43. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-35-43

Fetal Medicine: Literature Review and the Experience of V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine

K.V. Kostyukov, K.A. Gladkova, V.A. Sakalo, R.G. Shmakov, N.K. Tetrushvili, A.I. Gus

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997



Review

Objective of the Review: to present data from literature and own results of intrauterine correction of complications from monochorionic multifetation and of use of foetal surgery at some foetal congenital anomalies.

Key Points: the review includes the data from foreign and Russian articles, recommendations and study protocols presented in Pubmed over the last 20 years. Management of some pregnancy pathologies such as complications from monochorionic multifetation are a routine practice for foetal surgeons. At the same time intrauterine correction of complications is quite rare, more common is palliative care preventing irreversible damages.

Гладкова Кристина Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7042-2711. E-mail: k_gladkova@oparina4.ru

Гус Александр Иосифович — д. м. н., профессор, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1464-2786. E-mail: aleksandr_gus@mail.ru

Костюков Кирилл Витальевич — к. м. н., врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5888-7070. E-mail: kostyukov_k@yahoo.com

Сакало Виктория Анатольевна — аспирант 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: v_sakalo@oparina4.ru

Тетруашвили Нана Картлосовна — д. м. н., заведующая 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3803-7764. E-mail: tetrauly@mail.ru

Шамаков Роман Георгиевич — д. м. н., профессор РАН, директор Института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: r_shmakov@oparina4.ru

Conclusion: the technical experiments stage is over; and a majority of interventions are currently used in practice. Foetus surgery is the reality, but it needs further development, modern studies, continued research of efficiency and safety of interventions.

Keywords: foetus surgery, intrauterine surgery, fetoscopy, multifetation, monochorionic twins, congenital malformations, prenatal diagnostics.

Contribution: Kostyukov K.V., Sakalo V.A., Gladkova K.A. — study design, collection of information for analysis, thematic publications reviewing, statistical data analysis; Shmakov R.G., Tetrushvili N.K., Gus A.I. — manuscript correction.

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

For reference: Kostyukov K.V., Gladkova K.A., Sakalo V.A., Shmakov R.G., Tetrushvili N.K., Gus A.I. Fetal Medicine: Literature Review and the Experience of V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine. Doctor.Ru. 2019; 11(166): 35–43. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-35-43

Фетальная терапия и хирургия — современные направления акушерства, стремительно развивающиеся в последние десятилетия. Формирование научно-практического подхода к плоду как к пациенту обусловлено необходимостью устранения во время беременности патологических состояний, вызывающих значительные или необратимые нарушения, угрожающие жизни ребенка до его рождения. В таких случаях оптимально лечение во время беременности.

Родоначальником этого направления принято считать американца Альберта Лилея. В 1963 году под контролем рентгеновского исследования он успешно осуществил внутриутробное переливание донорской крови плоду, страдающему анемией [1]. Активное развитие медицины плода началось в 1980-е годы благодаря стремительным успехам пренатальной диагностики. Применение современных методов эхографии, МРТ и генетических исследований позволяет диагностировать внутриутробную патологию, а также способствовать пониманию ее патогенеза.

Для выполнения внутриутробных вмешательств Международным обществом фетальной медицины и хирургии разработаны следующие критерии:

- наличие точного диагноза и прогноза;
- отсутствие эффективных методов лечения заболевания после рождения;
- экспериментальные данные об эффективности и безопасности вмешательства.

Вмешательство может быть этиотропным либо паллиативным, направленным на устранение состояний, угрожающих жизни плода, при этом основное лечение откладывается до момента рождения.

Лечебные воздействия во время беременности можно разделить на медикаментозные и хирургические.

Терапия некоторых патологических состояний плода, таких как внутриутробная инфекция и нарушение ритма сердца, может быть медикаментозной. Лекарственные препараты могут попадать к плоду от матери через плаценту или вводиться непосредственно в амниотическую жидкость, внутримышечно или в вену пуповины. Нарушение ритма сердца плода — серьезная патология, которая приводит к кардиальной недостаточности и внутриутробной гибели. Медикаментозное лечение указанных состояний позволяет не только сохранить беременность, но и предотвратить возникновение тяжелых нарушений гемодинамики плода [2].

Для устранения ряда патологических состояний может потребоваться хирургическое вмешательство. В фетальной хирургии используют три основные технологии доступа: пункционные процедуры под контролем эхографии, малоинвазивные эндоскопические (фетоскопические) вмешательства и открытые операции (лапаротомию, гистеротомию).

В *таблице* представлен перечень патологических состояний, при которых выполняются внутриутробные операции.

Более подробно в данной статье представлен опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова в проведении внутриутробных хирургических вмешательств.

ФЕТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ МОНОХОРИАЛЬНОЙ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Монохориальная многоплодная беременность сопровождается высокой частотой неблагоприятных исходов из-за развития специфических осложнений, таких как фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), синдром обратной артериальной перфузии (СОАП), синдром анемии-полицитемии и синдром селективной задержки роста одного из плодов (ССЗРП) [3]. Некоторые из этих осложнений требуют внутриутробной коррекции.

ФФТС осложняет 10–15% монохориальных беременностей [4]. Данное патологическое состояние вызвано трансфузией крови между близнецами через несбалансированные артерио-венозные анастомозы общей плаценты. У плода-донора развиваются гиповолемия, олигурия, формируется маловодие, у плода-реципиента — гиперволемия, полиурия и многоводие. У последнего также под действием перегрузки объемом циркулирующей крови возникают кардиомиопатия, кардиомегалия, которые приводят к развитию сердечной недостаточности [5].

Пренатальная диагностика ФФТС не представляет сложностей и заключается в обнаружении маловодия у одного плода (максимальный вертикальный карман (МВК) околоплодных вод менее 2 см) и многоводия у другого (МВК более 8 см). Большинство случаев диагностируют между 16-й и 26-й неделями беременности. В настоящее время степень тяжести ФФТС оценивают по классификации, предложенной Рубеном Квинтеро [6], который описал прогрессирование патологических изменений, начиная с разницы в количестве амниотической жидкости, отсутствия наполнения мочевого пузыря у донора, нарушения фето-плацентарного кровотока и до отека плода-реципиента и гибели одного или обоих плодов.

ФФТС требует внутриутробной коррекции сразу после диагностики, так как при отсутствии лечения частота неблагоприятных исходов достигает 90%. В последние 20 лет во всем мире успешно выполняется внутриутробное лечение ФФТС; основные его методы:

- амниоредукция;
- селективный фетотид;
- лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты.

Показания для внутриутробной хирургии плода

Патологическое состояние беременности или врожденный порок развития плода	Патофизиология	Тип внутриутробной операции и ее обоснование
Фето-фетальный трансфузионный синдром	Гемодинамические нарушения; сердечная недостаточность плода-реципиента, акушерские осложнения, вызванные многоводием (разрыв оболочек, преждевременные роды)	Коагуляция сосудов пуповины — прекращение жизнедеятельности плода с аномалиями развития или акардией улучшает шансы здорового плода и снижает риск прерывания беременности
Синдром обратной артериальной перфузии и наличие аномалий, несовместимых с жизнью, у одного из плодов	Дискордантные аномалии, один плод с грубыми аномалиями развития (акардией) получает кровоснабжение от другого, что приводит к сердечной недостаточности, многоводию, внутриутробной гибели и преждевременным родам. Несовместимые с жизнью аномалии одного из плодов	Коагуляция анастомозов предотвращает гемотрансфузию между плодами; снижает риск неврологической патологии. Амниоредукция уменьшает риск преждевременных родов
Врожденная диафрагмальная грыжа	Гипоплазия легких, обусловленная компрессией органами брюшной полости. Развитие легочной гипертензии	Баллонная окклюзия трахеи плода приводит к накоплению жидкости в дыхательных путях, что способствует росту легких и предотвращает легочную гипертензию
Спинномозговая грыжа	Повреждение спинного мозга, истечение ликвора, смещение/вклинение структур головного мозга в <i>foramen magnum</i> , развитие гидроцефалии, синдрома Арнольда — Киари	Закрытие грыжевого дефекта, предотвращение прогрессирования гидроцефалии и вклинения структур головного мозга
Обструкция мочевыводящих путей	Прогрессирующее повреждение почек из-за нарушения оттока мочи. Гипоплазия легких, деформация конечностей, вызванные маловодием	Везико-амниотическое шунтирование, разрушение клапана уретры — предотвращение повреждения почек и нормализация объема амниотической жидкости
Крестцово-копчиковая тератома	Развитие сердечной недостаточности из-за увеличенного объема крови, анемии плода. Сдавление опухолью органов малого таза. Кровотечение при распаде опухоли	Коагуляция сосудов, кровоснабжающих тератому, снижает риск гибели плода от сердечной недостаточности и анемии. Уменьшение размеров опухоли уменьшает давление на соседние органы
Кистозный аденоматоз легких, гидроторакс	Компрессионная гипоплазия легкого. Сердечная недостаточность из-за нарушения венозного возврата	Торако-амниотическое шунтирование — предотвращение гипоплазии легочной ткани и сердечной недостаточности
Хориоангиома	Развитие сердечной недостаточности из-за увеличенного объема циркулирующей крови. Риск преждевременных родов, обусловленный многоводием	Коагуляция сосудов, питающих хориоангиому, — предотвращение сердечной недостаточности и водянки плода. Амниоредукция при многоводии снижает риск преждевременных родов
Синдром амниотических тяжей	Прогрессирующее сдавление и необратимое повреждение (ампутация) конечности. Тяжи в области пуповины повышают риск антенатальной гибели плода	Разрушение амниотических тяжей — предотвращение деформации и функциональных нарушений конечностей, антенатальной гибели плода при компрессии пуповины тяжами

Выбор тактики зависит от оснащенности медицинского учреждения, опыта персонала, срока гестации, стадии ФФТС, расположения плаценты.

Амниоредукция заключается в удалении избыточного количества околоплодных вод плода-реципиента и направлена в первую очередь на сохранение беременности. Может потребоваться многократное применение данной процедуры, так как причина развития ФФТС не устраняется.

Селективный фетотид выполняют при III и IV стадиях ФФТС, в случае сочетания с ССЗРП, а также при врожденных

аномалиях развития одного из плодов. Процедура заключается в коагуляции сосудов пуповины одного плода, может проводиться пункционным и фетоскопическими доступами.

Патогенетически обоснованным методом лечения ФФТС служит коагуляция плацентарных анастомозов, которая позволяет сделать плаценту «дихориальной». Операцию проводят начиная со II стадии, в сроке 16–26 недель беременности. Фетоскопическую лазерную коагуляцию выполняют трансабдоминально под внутривенной, местной или региональной анестезией. Троакар диаметром

2,3–3,3 мм под эхографическим контролем вводят в амниотическую полость плода-реципиента, затем вводят фетоскоп с проводником лазерной энергии (рис. 1). Коагуляцию осуществляют бесконтактно, процедуру завершают амниоредукцией до достижения нормального количества околоплодных вод (рис. 2). Эффективность проведенного лечения составляет 60–90%.

На базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» внутриутробное лечение ФФТС выполняется с 2009 года. В 147 случаях проведена фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов плаценты и в 54 случаях — серийные амниоредукции.

Согласно опубликованным данным и результатам нашего исследования, перинатальные исходы при лазерной коагуляции анастомозов значительно лучше, чем при амниоредукции [7, 8]. Средний срок родоразрешения после лазерной коагуляции составил 32,4 недели, в то время как после амниоредукции — 29,7 недели. Средняя выживаемость после лазерной коагуляции выше (78,3% против 61,4%); частота благоприятного исхода для обоих плодов составила 69,4%, только для одного плода — 88,9%. Необходимо отметить, что исход оперативного лечения ФФТС напрямую зависит от опыта врача, в связи с чем целесообразно оказывать данный вид помощи в специализированных клинических центрах.

СОАП — уникальное осложнение монохориальной многоплодной беременности, встречающееся в 1 случае на 35 тыс. родов [9]. Характеризуется наличием грубых пороков развития и отсутствием функционирующего сердца у одного плода (плод-акардиакус, или акардиальный плод), при этом его кровоснабжение обеспечивается за счет второго плода (плода-помпы). Неблагоприятный исход беременности, осложненной СОАП, наблюдается в 60–85% случаев [10]. Осложнения беременности при СОАП вызваны ростом плода с акардией вследствие его чрезмерного кровоснабжения плодом-помпой. Прогрессивно нарастающий объем крови

в «общей» системе циркуляции приводит к развитию кардиомиопатии, сердечной недостаточности и в финале — к внутриутробной гибели плода-помпы. В свою очередь многоводие, возникающее из-за полиурии, приводит к преждевременному излитию околоплодных вод и преждевременным родам.

С целью улучшения перинатальных исходов беременности, осложненной СОАП, предпринимаются различные внутриутробные вмешательства, направленные на прекращение поступления крови к плоду с акардией.

На базе Центра проведено исследование эффективности внутриутробного лечения СОАП. Проанализированы 47 беременностей, осложненных данным синдромом [11]. Внутриутробное вмешательство было выполнено 28 беременным, 22 из них производилась интерстициальная лазерная коагуляция сосудов пуповины плода с акардией под контролем эхографии. Операция выполнялась под местным обезболиванием. Иглой 18G делали пункцию передней брюшной стенки, стенки матки и туловища плода с акардией. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) под контролем ультразвуковой навигации конец иглы подводился к месту вхождения пуповины в туловище акардиального плода, мандрен извлекался, в просвет иглы вводился 0,7 мм световод Nd: YAG лазерной установки (Dornier Medilas Fibertom 8100, Dornier MedTech, Германия). Проводилось несколько сессий коагуляции в режиме непрерывной волны с мощностью 50 Вт до прекращения регистрации кровотока в сосудах пуповины по данным ЦДК. В 6 случаях монохориальной моноамниотической многоплодной беременности осуществлялись лазерная коагуляция и пересечение пуповины акардиального плода под контролем фетоскопии.

Благоприятный исход беременности, осложненной СОАП, при выполненном внутриутробном лечении наблюдался в 78,6% (22 из 28) случаев, что статистически значимо чаще, чем у пациенток, которым внутриутробное лечение не проводилось, — 47,1% (8 из 17) ($p = 0,0023$). Частота преждевременных родов в этих двух группах также различалась и была выше при консервативном ведении — 16,7% против 4,5% соответственно. Таким образом, своевременная внутриутробная хирургическая коррекция СОАП способствует значительному снижению перинатальных потерь.

ФЕТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

В отличие от внутриутробного лечения осложнений монохориальной многоплодной беременности, успешно выполняющегося в ведущих национальных медицинских центрах, фетальные хирургические вмешательства по поводу врожденных пороков развития плода проводятся нечасто, и каждый из случаев уникален. Ниже представлены результаты оперативных вмешательств при некоторых врожденных аномалиях развития плода и редких осложнениях беременности, выполненных на базе Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова.

Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация легкого

Порок развития терминальных бронхиол и легочной ткани возникает из-за диспластического процесса терминальных бронхиол и приводит к уменьшению количества

Рис. 1. Выполнение фетоскопии при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

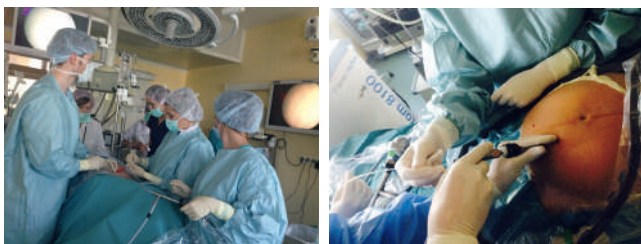
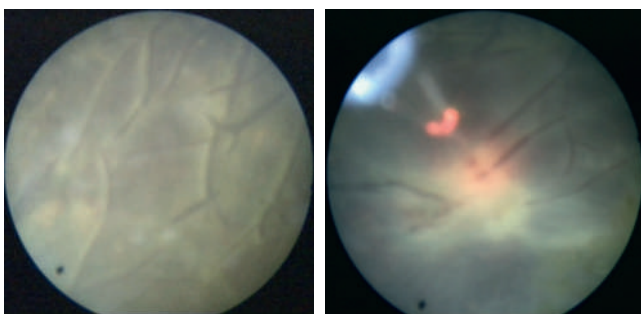


Рис. 2. Фетоскопия, лазерная коагуляция анастомозов плаценты



альвеол. Если процесс захватывает достаточно обширное пространство, могут развиваться гипоплазия легочной ткани и смещение средостения, что, в свою очередь, служит причиной водянки плода и многоводия (рис. 3).

Хирургическое вмешательство заключается в уменьшении объема кистозной полости — ее можно пунктировать или выполнить торако-амниотическое шунтирование (рис. 4).

Опубликованы также данные об эффективности применения стероидов при водянке плода, обусловленной кистозным аденоматозом [12]. Отмечался регресс водянки плода после курса терапии бетаметазоном, эффективность медикаментозного лечения необходимо установить до принятия решения об оперативном вмешательстве [13].

Менингомиелоцеле (*Spina bifida*), синдром Арнольда — Киари

Менингомиелоцеле (*Spina bifida*) — врожденная аномалия развития спинного мозга плода, проявляющаяся нарушением закрытия спинномозгового канала. В результате формируется дефект (спинномозговая грыжа), сопровождающийся повреждением нервных корешков спинного мозга (рис. 5).

При этом нарушается иннервация органов и конечностей, расположенных ниже уровня дефекта, что может проявляться слабостью и параличом ног, дисфункцией мочевого пузыря и кишечника. Кроме того, возникает повреждение головного мозга — аномалия Арнольда — Киари II типа, которая достаточно часто требует установки шунта в полости желудочков головного мозга для создания оттока спинномозговой жидкости и предотвращения прогрессирования гидроцефалии.

Пренатальное лечение заключается в хирургической коррекции дефекта спинномозгового канала, которая выполняется при помощи открытой фетальной хирургии, чревосечения, гистеротомии, ушивания дефекта спинномозгового

канала плода. Хирургическая коррекция менингомиелоцеле у плода аналогична по технике вмешательству, производимому после рождения.

Основные преимущества внутриутробного лечения по сравнению с постнатальным — предотвращение дальнейшего воздействия амниотической жидкости на спинной мозг плода, устранение вклинения основания головного мозга и уменьшение вентрикуломегалии. Кроме того, внутриутробная коррекция менингомиелоцеле значительно снижает необходимость проведения вентрикулоперитонеального шунтирования ребенку, которое может стать причиной многих отдаленных осложнений.

К настоящему времени эффективность внутриматочного лечения *Spina bifida* изучена в рандомизированном исследовании MOMS (Management Of Myelomeningocele Study) [14]. Это исследование показало, что риск для беременной приемлем, несмотря на то что имеется вероятность разрыва матки, кровотечения и пареза кишечника. Преждевременные роды при сроке менее 30 недель происходят в 10–15% наблюдений, в некоторых случаях развивается маловодие. Ятрогенный риск внутриутробной гибели плода составляет 3–6%.

Специалистами НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова выполнена открытая хирургическая коррекция *Spina bifida* у плода пациентки Б., 28 лет. Во II триместре беременности при УЗИ выявлены менингомиелоцеле, синдром Арнольда — Киари II типа. В сроке беременности 22 недели 3 дня проведен трансабдоминальный амниоцентез — кариотип в норме. В 24 недели 3 дня произведены поперечное надлобковое чревосечение, утеротомия, внутриутробная коррекция менингомиелоцеле плода (рис. 6). Продолжительность операции составила 2 ч 23 мин. Послеоперационный период протекал без осложнений, проводились динамические УЗИ (рис. 7).

Через 10–11 недель после операции в сроке беременности 35 недель в связи с развитием регулярной родовой деятельности произведено кесарево сечение в экстренном порядке. Родилась живая недоношенная девочка массой 2270 г, длиной 47 см. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов (рис. 8). Послеродовой период протекал без осложнений.

Рис. 3. Кистозно-аденоматозная мальформация легкого: А — киста больших размеров, сдавливающая и смещающая средостение; Б — асцит

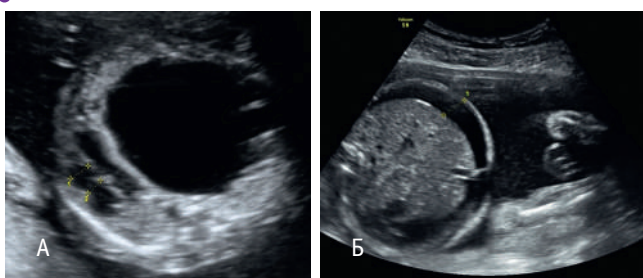


Рис. 4. Торако-амниотическое шунтирование при кистозно-аденоматозной мальформации легкого

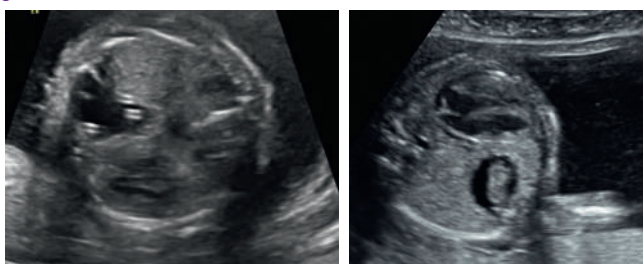
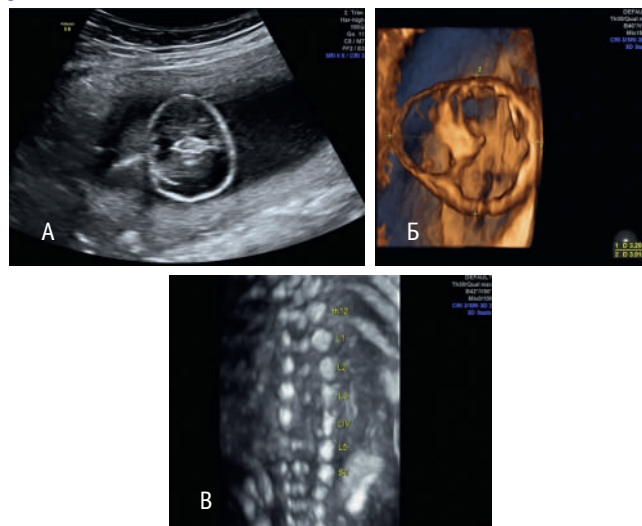


Рис. 5. Менингомиелоцеле: А — режим 2D; Б — режим 3D, поверхностная реконструкция; В — режим 3D, реконструкция скелета



Ребенок наблюдался в отделении хирургии новорожденных с диагнозом: *Врожденный порок развития спинного и головного мозга: Spina bifida поясничного отдела позвоночника (состояние после внутриутробной коррекции), асимметричная вентрикулодилатация D > S. Синдром двигательных нарушений: нижний парапарез, задержка формирования б/у рефлекторной деятельности со спинального уровня. Гемипаретическая слева. Недоношенность 35 недель.*

На 13-е сутки ребенок был выписан домой под наблюдение врача-педиатра и невролога.

Рис. 6. Внутриутробная коррекция менингомиелоцеле: А — утеротомия; Б — ушивание миеломенингоцеле

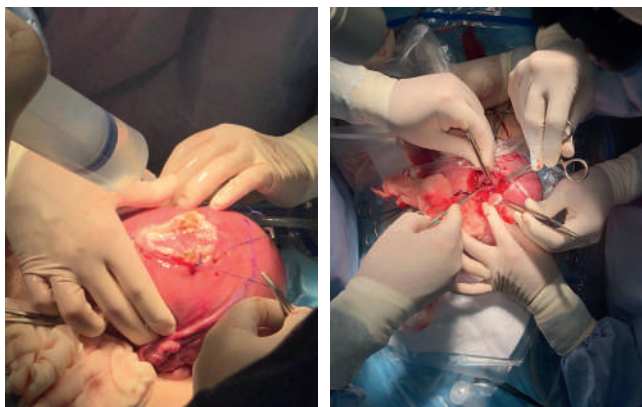


Рис. 7. Внутриутробная коррекция менингомиелоцеле — дефект ушит: А — режим 2D, Б — режим 3D, поверхностная реконструкция

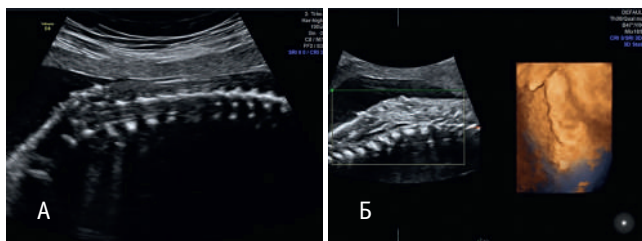


Рис. 8. Новорожденная, послеоперационный рубец без особенностей



Крестцово-копчиковая тератома

Крестцово-копчиковая тератома — наиболее часто встречающееся новообразование у новорожденных, при этом его легко диагностировать до родов. В большинстве случаев крестцово-копчиковая тератома не вызывает осложнений беременности, однако при ее значительных размерах и быстром росте у плода могут развиваться анемия и тяжелая сердечная недостаточность, так как опухоль функционирует как большая артерио-венозная фистула. Наиболее распространенные последствия: многоводие, вызывающее преждевременные роды, водянка плода и внутриутробная гибель плода. У беременной может развиться зеркальный синдром.

Таким образом, в случае описанных выше осложнений может быть выполнено внутриутробное лечение, направленное на прекращение кровоснабжения опухоли. В нашем Центре методом выбора является интерстициальная лазерная коагуляция сосудов, питающих опухоль. Операция выполняется под непрерывным ультразвуковым контролем, методика та же, что и при коагуляции сосудов плода с акардией при СОАП. В случаях, когда данный вид вмешательства не может быть выполнен, оказывается паллиативная помощь: при многоводии — амниоредукция, при анемии у плода — гемотрансфузии.

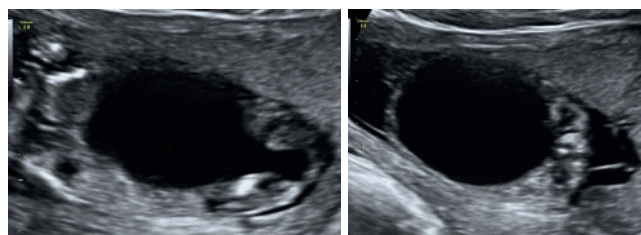
В литературе приводятся единичные наблюдения применения малоинвазивной технологии с целью блокады кровотока в сосудах, питающих опухоль. Большинство клиницистов используют для этих целей лазер фетоскопическим доступом. Описано также применение термокоагуляции и радиочастотной абляции [15]. Альтернативой может стать эмболизация сосудов с использованием пункционного доступа, при этом возможно введение спирта [16], гистаакрила или спиралей для эмболизации [17]. Однако на сегодняшний день ни одна из процедур не является полностью безопасной.

Обструкция нижних отделов мочевыделительного тракта

Наиболее частой причиной низкой обструкции мочевыводящих путей бывает клапан задней уретры, возникающий в 1% всех беременностей у 1 : 8000–25 000 новорожденных [18]. Тонкая мембрана в задней уретре нарушает отток мочи из мочевого пузыря, это приводит к пузырно-мочеточниковому рефлюксу, дисфункции почек и в итоге — к почечной недостаточности (рис. 9).

Цель внутриутробного лечения заключается в восстановлении оттока мочи из мочевого пузыря, сохранении функции почек, нормализации количества амниотической жидкости и предотвращении гипоплазии легких. Внутриутробное оперативное вмешательство может быть представлено серийными пункциями мочевого пузыря, шунтированием мочевого пузыря и лазерной абляцией клапана.

Рис. 9. Увеличенный мочевой пузырь при клапане задней уретры



Пузырно-амниотическое шунтирование было впервые сделано в 1982 году [19]. Результаты данного вида лечения обобщены в метаанализе 16 исследований [20], показавшем, что выживаемость в отдаленные сроки составила 88%. В 75% исследований была информация о возможных осложнениях пузырно-амниотического шунтирования. В 2% случаев попытка дренирования мочевого пузыря не была успешной. При 28 из 206 успешных операций возникли осложнения, наиболее грозные из них — гибель плода, хориоамнионит, фистулы и ятрогенный гастрошизис. Редко возникала дислокация шунта мочевого пузыря, что приводило к развитию асцита. Тем не менее эффективность операций была высокой — нормальная функция почек наблюдалась у 73% выживших.

Следующий метод внутриутробной хирургической коррекции обструкции нижних отделов мочевыводящих путей — лазерная абляция клапана задней уретры фетоскопическим доступом (рис. 10).

Фетоскопическая лазерная абляция клапана позволяет напрямую визуализировать место обструкции. Эта операция не требует постановки цистостомы и минимизирует такие осложнения, как окклюзия шунта, его смещение, асцит и гастрошизис. Однако возможны кровоизлияния в предстательную железу и повреждения сфинктера. Основными ограничениями данной операции являются определение группы пациентов, у которых она будет эффективной, и недостаточно подготовленная техническая база [21].

Не менее важны отдаленные результаты. В течение в среднем 5,8 года после операции из 20 мальчиков, перенесших внутриутробную операцию пузырно-амниотического шунтирования, у 45% отмечена нормальная функция почек, у 22% — умеренная дисфункция, 33% потребовались диализ и пересадка почек [22].

Оптимальный метод ведения пациентов с обструкцией нижних отделов мочевыводящих путей (хирургия разных видов или консервативное лечение) на сегодняшний день не найден. В любом случае родители должны быть преду-

преждены, что хирургия дает лишь временный эффект, ее цель — поддержание адекватного объема околоплодных вод. При этом проблема радикально не устраняется.

СИНДРОМ АМНИОТИЧЕСКИХ ТЯЖЕЙ

Синдром амниотических тяжей объединяет комплекс врожденных аномалий плода, варьирующих от небольших констрикционных кольцевых перетяжек и лимфатического отека конечностей до сочетанных множественных пороков развития, вызванных многочисленными тяжами, окутывающими различные отделы тела плода, приводящими нередко к нарушению их анатомической структуры (рис. 11).

Данный синдром не относится к наследственным и возникает спорадически, частота встречаемости составляет 1 случай на 15 тыс. родов [23]. Осложнения, возникающие при синдроме амниотических тяжей, зависят от их локализации и степени вовлечения той или иной анатомической структуры плода, а в случае сдавления пуповины могут привести к антенатальной гибели.

В условиях развития фетальной хирургии появилась возможность рассечения перетяжек под контролем фетоскопии (рис. 12).

Успешное рассечение тяжей позволяет сохранить вовлеченную конечность (рис. 13).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России ежедневно проводятся телемедицинские консультации с региональными учреждениями России по вопросам оказания медицинской помощи беременным с вышеперечисленными состояниями, подлежащими хирургической коррекции на антенатальном этапе. Телемедицинские консультации позволяют в режиме on-line провести демонстрацию УЗИ, обсудить тактику ведения беременности, возможность и целесообразность проведения фетальных хирургических вмешательств. При транспортабельности беременной и наличии условий для проведения операции осуществляется вызов в Центр для госпитализации и выполнения фетального хирургического вмешательства.

В Центре еженедельно проводится перинатальный консилиум, в работе которого участвуют акушеры-гинекологи, неонатологи, неонатальные хирурги, врачи функциональной

Рис. 10. Фетоскопия, лазерная абляция клапана уретры

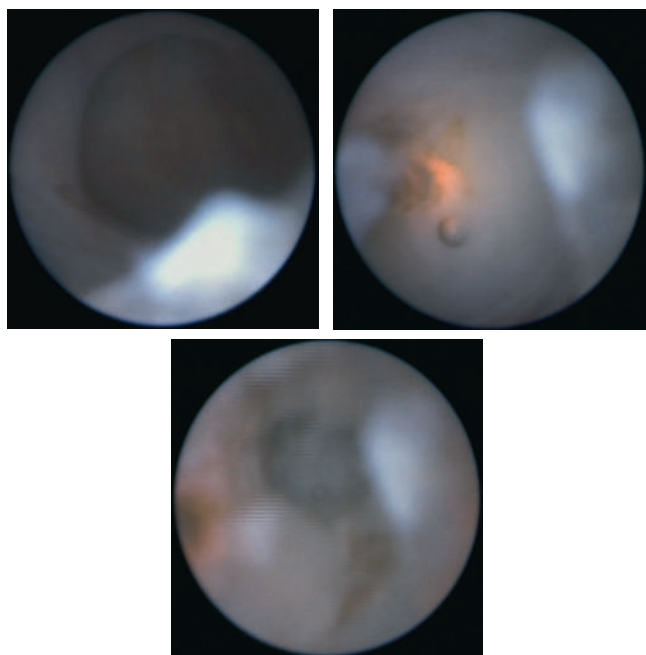


Рис. 11. Амниотические тяжи. Режимы 2D и 3D

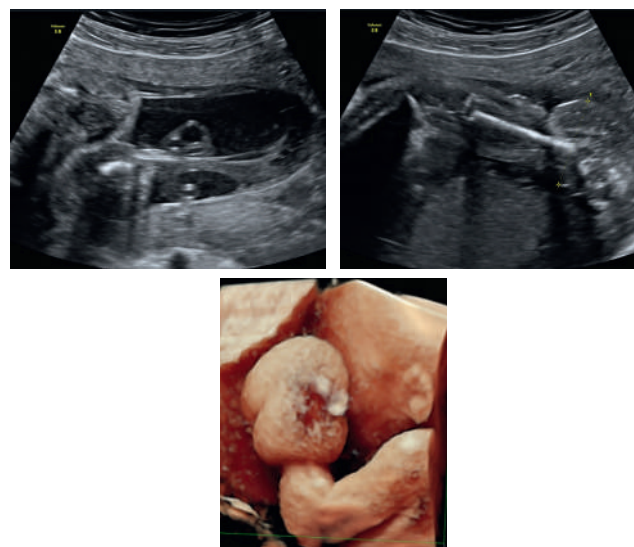


Рис. 12. Фетоскопия: рассечение амниотических тяжей

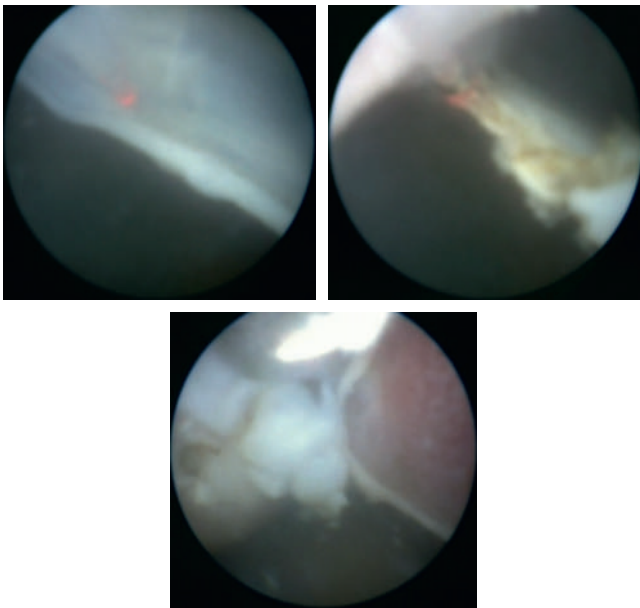


Рис. 13. Странгуляционная борозда на конечности



диагностики, медицинские генетики, перинатальные кардиологи. Совместное рассмотрение клинических ситуаций

позволяет выработать рациональную тактику ведения беременности, принять коллегиальное решение и, что не менее важно, информировать беременную и ее семью о возможных осложнениях и исходах беременности, прогнозе для будущего ребенка.

Ежегодно в Центре проводятся более 100 пункционных процедур под УЗ-контролем — амниоредукций, трансфузий эритроцитной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, фетальных лапароцентезов, пункций плевральной полости и кистозных образований. В 2018 году произведено более 40 оперативных вмешательств при осложнениях монохориальной многоплодной беременности, проведена внутриутробная коррекция менингомиелоцеле открытым доступом.

Фетальные вмешательства можно разделить на этиотропные, к которым относятся операции при осложнениях монохориальной многоплодной беременности, патологии плаценты, пуповины и оболочек, и паллиативные — при аномалиях развития плода, когда вмешательство не устраняет причину, а лишь позволяет предотвратить развитие необратимых нарушений. Как непосредственные, так и отдаленные результаты последних требуют дальнейшего изучения.

Фетальная хирургия быстро развивается, современные методы внутриутробной коррекции способны изменить естественное течение заболевания. Аномалии развития плода, подлежащие антенатальному хирургическому лечению, как правило, относятся к летальным либо сопровождаются высокой заболеваемостью и инвалидизацией ребенка. Редкость данных состояний объясняет немногочисленность публикаций по их лечению, в связи с чем провести статистически точную оценку эффективности и безопасности не представляется возможным.

Нерешенными проблемами остаются определение оптимальных сроков вмешательства, показаний и невозможность проведения мультицентровых рандомизированных клинических исследований. Стадии отработки технических этапов операций пройдены, большинство вмешательств внедрены в клиническую практику. Лимитирующими факторами для повсеместного внедрения внутриутробных операций остаются сложность и возможные осложнения. Сегодня хирургия плода — уже реальность, но требует дальнейшего развития, современных исследований, продолжения изучения эффективности и безопасности предлагаемых вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liley A.W. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *BMJ*. 1963; 2(5365): 1107–9. DOI: 10.1136/bmj.2.5365.1107
- Бокерия Е.Л. Фетальные и неонатальные аритмии (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2012. 48 с. [Bokeriya E.L. Fetal'nye i neonatal'nye aritmii (klinika, diagnostika, lechenie): Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. M.; 2012. 48 s. (in Russian)]
- Lewi L., Jani J., Deprest J. Invasive interventions in complicated multiple pregnancies. *Clin. Obstet. Gyn. N. Am.* 2005; 32(1): 105–26. DOI: 10.1016/j.ogc.2004.10.008
- Duncombe G.J., Dickinson J.E., Evans S.F. Perinatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101(6): 1190–6. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00231-x
- Сакало В.А., Костюков К.В., Гладкова К.А., Гасанова Р.М., Тетруашвили Н.К., Бокерия Е.Л. Патология сердечно-сосудистой системы плодов при фето-фетальном трансфузионном синдроме. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2018; 15(3):137–44. [Sakalo V.A., Kostyukov K.V., Gladkova K.A., Gasanova R.M., Tetruashvili N.K., Bokeriya E.L. Patologiya serdechno-sosudistoi sistemy plodov pri feto-fetal'nom transfuzionnom sindrome. *Detские болезни сердца и сосудов.* 2018; 15(3): 137–44. (in Russian)]
- Quintero R.A., Morales W.J., Allen M.H., Bornick P.W., Johnson P.K., Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J. Perinatol.* 1999; 19(8 Pt 1): 550–5.
- Senat M.V., Deprest J., Boulvain M., Paupe A., Winer N., Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(2): 136–44. DOI: 10.1056/NEJMoa032597
- Костюков К.В., Гладкова К.А. Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полицитемии при монохориальной многоплодной беременности. *Акушерство и гинекология.* 2016; 1: 10–15. [Kostyukov K.V., Gladkova K.A. Diagnostika feto-fetal'nogo transfuzionnogo sindroma, sindroma anemii-politsitemii pri monokhorial'noi mnogoplodnoi beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016; 1: 10–15. (in Russian)]
- Moore T.R., Gale S., Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163(3): 907–12. DOI: 10.1016/0002-9378(90)91094-s
- Jelin E., Hirose S., Rand L., Curran P., Feldstein V., Guevara-Gallardo S. et al. Perinatal outcome of conservative management versus fetal intervention for twin reversed arterial perfusion sequence with a small acardiac twin. *Fetal Diagn. Ther.* 2010; 27(3): 138–41. DOI: 10.1159/000295176

11. Костюков К.В., Гладкова К.А., Тетраушвили Н.К. Тактика ведения беременности при синдроме обратной артериальной перфузии. *Акушерство и гинекология*. 2018; 11: 44–9. [Kostyukov K.V., Gladkova K.A., Tetruashvili N.K. Taktika vedeniya beremennosti pri sindrome obratnoi arterial'noi perfuzii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 11: 44–9. (in Russian)]
12. Tsao K., Hawgood S., Vu L., Hirose S., Sydorak R., Albanese C.T. et al. Resolution of hydrops fetalis in congenital cystic adenomatoid malformation after prenatal steroid therapy. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38(3): 508–10. DOI: 10.1053/jpsu.2003.50089
13. Peranteau W.H., Wilson R.D., Liechty K.W., Johnson M.P., Bebbington M.W., Hedrick H.L. et al. Effect of maternal beta-methasone administration on prenatal congenital cystic adenomatoid malformation growth and fetal survival. *Fetal Diagn. Ther.* 2007; 22(5): 365–71. DOI: 10.1159/000103298
14. Adzick N.S., Thom E.A., Spong C.Y., Brock J.W. 3rd, Burrows P.K., Johnson M.P. et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(11): 993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1014379
15. Paek B., Jennings R., Harrison M. Radiofrequency ablation of human fetal sacrococcygeal teratoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184(3): 503–7. DOI: 10.1067/mob.2001.110446
16. Makin E., Hyett J., Ade-Ajayi N., Patel S., Nicolaidis K., Davenport M. Outcome of antenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: single center experience (1993–2004). *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41(2): 388–93. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.11.017
17. OP06.20: Perrotin F., Herbreteau D., Machel M., Potin J., Lardy H., Arbeille P. In utero Doppler ultrasound-guided embolization for the treatment of a large vascular sacrococcygeal teratoma causing fetal hydrops. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006; 28(4): 458–9. DOI: 10.1002/uog.3198
18. Dinneen M.D., Duffy P.G. Posterior urethral valves. *Br. J. Urol.* 1996; 78(2): 275–81. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1996.10324.x
19. Harrison M.R., Golbus M.S., Filly R.A., Callen P.W., Katz M., de Lorimier A.A. et al. Fetal surgery for congenital hydronephrosis. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306(10): 591–3. DOI: 10.1056/NEJM198203113061006
20. Clark T.J., Martin W.L., Divakaran T.G., Whittle M.J., Kilby M.D., Khan K.S. Prenatal bladder drainage in the management of fetal lower urinary tract obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol* 2003; 102(2): 367–82. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00577-5
21. Ruano R., Duarte S., Bunduki V., Giron A.M., Srougi M., Zugaib M. Fetal cystoscopy for severe lower urinary tract obstruction-initial experience of a single center. *Prenat. Diagn.* 2010; 30(1): 30–9. DOI: 10.1002/pd.2418
22. Biard J.M., Johnson M.P., Carr M.C., Wilson R.D., Hedrick H.L., Pavlock C. et al. Long-term outcomes in children treated by prenatal vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106(3): 503–8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000171117.38929.eb
23. Walter J.H., Gross L.R., Lazzara A.T. Amniotic band syndrome. *J. Foot Ankle Surg.* 1998; 37(4): 325–33. 



Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста

Л.В. Адамян^{1, 2}, В.О. Дементьева¹, В.Ю. Смольникова¹, А.В. Асатурова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель исследования: представить опыт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации комплексного лечения бесплодия у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) и «бедным» ответом на стимуляцию функции яичников.

Дизайн: ретроспективный анализ.

Материалы и методы. Проанализированы результаты 15 гистологических исследований образцов овариальной ткани, полученных в результате проведения хирургического вмешательства в рамках комплексного лечения бесплодия у восьми пациенток с ПНЯ и семи с «бедным» ответом на стимуляцию функции яичников. На дооперационном этапе все пациентки проходили общеклиническое, эхографическое, клинико-лабораторное обследование. Всем участницам выполнено оперативное вмешательство в следующем объеме: лапароскопия, ревизия органов малого таза, биопсия коркового слоя обоих яичников с последующей его фрагментацией и одноэтапной реимплантацией в толщу яичника, гистероскопия, биопсия эндометрия, хромогидротубация. Для гистологической верификации состояния резерва яичниковой ткани исследовалось 10–20% объема каждого фрагмента биоптата яичников.

Состояние овариального резерва всех обследованным оценено с помощью ультразвукового исследования органов малого таза, измерения концентрации антимюллера гормона в сыворотке крови, подсчета количества фолликулов различных стадий развития и оценки их качества на гистологических срезах биоптатов яичников.

Результаты. При гистологических исследованиях ткань яичников пациенток характеризовалась наличием утолщенной белочной оболочки, плотной (цитогенной) стромы коркового слоя, единичными толстостенными сосудами, более чем в половине случаев фолликулярный аппарат не визуализировался. Более чем у 30% женщин отмечены признаки хронического эндометрита, расстройств кровообращения на отдельных участках, что указывает на многофакторную природу бесплодия у большинства обследуемых.

У 9 из 15 пациенток ни одного примордиального и растущего фолликула не обнаружено во всем биоптате. У пациенток с ПНЯ отмечается выраженный фиброз стромы яичниковой ткани с незначительным количеством или отсутствием примордиальных и растущих фолликулов.

Заключение. Преодоление стойкого бесплодия как одной из ведущих жалоб у пациенток с ПНЯ становится возможным при своевременной постановке вопроса о реализации репродуктивных планов и при применении минимально инвазивной хирургии и вспомогательных репродуктивных технологий, использование которых при данной нозологии обосновано результатами молекулярно-генетических исследований.

Ключевые слова: бесплодие, преждевременная недостаточность яичников, генитальный эндометриоз, экстракорпоральное оплодотворение.

Вклад авторов: Адамян Л.В. — проверка критически важного содержания, разработка дизайна исследования, лечение пациенток, редактирование статьи, одобрение окончательной версии статьи; Дементьева В.О. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Смольникова В.Ю. — отбор, обследование и лечение пациенток, сбор, интерпретация и обработка данных, написание текста рукописи; Асатурова А.В. — исследование материала, получение данных для анализа, написание текста рукописи.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Адамян Л.В., Дементьева В.О., Смольникова В.Ю., Асатурова А.В. Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 44–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-44-49



New Surgical Ways to Recover Lost Ovarian Functions in Premature Ovarian Insufficiency in Women of Reproductive Age

L.V. Adamyan^{1, 2}, V.O. Dementieva¹, V.Yu. Smolnikova¹, A.V. Asaturova¹

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20 Delegatskaya Str., Moscow, Russian Federation 112747

Study Objective: to present the experience of V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation in comprehensive treatment of infertility in patients with premature ovarian insufficiency (POI) and poor response to ovarian function stimulation.

Адамян Лейла Вагоевна — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии факультета постдипломного образования ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 9836-2713. E-mail: adamyanleila@gmail.com (Окончание на с. 45.)

Study Design: retrospective analysis.

Materials and Methods: 15 histological examination results of ovarian tissue samples were analysed, which were obtained during a surgery included into the comprehensive infertility management in eight patients with POI and in seven patients with poor response to ovarian function stimulation. Before surgery all patients underwent general, sonographic, clinical and laboratory examinations. All patients had a surgery: abdominoscopy, pelvic organs review, biopsy of both ovary cortex with further fragmentation and single-step reimplantation into ovary, hysteroscopy, endometrium biopsy, and sonographic hydrotubation with dye test. To histologically verify the condition of the ovarian reserve tissue, 10–20% of the total biopsy samples of each ovary fragment was used.

The condition of the ovarian reserve of all patients was assessed using ultrasound examination of pelvic organs, measurement of serum anti-mullerian hormone concentration, counting follicles at various development stages, and reviewing their quality at histological sections of ovarian biopsy samples.

Study Results: histological examinations of ovarian tissue demonstrated thickened tunica albuginea, thick (cytogenous) cortex stroma, individual thick-walled vessels; in a majority of cases, the follicular system was not visualised. Over 30% of women had signs of chronic endometritis, circulatory disturbances in some areas, evidencing the multifactorial cause of infertility in a majority of patients.

9 out of 15 patients did not have a single initial and growing follicle in the entire biopsy sample. Patients with POI had marked ovarian stroma fibrosis with some or missing initial and growing follicles.

Conclusion: persistent infertility, the most common complaint from patients with POI, may be overcome with timely reproductive plans and use of minimally invasive surgery and assisted reproductive technologies, which is justified by the results of molecular and genetic studies.

Keywords: infertility, premature ovarian insufficiency, genital endometriosis, extracorporeal fertilization.

Contribution: Adamyan L.V. — review of critically important material, study design, patient management, article reviewing, approval of the final article version; Dementieva V.O. — thematic publications reviewing, data analysis and interpretation, manuscript preparation; Smolnikova V.Yu. — patient selection, examination and management, data collection, interpretation and processing, manuscript preparation; Asaturova A.V. — material reviewing, acquisition of data for analysis, manuscript preparation.

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

For reference: Adamyan L.V., Dementieva V.O., Smolnikova V.Yu., Asaturova A.V. New Surgical Ways to Recover Lost Ovarian Functions in Premature Ovarian Insufficiency in Women of Reproductive Age. *Doctor.Ru.* 2019; 11(166): 44–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-44-49

Репродуктивная медицина в XXI веке развивается на фоне ряда социальных и демографических изменений. Популяция неуклонно стареет, и к 2050 году 20% населения планеты будут составлять люди старше 60 лет [1]. Намечается устойчивая тенденция к изменению репродуктивного поведения — отложение реализации репродуктивной функции на более поздний период. В связи с влиянием различных эпигенетических факторов (вредных факторов окружающей среды, особенностей питания и др.) увеличивается доля молодых женщин (до 40 лет) с преждевременным выключением функции яичников, для которых достижение беременности с использованием собственных яйцеклеток, даже с применением методов вспомогательной репродукции, становится невозможным. Ученые всего мира проводят поиск новых методов восстановления репродуктивной функции у пациентов позднего репродуктивного возраста или с преждевременным выключением репродуктивной функции.

Репродуктивное долголетие — неотъемлемая составляющая высокого качества жизни, его обеспечение сегодня возводится в ранг государственной программы. К возможностям восполнения утраченного репродуктивного потенциала можно отнести ряд экспериментальных технологий, таких как получение искусственного эмбриона *in vitro*, раннее развитие которого повторило этапы естественного эмбриогенеза; создание искусственных гамет из стволовых клеток с естественной или индуцированной плюрипотент-

ностью [2, 3]. Технологии, широко применяемые клинически, в том числе криоконсервация генетического материала, донорские программы и суррогатное материнство, — действенный инструмент в руках специалистов для сохранения репродуктивного долголетия.

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — клинический синдром, объединяющий гетерогенную группу заболеваний, при котором непосредственно овариальная недостаточность может быть следствием различных причин с большой вероятностью вклада наследственности. Под ПНЯ понимают гипогонадизм в возрасте до 40 лет у женщин, ранее имевших нормальный менструальный цикл. Диагноз ПНЯ верифицируют после установления повышенного уровня ФСГ (> 25 МЕ/л) по результатам минимум двух анализов с интервалом 4 недели [4].

Частота ПНЯ сейчас, по данным разных авторов, колеблется от 1% до 13% [5].

Помимо жалоб, обусловленных дефицитом женских половых гормонов, которые нивелируются путем назначения заместительной гормональной терапии, в репродуктивном возрасте ведущей социально значимой жалобой является бесплодие, зачастую резистентное к стандартным методам лечения.

Таким образом, проблема сохранения и реализации репродуктивного потенциала у пациенток с ПНЯ имеет особое значение; успешная реализация программы ЭКО отмечена лишь у 6% из них [6].

Асатулова Александра Вячеславовна — к. м. н., старший научный сотрудник патолого-анатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8585-1446. E-mail: a_asaturova@orapina4.ru

Деметьева Виктория Олеговна — аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9850-7982>. E-mail: victoriadementyeva93@gmail.com

Смольникова Вероника Юрьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3352-7880. E-mail: veronika.smolnikova@mail.ru
(Окончание. Начало см. на с. 44.)

На современном этапе решение проблемы бесплодия у женщин с ПНЯ невозможно без репродуктивной хирургии.

Впервые метод активации фолликулярного роста, подразумевающий хирургическое воздействие, был предложен К. Kawamura и соавт., которые описали активацию *in vitro* остаточных фолликулов при помощи индуцированных изменений в системе сигнальных путей (PI3K-Akt-Foxo3, PTEN) и предложили его как альтернативный донорским программам метод лечения бесплодия у пациенток с ПНЯ. Изначально методика японских исследователей предполагала проведение односторонней овариэктомии с последующим этапом демедулляции под гистологическим контролем, криоконсервации коркового слоя яичниковой ткани, его фрагментации и двухдневной активации *in vitro* (добавление в среду ингибитора PTEN и активатора PI3K-сигнальных путей). Далее производится ипсилатеральная трансплантация фрагментированной размороженной ткани под серозную оболочку маточной трубы лапароскопическим доступом [7].

В исследовании К. Kawamura и соавт. участвовали 152 пациентки (возраст — $37,4 \pm 4,9$ года) с ПНЯ, длительность аменореи составляла $5,7 \pm 3,5$ года. У 116 пациенток проведена аутотрансплантация фрагментированной ткани яичников; рост фолликулов обнаружен у 70 из 116 женщин, имевших остаточные фолликулы (по данным гистологического исследования).

Перенос эмбриона в рамках криопротокола ЭКО произведен 28 пациенткам; у 10 из них наступила беременность, которая завершилась живорождениями в 6 случаях и самопроизвольным прерыванием беременности в 4 случаях. Показатели эмбриологического этапа (получение зрелых ооцитов, частота оплодотворения, дробления, культивация эмбриона до 5-х суток развития) не уступают таковым при стандартной программе ЭКО [8].

Соавторами также ведется поиск возможных неинвазивных способов активации фолликулярного роста с использованием метаболитов структур клеточных мембран, коим является сфингозин-1-фосфат, который нарушает передачу сигнала по Hippo пути в ранних фолликулах, стимулируя ядерную транслокацию Yes-ассоциированного белка (YAP) в клетках гранулезы путем увеличения экспрессии фактора роста CCN2, что приводит к стимуляции созревания вторичных фолликулов.

В проведенном японскими учеными исследовании культивирование овариальной ткани с добавлением в среду сфингозин-1-фосфата приводило к повышению экспрессии фактора роста CNN и росту вторичных фолликулов. Существует соответствующий патент на изобретение: PCT/US2013/059800 [9].

Дальнейшие молекулярно-генетические исследования показали, что сама по себе процедура фрагментации овариальной ткани приводит к инактивации Hippo сигнального пути с последующим ростом первичных фолликулов вне всякого фармакологического воздействия, что позволило не только сократить объем операции до биопсии коры яичника, но и применять методику у пациенток с «бедным» овариальным ответом яичников на стимуляцию. Данная модификация была также предложена К. Kawamura и описана в литературе как *drug-free in vitro* activation [10].

Благодаря такому варианту использования методики, именуемой ovarian fragmentation for follicular activation, испанским исследователям удалось добиться 3 спонтанных беременностей у 14 пациенток [11].

Одним из фундаментальных обоснований механизма хирургического воздействия в рамках описанной методики

является влияние фрагментации ткани яичников на полимеризацию актина, прекращение передачи сигнала по пути Hippo, повышение концентрации факторов роста CCN и ингибиторов апоптоза BIRC 1, 7 [12].

Исследователями во главе с F. Fabregues, представляющими Institut Clinic of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (Барселона), применена хирургическая методика *drug-free in vitro* activation для активации функции яичников у пациентки с ПНЯ с последующим достижением беременности. Отличительными особенностями операции стали модификация процесса реимплантации, который, помимо интраовариального доступа, был выполнен подбрюшинно, и использование полимерного состава N-Hexyl-2-Cyanoacrylate как альтернативы шовного материала [13].

В качестве активаторов фолликулогенеза в ряде исследований, в том числе под руководством А. Pellicer, применены стволовые клетки, однако заслуживает внимания хирургический (эндоваскулярный) способ их доставки прецизионно в яичниковые сосуды. В одной из последних работ оценивалось влияние трансплантации аутологичных стволовых клеток, мобилизованных из костного мозга (ASCOT), путем инфузии (BMDSC) в яичниковые сосуды. У 81% из 17 женщин с «бедным» овариальным ответом на стимуляцию функции яичников при предыдущих попытках ЭКО инфузия стволовых клеток привела к увеличению числа антральных фолликулов и повышению уровня антимюллера гормона (АМГ). Влияние инфузии стволовых клеток распространялось также на контрлатеральный яичник, опосредуя вышеописанные эффекты.

В результате данного исследования забеременели 5 женщин, 3 из них — самопроизвольно [14]. Это свидетельствует о том, что фолликулярный рост можно индуцировать при использовании стволовых клеток, мобилизованных из костного мозга. Описанный эффект может быть связан со способностью овариальной ткани к аттракции недифференцированных стволовых клеток, в частности костномозгового происхождения.

Цель исследования: представить опыт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации комплексного лечения бесплодия у пациенток с ПНЯ и «бедным» ответом на стимуляцию функции яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Впервые в России 06.03.2019 г. в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России проведена операция, направленная на восстановление репродуктивного потенциала у пациентки 36 лет, страдавшей ПНЯ.

В настоящее время проведен ретроспективный анализ результатов 15 гистологических исследований образцов овариальной ткани, полученных в результате проведения хирургического вмешательства в рамках комплексного лечения бесплодия у восьми пациенток с ПНЯ и семи с «бедным» ответом на стимуляцию функции яичников в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Все женщины подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

На дооперационном этапе все пациентки проходили общеклиническое, эхографическое, клинико-лабораторное обследование. Всем участницам выполнено оперативное вмешательство в следующем объеме: лапароскопия, ревизия органов малого таза, биопсия коркового слоя обоих

яичников с последующей его фрагментацией и одноэтапной реимплантацией в толщу яичника, гистероскопия, биопсия эндометрия, хромогидротубация.

Для гистологической верификации состояния резерва яичниковой ткани исследовалось 10–20% объема каждого фрагмента биоптата яичников.

Состояние овариального резерва всех обследованных оценено с помощью УЗИ органов малого таза в режиме 3D-сканирования, измерения концентрации АМГ в сыворотке крови, подсчета количества фолликулов (КАФ) различных стадий развития и оценки их качества на гистологических срезах биоптатов яичников. УЗИ выполняли на 2–3-й день менструального цикла с помощью ультразвукового аппарата экспертного класса Voluson E10 (GE, США) по стандартной методике с транвагинальным датчиком (3,7–9,3 МГц): подсчитывали количество антральных фолликулов (2–5 мм в диаметре), определяли объем яичника (V).

Оценили состояние овариального резерва у всех пациенток по ультразвуковым параметрам, сравнивая V (см³) яичников и КАФ до проведения хирургического лечения и в процессе динамического наблюдения, в том числе через месяц.

Забор крови для определения концентраций АМГ, ФСГ, ЛГ и эстрадиола выполняли перед оперативным вмешательством, используя метод ИФА (ELISA) с оценкой динамики гормонального статуса пациенток до и после хирургического лечения.

Для определения состояния ооцит-фолликулярной системы яичников исследовалось 10–20% объема каждого фрагмента биоптата яичников во время вышеописанного оперативного вмешательства.

Биоптаты объемом 0,3 см³ фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина в течение 24 часов, после стандартного протокола гистологической проводки материал заливали в парафин. Далее серийные срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование гистологических препаратов проводили на световом микроскопе при увеличении от ×50 до ×400.

Гистологическое исследование биоптатов яичников выполняли в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», в патолого-анатомическом отделении (заведующий отделением — д. м. н., профессор Щеголев А.И.) с помощью микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия). Подсчет числа примордиальных и растущих, полостных фолликулов, оценку состояния структур ооцитов осуществляли по методу, разработанному для парафиновых срезов яичников при увеличении микроскопа в 100 и 400 раз [6]. Подсчет числа растущих фолликулов производился согласно международной гистологической номенклатуре [7].

Установили ассоциацию количества примордиальных фолликулов с возрастом, наличием сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, а также с клинико-лабораторными характеристиками обследуемых пациенток.

Проведен анализ объема яичников, количества антральных фолликулов и концентрации АМГ в сыворотке крови; сопоставлены ультразвуковые параметры и уровень АМГ с количеством фолликулов разных стадий развития на срезах биоптатов яичников.

При гистологическом исследовании в среднем на один биоптат объемом 0,3 см³ приходилось 3–4 серийных среза толщиной 4–5 мкм. Общее число проанализированных срезов у всех пациенток — 60. На срезах подсчитывали коли-

чество примордиальных, первичных однослойных, первичных двух-трехслойных, многослойных — вторичных преантральных, вторичных малых антральных фолликулов, измеряли их диаметр, оценивали состояние ооцитов в них.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ткань яичников у обследованных пациенток характеризовалась наличием утолщенной белочной оболочки, плотной (цитогенной) стромы коркового слоя, единичными толстостенными сосудами, более чем в половине случаев фолликулярный аппарат не визуализировался. Более чем у 30% пациенток отмечены признаки хронического эндометрита в виде рассеянной и очаговой инфильтрации лимфоцитами в строме, в том числе вокруг желез, фиброзных изменений в строме и расстройства кровообращения на отдельных участках (рис. 1), что указывает на многофакторную природу бесплодия у большинства обследованных женщин и диктует необходимость комплексного подхода к тактике их ведения.

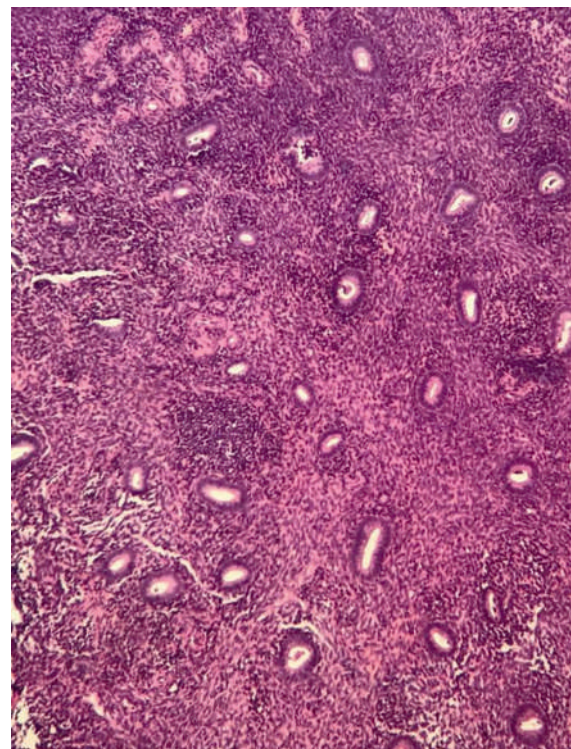
У пациенток с верифицированным диагнозом ПНЯ количество примордиальных фолликулов было значительно меньше (0–1 в биоптате), чем у женщин с «бедным» ответом на стимуляцию функции яичников (до трех в биоптате), что также значительно коррелирует с возрастом и соответствует литературным данным.

У 9 из 15 участниц ни одного примордиального и растущего фолликула не обнаружено во всем биоптате. У пациенток с ПНЯ наблюдался выраженный фиброз стромы яичниковой ткани с незначительным количеством или отсутствием примордиальных и растущих фолликулов.

У пациенток с интраоперационно обнаруженным наружным генитальным эндометриозом ни одного примордиаль-

Рис. 1. Гистологические признаки хронического эндометрита у пациентки с классической преждевременной недостаточностью яичников.

Здесь и далее в статье иллюстрации авторов



ного и растущего фолликула не было обнаружено во всем объеме биоптата.

Наличие в биоптате примордиальных фолликулов имеет прямую связь с клинико-лабораторными данными пациенток, проанализированными на дооперационном этапе: сохранностью ритма менструаций, анамнезом бесплодия, уровнями гонадотропинов, АМГ и эстрадиола на 2-й день менструального цикла, ультразвуковыми параметрами овариального резерва.

Проанализированы результаты программы ЭКО у 12 пациенток после вышеописанного оперативного вмешательства. При сопоставлении данных гистологического исследования с результативностью последующей программы ВРТ установлено: у всех женщин с отмеченным фолликулярным ростом на фоне стимуляции функции яичников выявлен хотя бы один примордиальный фолликул в объеме исследованного биоптата, а также стигмы функциональной активности разной степени давности в виде желтых и белых тел.

При гистологической оценке фолликулярного аппарата, представленного в полученном объеме биоптата коркового слоя яичников, были определены первичные однослойные фолликулы диаметром от 33,89 до 40,39 мкм, в одном из которых визуализировался ооцит в стадии диктиотены (рис. 2, 3). Полученная характеристика фолликулярного аппарата свидетельствует о благоприятном прогнозе с позиции наступления беременности, так как, по данным Л.Ф. Курило и соавт., большое значение для репродуктивных исходов имеет наличие в яичниках примордиальных фолликулов, первичных однослойных фолликулов средним диаметром менее 62 мкм [9].

Гистологическое подтверждение функциональной активности яичников, полученное в ходе данного исследования, значимо коррелировало с получением клеточного материала в цикле ЭКО. Шесть ооцитов получены у пяти пациенток, что привело к развитию четырех blastocyst хорошего и отличного качества. У одной из пациенток после операции отмечен фолликулярный рост в естественном менструальном цикле с получением при трансвагинальной пункции одного ооцита, однако при эмбриологической характеристике установлено, что яйцеклетка является дегенеративной и непригодна для оплодотворения. Это, по-видимому, можно объяснить наличием наружного генитального эндометриоза, подтвержденного гистологически, что согласуется с данными литературы [15].

Необходимо проведение дальнейших исследований на больших выборках пациенток с целью объективизации полученных прелиминарных данных и проведения полноценного статистического анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преодоление стойкого бесплодия как одной из ведущих жалоб у пациенток с преждевременной недостаточнос-

Рис. 2. Два первичных однослойных фолликула у пациентки с биохимической преждевременной недостаточностью яичников, один из которых содержит ооцит в стадии диктиотены

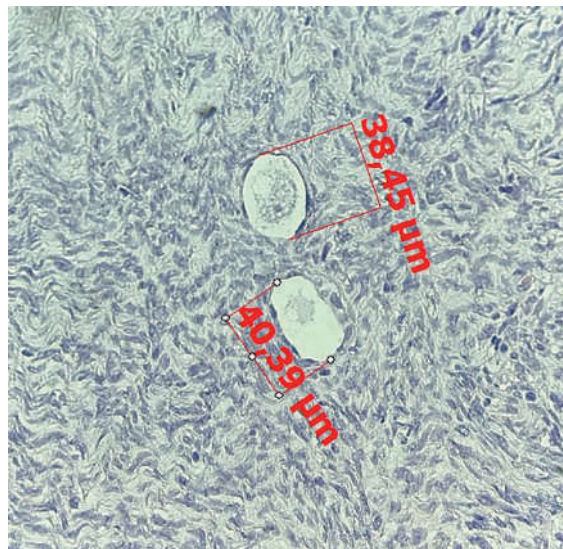
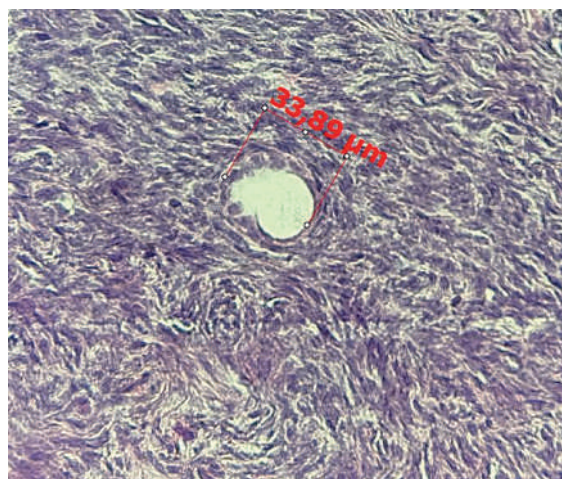


Рис. 3. Первичный однослойный фолликул у пациентки с биохимической преждевременной недостаточностью яичников




тью яичников становится возможным при своевременной постановке вопроса о реализации репродуктивных планов и при применении минимально инвазивной хирургии и ВРТ, использование которых при данной нозологии обосновано результатами молекулярно-генетических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beard J.R., Officer A., de Carvalho I.A., Sadana R., Pot A.M., Michel J.P. et al. The world report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016; 387(10033): 2145–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4
2. Christodoulou N., Weberling A., Strathdee D., Anderson K.I., Timpson P., Zernicka-Goetz M. Morphogenesis of extra-embryonic tissues directs the remodelling of the mouse embryo at implantation. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 3557. DOI: 10.1038/s41467-019-11482-5
3. Segers S., Pennings G., Dondorp W., De Wert G., Mertes H. In vitro gametogenesis and the creation of 'designer babies'. *Camb. Q. Healthc Ethics*. 2019; 28(3): 499–508. DOI: 10.1017/S0963180119000422

4. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
5. Panay N., Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2009; 23(1): 129–40. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2008.10.008
6. Tartagni M., Cicinelli E., De Pergola G., De Salvia M.A., Lavopa C., Loverro G. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil. Steril.* 2007; 87(4): 858–61. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.086
7. Kawamura K., Cheng Y., Suzuki N., Deguchi M., Sato Y., Takae S. et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles

- for infertility treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(43): 17474–9. DOI: 10.1073/pnas.1312830110
8. Kawamura K., Kawamura N., Hsueh A.J. *Curr. Opin. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure?* *Obstet. Gynecol.* 2016; 28(3): 217–22. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000268
 9. Guzel Y., Bildik G., Oktem O. *Sphingosine-1-phosphate protects human ovarian follicles from apoptosis in vitro.* *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 222: 19–24. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.01.001
 10. Kawashima I., Kawamura K. *Syst. Regulation of follicle growth through hormonal factors and mechanical cues mediated by Hippo signaling pathway.* *Biol. Reprod. Med.* 2018; 64(1): 3–11. DOI: 10.1080/19396368.2017.1411990
 11. Diaz-Garcia C., Pellicer A. *Follicle activation in patients with poor ovarian response through fragmentation of the ovarian tissue.* 2016. Accessed July 17, 2018. URL: <https://trialbulletin.com/lib/entry/ct-02354963> (дата обращения — 15.09.2019).
 12. Cheng Y., Feng Y., Jansson L., Sato Y., Deguchi M., Kawamura K. et al. *Actin polymerization-enhancing drugs promote ovarian follicle growth mediated by the Hippo signaling effector YAP.* *FASEB J.* 2015; 29(6): 2423–30. DOI: 10.1096/fj.14-267856
 13. Fabregues F., Ferreri J., Calafell J.M., Moreno V., Borrás A., Manau D. et al. *Pregnancy after drug-free in vitro activation of follicles and fresh tissue autotransplantation in primary ovarian insufficiency patient: a case report and literature review.* *J. Ovarian Res.* 2018; 11(1): 76. DOI: 10.1186/s13048-018-0447-3
 14. Herraiz S., Romeu M., Buigues A., Martínez S., Díaz-García C., Gómez-Seguí I. et al. *Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders.* *Fertil. Steril.* 2018; 110(3): 496–505. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.025
 15. Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Арсланян К.Н., Шуляк И.Ю. *Фолликулогенез яичников женщин с некоторыми формами эндометриоза.* *Пробл. репродукции.* 2009; 15(1): 78–85. [Adamyan L.V., Kurilo L.F., Arslanyan K.N., Shulyak I.Yu. *Follikulogenez yaichnikov zhenshchin s nekotorymi formami endometrioza.* *Probl. reproduksii.* 2009; 15(1): 78–85. (in Russian)] 



Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации

Л.А. Ашрафян¹, В.И. Киселев¹, И.Н. Кузнецов¹, О.Ф. Серова², З.Х. Узденова³, Е.В. Герфанова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», г. Балашиха

³ ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова», г. Нальчик

Цель обзора: обсуждение проблемы профилактики и ранней диагностики рака шейки матки (РШМ).

Основные положения. Профилактика и ранняя диагностика онкологических заболеваний — неотъемлемая часть эффективных мер для решения практических вопросов здравоохранения. Особое место среди злокачественных опухолей у женщин занимает РШМ ввиду резкого омоложения контингента больных, большая часть которых находятся в репродуктивном возрасте. Возрастные особенности формирования шейки матки у девушек обуславливают специфику агрессивного течения злокачественного процесса, этиологическим фактором которого являются онкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ).

Заключение. Наиболее приемлемым методом предупреждения РШМ на сегодняшний день служит вакцинопрофилактика, широко распространенная в большинстве экономически развитых стран. Однако в рамках национального здравоохранения этот профилактический метод заблаговременно не был предусмотрен, в связи с чем продолжают активно обсуждаться вопросы организации эффективного цервикального скрининга.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, профилактика рака, ранняя диагностика рака шейки матки.

Вклад авторов: Ашрафян Л.А. — анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи; Киселев В.И. — проверка критически важного содержания; Кузнецов И.Н. — анализ и интерпретация данных; Серова О.Ф. — проверка критически важного содержания; Узденова З.Х. — проверка критически важного содержания; Герфанова Е.В. — обзор публикаций.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Серова О.Ф., Узденова З.Х., Герфанова Е.В. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 50–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54



Cervical Cancer: Issues with Prevention and Screening in the Russian Federation

L.A. Ashrafyan¹, V.I. Kiselev¹, I.N. Kuznetsov¹, O.F. Serova², Z.Kh. Uzdenova³, E.V. Gerfanova¹

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997

² Moscow Regional Perinatal Centre; Moscow region, Balashikha, 12 Enthusiasts shosse, Russian Federation 143900

³ Berbekov Kabardino-Balkarian State University; 1A Inessa Armand Str., Nalchik, Russian Federation 360000

Objective of the Review: to discuss the issues of prevention and early diagnostics of cervical cancer.

Key Points: prevention and early diagnostics of cancer is an integral part of efficient measures to tackle the practical issues of public health. Cervical cancer is a malignant neoplasm affecting women; it takes a special place, because the disease affects younger patients, most of them still being in the childbearing period. Age peculiarities of cervical cancer formation in young women predetermine the specificity of the aggressive malignancy, the causative factor of which is cancer-causing human papilloma virus (HPV) types.

Conclusion: the most acceptable means of cervical cancer prevention is preventive vaccination, a common measure in a majority of developed countries. But the national healthcare system has not timely used this method of prevention, therefore efficient cervical screening is still a robust alternative.

Keywords: cervical cancer, human papilloma virus, cancer prevention, early cervical cancer diagnostics.

Contribution: Ashrafyan L.A. — data analysis and interpretation, thematic publications reviewing; Kiselev V.I. — review of critically important material; Kuznetsov I.N. — data analysis and interpretation; Serova O.F. — review of critically important material; Uzdenova Z.Kh. — review of critically important material; Gerfanova E.V. — publications review.

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

For reference: Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N., Serova O.F., Uzdenova Z.Kh., Gerfanova E.V. Cervical Cancer: Issues with Prevention and Screening in the Russian Federation. Doctor.Ru. 2019; 11(166): 50–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54

Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, директор Института онкогинекологии и маммологии. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, eLIBRARY.RU SPIN: 4870-1626. E-mail: l_ashrafyan@oparina4.ru

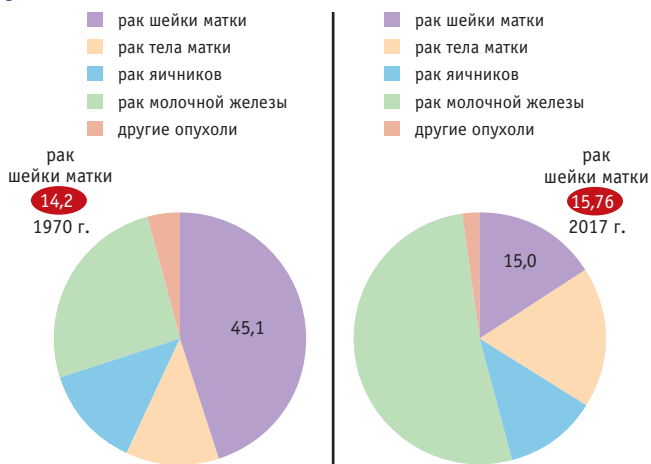
Герфанова Евгения Викторовна — врач-онколог, акушер-гинеколог Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 2029-3321. E-mail: evgeniyagerf@gmail.com (Окончание на с. 51.)

Профилактика и ранняя диагностика онкологических процессов наиболее эффективно снижают показатели заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей, особое место среди которых занимает рак шейки матки (РШМ). Именно для этой локализации рака имеются реальные возможности вакцинопрофилактики, существует многолетняя история скрининга. Однако на практике эффективную профилактику и скрининг РМШ широкомасштабно внедрить не удалось. Анализ причин этого необходим для планирования будущих мероприятий в рамках решения стоящих перед отечественным здравоохранением задач по снижению смертности от онкологических заболеваний.

Статистические данные 2017 г. свидетельствуют, что РШМ занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин и 10-е место в структуре смертности [1]. Стандартизованные показатели составили соответственно 15,76% и 5,18% [1]. Сравнительные данные за 1970 г. — заболеваемость 14,2% и смертность 4,9% [2]. Но тогда РШМ занимал 3-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин, а **среди четырех основных локализаций рака репродуктивных органов** (молочная железа, шейка матки, эндометрий и яичники) его доля достигала 45,1%, в то время как, по данным 2017 г., доля РШМ составила лишь 15% (рис. 1) [2].

Таким образом, несмотря на некоторое увеличение показателей заболеваемости и смертности за прошедшие более чем 40 лет, уровень заболеваемости РШМ в структуре онкологических патологий существенно уменьшился, и это могло бы стать основой для переоценки стратегии и тактики в отношении профилактики и скрининга.

Рис. 1. Удельный вес больных раком репродуктивных органов в РФ в 1970 г. и в 2017 г., %



Однако за последние годы наблюдается тенденция к существенному росту доли женщин репродуктивного возраста, страдающих РШМ. В 2017 г. удельный вес РШМ среди злокачественных опухолей репродуктивных органов четырех основных локализаций у женщин до 40 лет составил 62,2% (рис. 2) [1]. В этой возрастной группе возросла не только заболеваемость, но и смертность. Результатом стали существенные репродуктивные потери, складывающиеся из числа погибших пациенток и пациенток после лечения. Особенно удручающая картина наблюдается в возрастной группе 15–29 лет. Именно в раннем репродуктивном возрасте заболеваемость увеличилась в 5,3 раза по сравнению с 1990 г., а смертность возросла в 2 раза (рис. 3) [2]. И это при том, что технологии современной терапии РШМ

Рис. 2. Удельный вес больных раком репродуктивных органов в возрасте до 40 лет в РФ в 2017 г., %

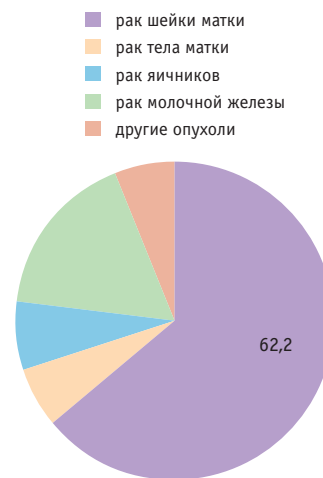
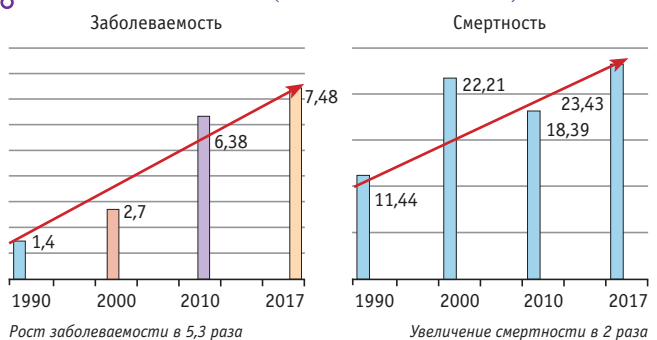


Рис. 3. Динамика заболеваемости и смертности от рака шейки матки в возрастной группе 15–29 лет в РФ в 1990–2017 гг. (на 100 000 женщин)



Киселев Всеволод Иванович — член-корреспондент РАН, д. б. н., профессор, заместитель директора Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1314-3924. E-mail: v_kiselev@oparina4.ru

Кузнецов Игорь Николаевич — к. б. н., заместитель директора Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8484-9120. E-mail: i_kuznetsov@oparina4.ru

Серова Ольга Федоровна — д. м. н., профессор, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», главный внештатный акушер-гинеколог Минздрава Московской области. 143900, Россия, Московская область, г. Балашиха, ш. Энтузиастов, д. 12. eLIBRARY.RU SPIN: 9837-0955. E-mail: torc02@mail.ru

Узденова Зухра Хаджимуратовна — д. м. н., профессор кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова». 360000, Россия, г. Нальчик, ул. Инессы Арманд, д. 1а. E-mail: elifiya@bk.ru

(Окончание. Начало см. на с. 50.)

(хирургической, лекарственной, лучевой) качественно отличаются от методов 80–90-х годов прошлого столетия.

Следует остановиться на особенностях развития РШМ у девушек раннего репродуктивного возраста. Прежде всего, необходимо отметить, что конец 80-х и 90-е годы стали периодом мощных социально-культурных потрясений; за это время изменились многие нравственно-этические параметры нашего социума.

Важно понять взаимосвязь между социально-культурными изменениями и ростом частоты РШМ у девушек до 20 лет. Известна этиологическая роль ВПЧ в развитии РШМ; множество клинических наблюдений и экспериментальных исследований показали, что РШМ развивается за 7–15 лет; однако уже в 18–20 лет, спустя всего 2–4 года после сексуального дебюта в 15–16 лет, может сформироваться клинически выраженный, а чаще всего запущенный онкологический процесс, что связано с особенностями вирусного канцерогенеза в зоне еще не сформированного эпителиального покрова шейки матки, процессами эпигенетики, влиянием поливалентной инфекции, гормонального и энергетического метаболизма ювенильного возраста. У девушек также немалое значение имеет наличие обширной зоны трансформации во влажной порции шейки матки и высокой концентрации клеток с признаками стволовости (рис. 4) [3, 4].

Таким образом, имеются потенциально обширное опухолевое поле (зона трансформации), многочисленный пул стволовых (прогениторных) клеток, особенности вирусного канцерогенеза (быстрая интеграция вирусного генома в геном клеток базального эпителия). При этом инвазивный злокачественный процесс может развиваться, минуя этап интраэпителиальных неоплазий (рис. 5). Это лишь гипотети-

Рис. 4. Особенности эпителиального покрова шейки матки у девушек в возрасте до (А) и после (Б) 20–25 лет и конфигурация стволовых клеток в базальном слое эпителия

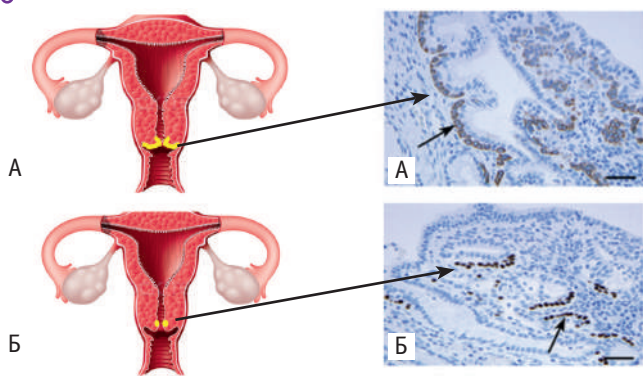
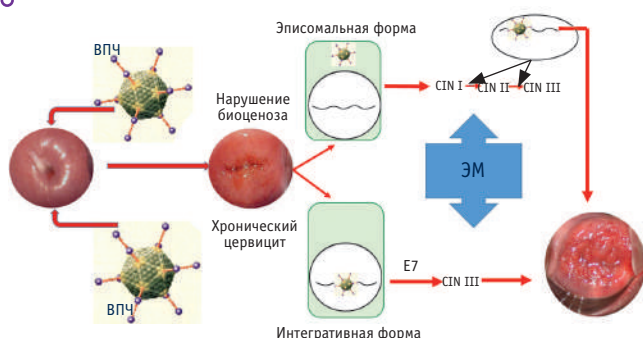


Рис. 5. Варианты развития рака шейки матки



ческая модель, способная отчасти объяснить быстрые темпы развития РШМ у молодых женщин. Согласно данным статистики, до 70% пациенток с запущенными III–IV стадиями РШМ — это пациентки до 20 лет (рис. 6) [1, 2, 5, 6].

Современная проблема РШМ обостряется в двух аспектах:

- резкое омоложение заболеваемости;
- преобладание запущенных стадий, особенно в группе больных раннего репродуктивного возраста.

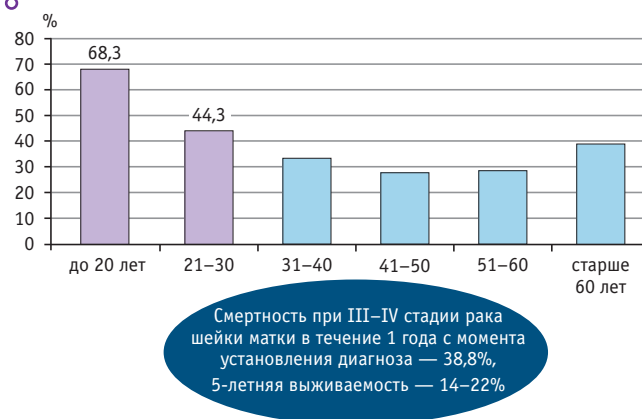
Эксперты на протяжении многих десятилетий говорят о необходимости проведения скрининга РШМ, не учитывая того, что показания к скринингу могут динамично меняться. Как правило, неадекватное отношение к скринингу сопряжено с игнорированием или незнанием принятых в 1968 г. ВОЗ ключевых рекомендаций для его проведения:

- заболевание, являющееся объектом скрининга, должно быть важной проблемой здравоохранения;
- должно существовать достаточно эффективное лечение больных с выявленными при скрининге заболеваниями;
- должны иметься возможности для дальнейшего уточнения и верификации диагноза, а также лечения;
- заболевание должно иметь ясно распознаваемую преклиническую фазу;
- должен существовать эффективный (высокочувствительный) скрининговый тест или исследовательский метод, регистрирующий эту фазу;
- метод обследования должен быть приемлемым для популяции;
- течение заболевания, развитие от преклинической до клинической фазы должны быть достаточно изученными;
- должна существовать общепринятая стратегия в отношении лечения пациентов;
- затраты на больных, включая скрининг, уточнение диагноза и лечение, должны быть экономически оправданы среди общих затрат национальной службы здравоохранения [7, 8].

В России в 2017 г. РШМ заболели 17 586 женщин. Лечение всех больных было сопряжено с затратами в пределах 5 276 100 000 рублей (по расценкам ОМС). Ежегодно скринингу подлежат 17 000 000 женщин, что потребует затрат (цена скринингового теста — 500 руб.) порядка 8 500 000 000 руб (табл. 1) [1, 7, 8].

Современный скрининг не только экономически неэффективен и высоко затратен, в нем не соблюдено еще одно важное условие — цитологический метод (ПАП-тест) мало чувствителен по отношению к предраку шейки матки.

Рис. 6. Удельный вес больных с стадией III–IV рака шейки матки в РФ в 2017 г., %



Чтобы преодолеть низкую информативность метода, необходимо или участить рауты обследования, или добавить дополнительные методики, повышающие чувствительность теста, но существенно увеличивающие цену скрининга.

Помимо методологической, в скрининге важна и его организационная составляющая с учетом территориальных различий внутри нашей страны. Большое значение имеет и фактор кадрового обеспечения скрининга: в России недостаточно квалифицированных врачей и лаборантов-цитологов, способных проводить скрининг. Решение этой проблемы затруднено как принципами подготовки специалистов, так и отсутствием в номенклатуре специальностей такой, как врач-цитолог.

Следует отметить, что за всю историю развития цитологического скрининга идеально его реализовать удалось лишь двум странам: Финляндии и Англии. Сводные данные заболеваемости, смертности и скрининга в Европе представлены в *таблице 2* [5, 6, 9, 10]. Они ярко иллюстрируют отсутствие существенных различий в показателях заболеваемости и смертности в странах с высоким и низким охватом скрининговыми мероприятиями.

Авторы проведенного в Швейцарии крупного национального исследования, касающегося скрининга РШМ, пришли к следующим выводам [11]:

- большое количество конизаций выполняется без необходимости, особенно среди молодых женщин;

Таблица 1

Прямой ущерб от одного случая ВПЧ-ассоциированного заболевания

Заболевания	Прямой ущерб, руб.*	
Кондиломатоз	5,5 тыс.	534 790 000
Cervical intraepithelial neoplasia III	32–42 тыс.	643 986 000
Рак шейки матки	250–300 тыс.	5 276 100 000
Рак вульвы	114 тыс.	217 398 000
Рак влагалища	114 тыс.	53 238 000
Рак анального канала	243 тыс.	110 565 000
Всего	6 836 077 000	

* Расчет по тарифам ОМС и на основе клинических рекомендаций Ассоциации онкологов.

- основная проблема, которую необходимо решить для улучшения эффективности скрининга цервикального рака, заключается в привлечении женщин из групп риска к участию в программах скрининга;
- необходимо пересмотреть действующие основные принципы в программах скрининга в соответствии с факторами риска и учитывать необходимость проведения регулярных ВПЧ-тестов, особенно у молодых женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы попытались дать критическую и объективную оценку ситуации с диагностикой рака шейки матки (РШМ) на этапе первичной медико-санитарной помощи. Сегодня наблюдаются:

- выраженная тенденция омоложения больных РШМ;
- высокий удельный вес больных с запущенными стадиями, особенно в группе женщин раннего репродуктивного возраста;
- высокий удельный вес потенциальных репродуктивных потерь;
- низкая чувствительность скринингового теста;
- кадровый дефицит (врачи-цитологи, лаборанты-цитологи, акушерки смотровых кабинетов).

Возникает вопрос: как наиболее эффективно и рационально в краткосрочной перспективе снизить заболеваемость и смертность от РШМ в популяции женщин репродуктивного возраста?

Парадокс заключается в том, что именно при РШМ известен этиологический агент, более того, имеются разновидности профилактических вакцин — для онкологической практики это беспрецедентная ситуация. Тем не менее в рамках национального здравоохранения нам не удалось предусмотреть адекватный маневр, который позволил бы еще лет 10 назад предвидеть и рассчитать развитие этих процессов и вовремя обозначить пути решения проблемы. Нам кажется, что и сегодня стратегические цели и тактические приемы в данном направлении требуют наиболее оптимальных и рациональных решений.

Стратегическим направлением должна стать концепция или глобальная цель — «**влагалище должно быть свободно от ВПЧ**». При таком подходе мы формируем условия наиболее эффективного снижения распространенности ВПЧ-индуцируемых заболеваний, в том числе и РШМ у молодых. И результаты эти мы можем зафиксировать уже через

Таблица 2

Скрининг рака шейки матки в странах Европы

Страны	Рекомендации		Охват, %	Смертность на 100 000 населения	Заболеваемость на 100 000 населения
	возраст, годы	интервал, годы			
Финляндия	30–60	5	93	3,0	6,2
Англия	25–64	3–5	83	5,1	10,5
Швеция	23–60	3	83	5,6	10,9
Бельгия	25–64	3	78	6,2	12,8
Нидерланды	30–60	5	77	3,8	9,4
Дания	23–59	3	75	8,6	16,3
Франция	25–65	3	69	5,4	13,6
Италия	25–64	3	53–74	4,0	11,6
Германия	20–85	1	50	7,1	14,7
Испания	25–65		27	3,6	10,3
Россия	25–65	3	18–28	5,4	15,01

Перспективы применения вакцинации (охват — 95%)

Заболевания	Среднее число наблюдений в год	Предотвращено случаев заболевания при внедрении вакцины	Предотвращено смертей при внедрении вакцины
Кондиломатоз	97 000	80 643 (–83%)	–
Cervical intraepithelial neoplasia III	15 333	6 709 (–44%)	–
Рак шейки матки	16 600	11 014 (–66%)	4 292
Рак вульвы	1 907	1 264 (–66%)	446
Рак влагалища	467	340 (–73%)	250
Рак анального канала	455	310 (–68%)	177

5–7 лет. Наши расчеты свидетельствуют о существенной экономической выгоде подобного подхода, что отражено в *таблицах 2 и 3* [7, 8, 12, 13].

Другой стратегический рывок связан с развитием эффективной первичной медико-санитарной помощи, ориентированной на выявление ранних онкологических процессов. Следует отметить, что проблема рака репродуктивных органов находится в более благоприятной зоне реализации. Именно гинекологическая служба обеспечена системой женских консультаций, а также развернуты смотровые кабинеты в поликлиниках — это, по сути, уже выстроенная организационная модель, способная при минимальных ус-

лиях заработать в полную силу. Формирование централизованных цитологических лабораторий существенно снизит остроту кадрового дефицита цитологов. Перспективы реальны, но предстоит системная работа, способная качественно изменить раннюю диагностику РШМ. На протяжении многих лет в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова ведутся исследования, формирующие основу профилактики и ранней диагностики рака репродуктивных органов, которые консолидированы во вновь созданном Институте онкогинекологии и маммологии. Впереди огромное поле деятельности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., red. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. М.: МНИОИ им. П.А. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii; 2018. 250 s. (in Russian)]
- Напалков Н.П., Церковный Г.Ф., Мерабишвили В.М., ред. *Злокачественные новообразования в СССР*. Л.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова; 1980. 154 с. [Napalkov N.P., Tserkovnyi G.F., Merabishvili V.M., red. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v SSSR*. L.: NII onkologii im. N.N. Petrova; 1980. 154 s. (in Russian)]
- Anttila A., von Karsa L., Aasmaa A., Fender M., Patnick J., Rebolj M. et al. *Cervical cancer screening policies and coverage in Europe*. *Eur. J. Cancer*. 2009; 45(15): 2649–58. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.07.020
- van Ballegooijen M., van den Akker-van Marle E., Patnick J., Lyng E., Arbyn M. et al. *Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness*. *Eur. J. Cancer*. 2000; 36(17): 2177–88. DOI: 10.1016/S0959-8049(00)00330-0
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J. Clin*. 2018; 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Ochs K., Meili G., Diebold J., Arndt V., Günthert A. *Incidence trends of cervical cancer and its precancerous lesions in women of Central Switzerland from 2000 until 2014*. *Front. Med. (Lausanne)*. 2018; 5: 58. DOI: 10.3389/fmed.2018.00058
- Бохман Я.В. *Руководство по онкогинекологии*. СПб.: Фолиант; 2002. 539 с. [Bokhman Ya.V. *Rukovodstvo po onkoginekologii*. SPb.: Foliant; 2002. 539 s. (in Russian)]
- Прилепская В.Н., Роговская С.И., Кондриков Н.И., Сухих Г.Н. *Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика: пособие для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2007. 31 с. [Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I., Kondrikov N.I., Sukhikh G.N. *Papillomavirusnaya infektsiya: diagnostika, lechenie i profilaktika: posobie dlya vrachei*. М.: MEDpress-inform; 2007. 31 s. (in Russian)]
- Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., ред. *Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 190 с. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., red. *Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlya vrachei*. М.: MEDpress-inform; 2012. 190 s. (in Russian)]
- Сухих Г.Т., Солодкий В.А., Ашрафян Л.А., Рожкова Н.И. *Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака*. М.: Молодая гвардия; 2011. 200 с. [Sukhikh G.T., Solodkii V.A., Ashrafyan L.A., Rozhkova N.I. *Skрининг i rannaya diagnostika ginekologicheskogo raka*. М.: Molodaya gvardiya; 2011. 200 s. (in Russian)]
- Ашрафян Л.А., Киселев В.И. *Современная онкология, молекулярная биология и перспективы эффективной терапии*. М.: Молодая гвардия; 2015. 94 с. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. *Sovremennaya onkologiya, molekulyarnaya biologiya i perspektivy effektivnoi terapii*. М.: Molodaya gvardiya; 2015. 94 s. (in Russian)]
- Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. *Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов*. М.: Молодая гвардия; 2009. 170 с. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Muizhnek E.L. *Patogeneticheskaya profilaktika raka reproduktivnykh organov*. М.: Molodaya gvardiya; 2009. 170 s. (in Russian)]
- Holland W.W., Stewart S., Masseria C. *Основы политики. Скрининг в Европе*. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/108962/E88698R.pdf (дата обращения — 19.07.2019). [Holland W.W., Stewart S., Masseria C. *Osnovy politiki. Skрининг v Evrope*. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/108962/E88698R.pdf (data obrashcheniya — 19.07.2019). (in Russian)]



Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты мио-инозитола

Г.Е. Чернуха, М.А. Удовиченко, А.А. Найдукова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель обзора: провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о механизмах формирования инсулинорезистентности (ИР) при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и об эффективности негормональной терапии в коррекции метаболических и репродуктивных нарушений у данной категории пациенток.

Основные положения. СПКЯ — одна из наиболее распространенных эндокринных патологий среди женщин репродуктивного возраста. Пациентки с СПКЯ подвержены высокому риску метаболических нарушений, таких как ИР, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия.

Наряду с гормональными препаратами при СПКЯ для коррекции нарушений репродуктивной системы применяются лекарственные средства, повышающие чувствительность к инсулину, снижающие секрецию инсулина и андрогенов. Проведенный анализ литературы показал, что состояние ИР при СПКЯ часто сопряжено с недостаточностью мио-инозитола (МИ).

Заключение. Применение МИ при СПКЯ улучшает метаболический и гормональный профиль, регулирует менструальный цикл, снижает риски возникновения гестационного СД и улучшает исходы программы экстракорпорального оплодотворения. Прием МИ можно рассматривать как альтернативный патогенетически обоснованный вариант терапии метаболических нарушений и овуляторной дисфункции при СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулин, инсулинорезистентность, гиперандрогения, гиперинсулинемия, мио-инозитол, глюкоза.

Вклад авторов: Чернуха Г.Е. — лечение пациентов, разработка дизайна, написание статьи, проверка критически важного содержания, одобрение окончательной версии статьи; Удовиченко М.А. — сбор клинического материала, написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи; Найдукова А.А. — сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных, обзор литературы по теме статьи.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Удовиченко М.А., Найдукова А.А. Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты мио-инозитола // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-55-60

Mechanisms of Insulin Resistance Formation in Polycystic Ovarian Disease and Therapeutic Effects from Myo Inositol

G.E. Chernukha, M.A. Udovichenko, A.A. Naydukova

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997

Objective of the Review: to perform a systematic analysis of data from contemporary sources regarding the mechanisms of insulin resistance (IR) formation in polycystic ovarian disease (PCOD) and regarding efficiency of hormone-free therapy for correction of metabolic and reproductive disorders in this group of patients.

Key Points: PCOD is the most common endocrine pathology in women of reproductive age. Patients with PCOD are at high risk of metabolic disorders, such as IR, hyperinsulinemia, disturbed glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, obesity, dislipidemy, hypertension.

Together with hormone-containing drugs in PCOD, drugs increasing sensitivity to insulin, reducing insulin and androgens secretion are used in correction of reproductive disorders. The analysis of literary sources showed that IR in PCOD patients is very often associated with myo inositol (MI) deficiency.

Conclusion: use of MI in PCOD patients improves metabolic and hormone profile, regulates menstrual period, reduces the risk of gestational diabetes mellitus, and improves extracorporal fertilization outcomes. Use of MI is an alternative therapy of metabolic disorders and ovulatory dysfunction in PCOD.

Keywords: polycystic ovarian disease, insulin, insulin resistance, hyperandrogenism, hyperinsulinemia, myo inositol, glucose.

Contribution: Chernukha G.E. — patient management, study design, review of critically important material, approval of the final article version; Udovichenko M.A. — a set of clinical material, manuscript text preparation, hematic publications reviewing; Naydukova A.A. — a set of clinical material, data processing analysis and interpretation, hematic publications reviewing.

Найдукова Алина Александровна — аспирант ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: aleeshka@mail.ru

Удовиченко Мария Александровна — аспирант ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: mariia911@yahoо.com

Чернуха Галина Евгеньевна — д. м. н., профессор ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5514-3483. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9065-5689>. E-mail: c-galina1@yandex.ru



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

For reference: Chernukha G.E., Udovichenko M.A., Naydukova A.A. Mechanisms of Insulin Resistance Formation in Polycystic Ovarian Disease and Therapeutic Effects from Myo Inositol. Doctor.Ru. 2019; 11(166): 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-55-60

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией среди женщин репродуктивного возраста. Частота его встречаемости, по сводным данным, достигает 15–20% [1, 2]. Согласно Роттердамскому консенсусу 2003 года, СПКЯ диагностируется при наличии по меньшей мере двух из трех критериев: гиперандрогении, олиго-/ановуляции и поликистозной морфологии яичников [3].

Проявления СПКЯ не ограничиваются нарушениями функции репродуктивной системы. Пациентки с СПКЯ подвержены высокому риску метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 типа, ожирение, дислипидемия, АГ, которые составляют основу метаболического синдрома [4, 5]. При этом ИР может наблюдаться у женщин с СПКЯ как с избыточной, так и с нормальной массой тела. Согласно имеющимся данным, ИР диагностируется у 30–40% пациенток с нормальной массой тела и у 60–70% с ожирением [2, 6].

Несмотря на длительную историю изучения, этиологические факторы и патогенетические механизмы развития СПКЯ до сих пор до конца не ясны [7]. Результаты полногеномных исследований, проведенных на разных популяциях, свидетельствуют о важной роли генетических нарушений в формировании СПКЯ [8].

Наряду с генетической предрасположенностью в развитии СПКЯ имеют значение и эпигенетические нарушения, к их числу относят ожирение и ИР. Инсулиновую резистентность рассматривают как патологическое состояние, связанное с нарушениями способности инсулина стимулировать захват глюкозы клетками-мишенями и снижать ее уровень в сыворотке крови. Ответное усиление секреции инсулина поджелудочной железой и ГИ являются компенсаторными реакциями организма [9].

Точный механизм развития ИР при СПКЯ до сих пор остается неизвестным, хотя имеется ряд научных гипотез. Предполагают, что ИР может возникнуть в результате нарушений на одном из трех уровней: пререцепторном, рецепторном и пострецепторном. ИР на пререцепторном уровне может развиваться вследствие мутаций кодирующего гена инсулина, наличия аутоантител к инсулину либо из-за синтеза проинсулина вместо инсулина поджелудочной железой [10, 11]. Однако до сих пор остается неясным, является ли дисфункция поджелудочной железы при СПКЯ первичной или вторичной по отношению к ИР.

На рецепторном уровне ИР может быть результатом нарушения передачи сигнала от инсулинового рецептора, что разобщает действие инсулина и соответствующую реакцию клеток на уровне субстрата инсулинового рецептора — белка IRS.

Для инсулин-резистентных клеток характерно повышенное фосфорилирование IRS по остаткам серина. Оно препятствует фосфорилированию IRS по остаткам тирозина, которое необходимо для проведения сигнала от рецептора внутрь клетки. В исследованиях *in vitro* показано, что ИР при СПКЯ также может развиваться в висцеральной жировой ткани на пострецепторном уровне, что характеризуется уменьшением количества белка-переносчика глюкозы 4-го типа (GLUT4) в адипоцитах [12].

Хорошо известно, что ИР и ГИ играют важную роль в развитии гиперандрогении и овуляторной дисфункции при

СПКЯ. Повышенный уровень инсулина увеличивает секрецию ГнРГ, что приводит к нарушению действия ЛГ и ФСГ [13].

Инсулин стимулирует секрецию андрогенов в яичниках как опосредованно через ЛГ, так и напрямую, повышая экспрессию гена *CYP-17* и, соответственно, активность ферментов, участвующих в синтезе андрогенов клетками теки [14–16]. Известно, что повышенный уровень инсулина ингибирует синтез глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению концентрации биологически активных фракций свободных андрогенов [17]. Имеются данные о том, что состояние ИР при СПКЯ характеризуется повышенными уровнями конечных продуктов гликолиза даже у женщин с исходной нормогликемией. Конечные продукты гликолиза принимают участие в оксидативном стрессе, а также могут нарушать передачу сигналов инсулина, ЛГ и ФСГ, тем самым способствовать ановуляции и повышать риски возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [18].

С учетом значимой роли ИР в этиопатогенезе СПКЯ в течение многих лет для коррекции метаболических и гормональных нарушений применяют инсулиносенситайзеры, наиболее признанным из них считается метформин (МФ) [19, 20]. Он повышает чувствительность тканей к инсулину за счет торможения глюконеогенеза в печени и улучшения утилизации глюкозы в периферических тканях [21].

Одним из основных молекулярных механизмов действия МФ является индукция экспрессии АМФ-активируемой протеинкиназы. Это приводит как к ингибированию *m-TOR* и *Akt*-пути, так и к активации *Rab4* (семейство мономерного G-белка), вследствие чего ускоряется переход *GLUT4* в мембрану клетки. Кроме того, МФ оказывает влияние на инсулиновый рецептор путем его аутофосфорилирования, что приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [22].

Однако, несмотря на высокую эффективность МФ, его применение часто связано с нежелательными побочными эффектами (метеоризмом, диареей и тошнотой), зачастую приводящими к снижению приверженности к данному варианту лечения [23, 24]. Это определяет необходимость разработки и поиска новых препаратов с меньшей частотой побочных эффектов, но схожей эффективностью. Данные о том, что нарушение передачи инсулиновых сигналов может быть связано с дефектом инозитолфосфогликана (IPG), вторичного мессенджера инсулинового пути, открыло новые горизонты в лечении пациенток с СПКЯ с использованием инозитолов [18].

Инозитол и его 9 стереоизомеров представляют собой полиолы — сахарные спирты, которые ранее относили к семейству витамина В. Позже это положение было опровергнуто, так как около 75% суточной потребности инозитола продуцируется клетками организма из глюкозы [25, 26].

Инозитол содержится во многих продуктах питания в форме фитиновой кислоты или ее солей (фитатов). Однако фитиновая кислота плохо усваивается в ЖКТ. Фитаты же способны превращать в нерастворимую форму многие минералы (кальций, магний, железо, цинк), что приводит к их дефициту и нарушению электролитного баланса [27]. В связи с этим в мировой практике для коррекции дефицита инозитолов используют очищенные от фитатов субстанции, среди которых наиболее изучен мио-инозитол (МИ). Участие МИ

в передаче инсулинового сигнала позволило рассматривать его в качестве эффективного средства коррекции метаболических и гормональных нарушений при СПКЯ.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ИНОЗИТОНОВ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ

МИ составляет до 99% всего инозитола в клетках человека, оставшийся 1% представлен другим стереоизомером — D-хиро-инозитолом (ДХИ). МИ может превращаться в ДХИ под действием NAD/NADH-эпимеразы. Активность этого инсулин-зависимого фермента оказывает существенное влияние на внутриклеточное соотношение МИ/ДХИ в адипоцитах, гепатоцитах и миоцитах [28].

Поступление инозитола в организм регулируется посредством обменников Na^+/MI и H^+/MI , локализованных в плазматических мембранах большинства клеток. Инозитолы в клетках присутствуют как в свободной форме, так и в составе фосфолипидов клеточной мембраны и играют структурную и функциональную роль [29].

В фосфолипидах МИ и ДХИ представлены в виде фосфатидинозитолов (MI PIs, DCH PIs), главным образом фосфатидинозитолфосфата (PIP) и его производного фосфатидинозитолбифосфата (PIP2). PIP2 может выступать в качестве отправной точки для разных сигнальных путей посредством активации фосфолипаз (PLPs), фосфатаз и PI3K [30].

МИ и ДХИ являются вторичными мессенджерами инсулина и принимают участие в передаче сигналов в инсулиновом каскаде [31]. В поглощении глюкозы клетками участвует в основном МИ. Наибольшая его концентрация содержится в органах с высоким уровнем потребления глюкозы — мозге и сердце. Кроме того, МИ ингибирует аденилатциклазу,

тем самым снижая выделение свободных жирных кислот из жировой ткани. Высокая концентрация ДХИ наблюдается в тканях, депонирующих гликоген (печени, мышцах, жировой ткани), а низкая — в тканях с высоким потреблением глюкозы (мозге, сердце) [32]. Роль ДХИ как вторичного мессенджера инсулина и инсулиносенситайзера подтверждается данными о том, что ИР коррелирует со снижением биодоступности ДХИ и с повышенной экскрецией ДХИ с мочой у женщин с СПКЯ [33].

РОЛЬ МИО-ИНОЗИТОЛА И D-ХИРО-ИНОЗИТОЛА В КЛЕТЧНОМ МЕТАБОЛИЗМЕ ГЛЮКОЗЫ

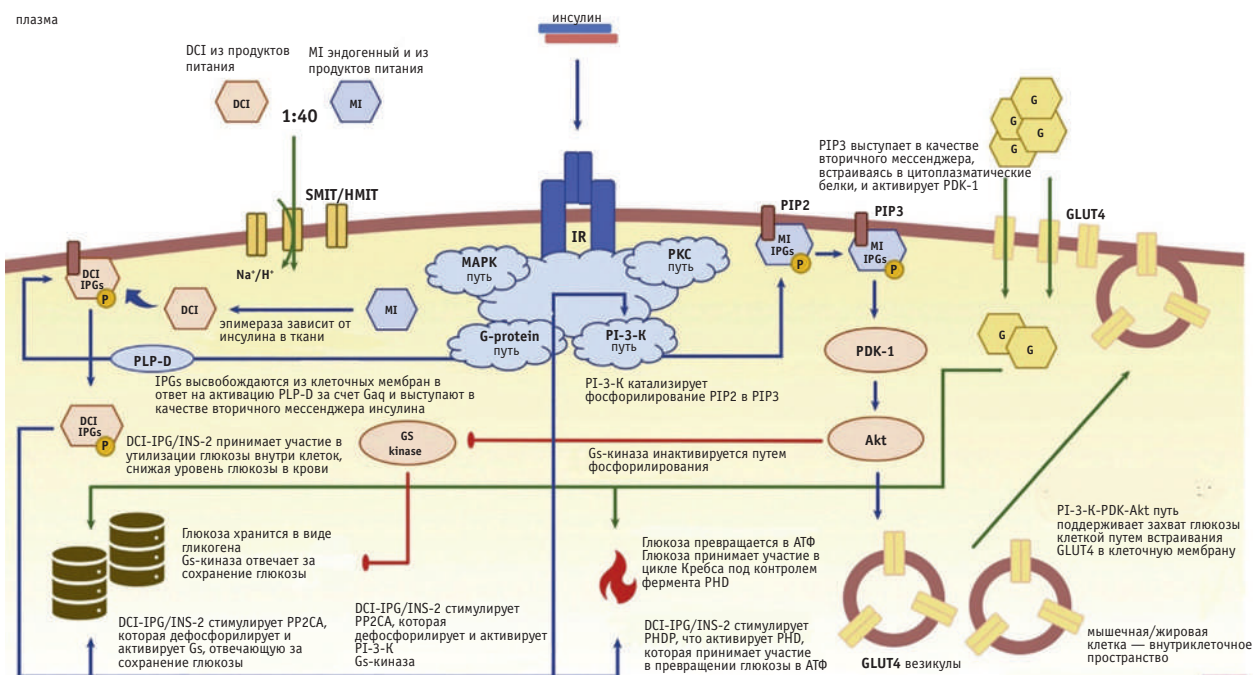
Предполагается, что существует четыре основных пути передачи сигнала инсулина: путь PI3K, путь протеинкиназы C (PCK), путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и активация гетеротримерного G-белка (рис.).

Основной путь, в котором принимает участие МИ, представлен PI3K, она катализирует фосфорилирование PIP2 в PIP3 с помощью фосфатидинозитол-зависимой киназы 1 (PDK-1). Она выступает также в качестве вторичного мессенджера активации Akt-пути. Все это приводит к повышению потребления глюкозы клеткой за счет стимуляции встраивания переносчика GLUT4 из цитозоля в плазматическую мембрану [12, 30, 31, 34]. Происходит трансмембранный перенос глюкозы в мио- и адипоциты, а также инактивация киназы гликогенсинтазы (GSK), что приводит к повышению активности GS, отвечающей за сохранение глюкозы в виде гликогена.

Альтернативным путем передачи инсулинового сигнала является индукция гетеротримерного G-белка. Он активирует фосфолипазу D (PLP-D), которая гидролизует фосфатидинозитолы (PIs) в плазматической мембране с образованием инозитолфосфогликанов (IPGs). Один из таких

Рис. Роль мио-инозитола и D-хиро-инозитола в клеточных инсулин-регулируемых путях метаболизма глюкозы [35].

Примечание: AC — аденилатциклаза, DCI — D-хиро-инозитол, E2 — эстрадиол, ER — эндоплазматический ретикулум, Gas — субъединица гетеротримерного Gs-белка, Gαq — субъединица гетеротримерного Gq-белка, HMIT — обменник H^+/MI , IPG — инозитолфосфогликан, MI — мио-инозитол, P — фосфат, SMIT — обменник Na^+/MI , АТФ — аденозинтрифосфат



IPG — ДХИ. Он, как и МИ, выступает в качестве вторичного мессенджера инсулина (INS-2) и инсулиносенситайзера. DCI-IPG/INS-2 связывается с протеинфосфатазой 2Ca (PP2Ca), которая дефосфорилирует и активирует GS и PI3K, стимулируя поглощение глюкозы в инсулин-чувствительных тканях. ДХИ-IPG стимулирует гликолиз путем синтеза фермента фосфатазы пируватдегидрогеназы (PDHP), который активирует пируватдегидрогеназу (PDH), поддерживая продукцию АТФ с помощью стимуляции окислительного катаболизма глюкозы через цикл Кребса [12, 36].

Помимо влияния на углеводный обмен, МИ и ДХИ оказывают существенное воздействие на репродуктивную функцию. В яичниках МИ играет роль вторичного мессенджера ФСГ и ЛГ. Сигнальные пути ФСГ и ЛГ влияют на пролиферацию клеток теки и гранулезы [29, 34]. Так, ФСГ активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу А (РКА), что приводит к пролиферации клеток гранулезы и стероидогенезу через индукцию экспрессии ароматазы. Более высокая плотность ФСГ- и ЛГ-рецепторов воздействует на Ca^{2+} -зависимые пути посредством высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных источников или посредством поступления Ca^{2+} через каналы плазматической мембраны [29, 37, 38]. Этот путь включает фермент фосфолипазу С (PLP-C), которая гидролизует PIP2 до инозитолтрифосфата (IP3) и диацилглицерола. МИ влияет на активность ЛГ/ФСГ через IP3, он активирует выход Ca^{2+} из внутриклеточных источников. В яйцеклетках МИ, действуя на специфический IP3-R1-подтип рецептора IP3, играет ключевую роль в созревании ооцитов, способствует прогрессии мейоза при оогенезе, когда яйцеклетки обладают максимальной чувствительностью к уровню кальция. Производные МИ участвуют в регуляции перестройки цитоскелета и модулируют уровень антимюллерова гормона в сыворотке крови [12, 37, 38].

ВЛИЯНИЕ ИНОЗИТОВ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Началом истории применения стереоизомеров инозитола при СПКЯ стали исследования 1999 года. J.E. Nestler и соавт. изучали влияние ДХИ на метаболический и гормональный профиль женщин с избыточной массой тела и СПКЯ. Через 8 недель приема 1200 мг в сутки ДХИ наблюдалось повышение чувствительности тканей к инсулину и снижение уровня свободного тестостерона, что сопровождалось восстановлением овуляции у 86% пациенток [38]. M.J. Tuorno и соавт. получили аналогичные результаты у пациенток с нормальным ИМТ и СПКЯ [39].

В тот период предполагали, что применение ДХИ может стать перспективным направлением в коррекции эндокринологических нарушений при СПКЯ. Однако последующие исследования показали, что при увеличении дозы ДХИ до 2400 мг у пациенток не только отсутствовал эффект от терапии в отношении чувствительности тканей к инсулину, но и наблюдались ухудшение качества ооцитов, эмбрионов и снижение ответа яичников на ФСГ [40, 41]. Поэтому последующие исследования были направлены на более глубокое изучение пост-рецепторного механизма передачи инсулинового сигнала.

Ряд ученых выдвинули гипотезу о том, что активность эпимеразы является инсулин-зависимой, а ИР может присутствовать в различных тканях (мышцах, печени, жировой ткани), за исключением яичников [41–43]. В связи с этим было высказано предположение о повышении эпимеразной активности в яичниках пациенток с СПКЯ, приводящей

к избыточному накоплению ДХИ и недостаточности МИ [44]. Данная гипотеза была подтверждена рядом исследований. Так, T.T.Y. Chiu и соавт. (2002) выявили, что содержание МИ в фолликулярной жидкости положительно коррелирует с хорошим качеством ооцитов и с концентрацией эстрадиола [45]. В другом исследовании добавление МИ к культуральной среде ооцитов мышей улучшало прогрессирование мейоза ооцитов (T.T.Y. Chiu и соавт., 2003) [46].

В работе D. Neimark и соавт. (2014) показана более высокая активность эпимеразы в тека-клетках яичников у пациенток с СПКЯ по сравнению с таковой у здоровых женщин, что сопровождалось четырехкратным снижением соотношения МИ/ДХИ [44]. Это было подтверждено в исследовании В.К. Агуа и соавт., где сообщалось, что в группе здоровых женщин соотношение МИ к ДХИ составляло 100 : 1, а в группе СПКЯ — 0,2 : 1 [34]. Таким образом, можно сделать вывод, что при СПКЯ наблюдаются недостаточность МИ и избыток ДХИ. По всей видимости, это приводит к нарушению внутриклеточной передачи сигналов ФСГ и снижению качества ооцитов.

Во многих исследованиях продемонстрирована эффективность приема МИ при СПКЯ. Так, суточный прием 4 г МИ в сочетании с фолиевой кислотой (ФК) в течение 6 месяцев приводил к восстановлению овуляции у 72% и наступлению беременности у 40% больных с СПКЯ [47].

В исследовании Z. Kamenov и соавт. (2015) у женщин с ановуляторным фенотипом СПКЯ и ИР даже при трехмесячном приеме МИ отмечались восстановление овуляции (72%) и наступление беременности (37,9%). Более того, у пациенток с СПКЯ, помимо коррекции овуляторной дисфункции, также уменьшались ИМТ и индекс НОМА. Это подтверждает роль МИ в снижении ИР и улучшении функции яичников при СПКЯ [48].

В обзоре V. Unfer и соавт. проанализировано влияние МИ на метаболический и гормональный профиль пациенток с СПКЯ. Авторы оценивали данные 21 исследования, где протоколы приема МИ различались, а суточная доза препарата варьировала от 500 до 1500 мг [49].

Результаты анализа свидетельствуют о том, что у всех женщин с СПКЯ применение МИ сопровождалось нормализацией гормонального профиля: соотношений ЛГ/ФСГ и глюкозы/инсулина, уровней тестостерона, андростендиона и инсулина, индекса НОМА. Кроме того, выявлено снижение концентрации общего холестерина и повышение содержания ЛПВП. Отмечались также уменьшение ИМТ, регуляция менструального цикла, повышение частоты наступления беременности.

Эти данные подтвердила группа исследователей в 2018 году, по результатам их анализа, после 12 недель применения МИ и ФК в стандартной дозировке концентрация общего тестостерона снизилась в 2 раза, свободного тестостерона — в 4 раза, уровень прогестерона вырос в 6 раз.

Полученные данные подтвердили гипотезу о том, что снижение уровня инсулина, вызванное МИ, основано на повышении биодоступности вторичного мессенджера инсулина IPG. Следовательно, для нормализации функционирования эндокринной системы необходимо улучшение внутриклеточного обмена [50]. Механизм влияния МИ на снижение уровней андрогенов в приведенных исследованиях авторы объясняют тем, что сигнальные пути IPG вовлечены в инсулин-опосредованный биосинтез андрогенов тека-клетками, поэтому дефицит МИ и нарушенная конверсия МИ в ДХИ при СПКЯ способствуют гиперандрогении.

Большое внимание уделяется изучению не только эффективности МИ, но и его безопасности, особенно при беремен-

ности. Так, в исследовании F. Fraticelli и соавт. изучалось действие МИ и ДХИ на углеводный обмен и исходы беременности [51]. В него включили 80 беременных с гестационным СД с последующей рандомизацией на 4 группы: 4000 мг МИ + 400 мкг ФК, 500 мг ДХИ + 400 мкг ФК, 1100/27,6 мг МИ/ДХИ + 400 мкг ФК, группа контроля — только ФК. Результаты оценивали через 8 недель применения препаратов и по окончании беременности. Выявленное снижение индекса НОМА отмечено в группе МИ, что сопровождалось более низким весом новорожденных. В группах принимавших МИ и МИ + ДХИ потребовалась также меньшая доза инсулина во время беременности.

В ряде исследований продемонстрировано, что применение во время беременности МИ в дозировке 4 г в сутки не вызывает побочных эффектов и не обладает тератогенным действием [51, 52].

Таким образом, на основании многочисленных исследований высокую эффективность МИ при СПКЯ можно объяснить недостаточностью МИ, который является вторичным мессенджером внутриклеточного сигнала действия инсулина, ЛГ и ФСГ. При восполнении дефицита МИ повышается биодоступность вторичного мессенджера инсулина IРG, следовательно, улучшается внутриклеточный обмен, увеличиваются утилизация глюкозы, передача сигналов ЛГ и ФСГ [32, 37, 53, 54]. Это указывает на то, что для правильного функционирования яичников важно поддерживать физиологическое соотношение МИ/ДХИ (40 : 1–100 : 1) [32, 34].

РОЛЬ ИНОЗИТОЛА В ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Как уже указывалось, МИ и ДХИ принимают участие в качестве вторичных мессенджеров в различных клеточных процессах, таких как инсулиновый сигнальный каскад, метаболизм кальция, липидный обмен, рост и дифференцировка клеток, синтез белков цитоскелета. МИ играет важную роль в созревании и оплодотворении ооцитов, поскольку активирует рецептор инозитол 1,4,5-трифосфата (IР3R) и инициирует высвобождение внутриклеточного Ca²⁺ в ответ на действие ЛГ и ФСГ [29, 37, 38]. Помимо этого, МИ в гранулезных и тека-клетках поддерживает стероидогенез путем модуляции структур цитоскелета [12, 37, 38].

После того, как обнаружилось, что инозитол является составляющей фолликулярной жидкости (ФЖ) и его содержание в ФЖ в 3–4 раза выше, чем в сыворотке крови, была выдвинута гипотеза о его влиянии на мейоз яйцеклеток [55]. T.T.Y. Chi и соавт. сообщают, что при культивировании преовуляторных ооцитов мышей в среде с высоким содержанием МИ наблюдается рост скорости созревания ооцитов, оплодотворения и последующего деления, а после переноса эмбрионов — более быстрая имплантация [45]. Это исследование

открыло новую страницу в понимании механизмов действия инозитола.

В дальнейшем последовал ряд исследований, доказывающих прямую корреляцию между уровнем МИ в ФЖ, качеством ооцитов и исходом беременности [34, 45, 47, 50, 52, 53]. P.A. Regidor и соавт. провели исследование на большой выборке женщин с СПКЯ и бесплодием (n = 3602), которые были включены в программу ЭКО. У женщин, принимавших 4 г МИ и ФК (400 мкг/сут) в течение 12 недель, снизилось количество незрелых ооцитов в стадии герминального везикула и ооцитов плохого качества. При этом прием МИ не влиял на общее число полученных яйцеклеток. Более того, в группе женщин, получавших МИ, количество дней стимуляции было меньше (9,7 дня в сравнении с 11,2). Это, вероятно, связано с более быстрой реакцией на стимуляцию ФСГ [50].

Полученные результаты можно объяснить тем, что в процессе созревания ооцитов производные МИ участвуют в формировании кальций-опосредованных сигналов от рецепторов гонадотропинов, которые активируют клетки в момент оплодотворения. Можно сделать вывод, что высокая концентрация МИ в фолликулярной жидкости коррелирует с качеством ооцитов и способствует полноценному фолликулогенезу.

В 2018 году МИ был включен в международные рекомендации по СПКЯ в качестве средства альтернативной терапии [56]. На российском фармацевтическом рынке МИ представлен под следующими торговыми названиями: Фертина (Финляндия), Миоферт, Иноферт (Италия). Это комплексы МИ (1000 мг) и ФК (100 мкг) выпускаются в форме порошка. МИ рекомендуется применять при СПКЯ, ИР, гиперандрогении, предиабете и СД 2 типа, а также в программах ЭКО по 4 г/сут в течение 3–6 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на достаточно большое количество данных о патофизиологических механизмах формирования синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), продолжается поиск методов терапии, отвечающих требованиям эффективности и безопасности. В качестве одного из альтернативных подходов к лечению СПКЯ рассматривается применение препаратов, содержащих мио-инозитол (МИ). МИ принимает участие во многих сигнальных путях, играет важную роль в регуляции репродуктивной системы и в клеточных механизмах фолликулогенеза.

Данными литературы подтверждается, что терапия больных с СПКЯ препаратами мио-инозитола приводит к коррекции эндокринно-метаболического профиля, регуляции менструального цикла и восстановлению овуляторных циклов более чем у 50% больных. Таким образом, применение препаратов МИ можно рассматривать как альтернативный патогенетически обоснованный вариант терапии метаболических нарушений и овуляторной дисфункции при СПКЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Homburg R. Polycystic ovary syndrome — from gynecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum. Reprod.* 1996; 11(1): 29–39.
- Azziz R. Polycystic ovary syndrome, reproductive endocrinology and infertility. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132(2): 321–36. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002698
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81(1): 19–25.
- Rojas J., Chávez M., Olivar L., Rojas M., Morillo J., Mejías J. et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiological labyrinth. *Int. J. Reprod. Med.* 2014; 2014: 719050. DOI: 10.1155/2014/719050
- De Sousa S.M., Norman R.J. Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 37: 140–51. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.01.006

- Benelli E., Del Ghianda S., Di Cosmo C., Tonacchera M. Combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 3204083. DOI: 10.1155/2016/3204083
- Tal R., Seifer D.B., Arici A. The emerging role of angiogenic factor dysregulation in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33(3): 195–207. DOI: 10.1055/s-0035-1552582
- Найдукова А.А., Каприна Е.К., Донников А.Е., Чернуха Г.Е. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология.* 2016; 3: 16–22. [Naidukova A.A., Kaprina E.K., Donnikov A.E., Chernukha G.E. Geneticheskie aspekty formirovaniya sindroma polikistoznykh yaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016; 3: 16–22. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2016.3.16-22
- Ткачук В.А., Воронников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет.* 2014; 2: 29–40. [Tkachuk V.A.,

- Vorotnikov A.V. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya rezistentnosti k insulinu. *Sakharnyi diabet*. 2014; 2: 29–40. (in Russian)]
10. Дуоинская Е.Н., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Шестакова М.В. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения. *Профилактическая медицина*. 2014; 17(2): 35–41. [Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Shestakova M.V. Rol' insulinorezistentnosti v protsessakh sosudistogo stareniya. *Profilakticheskaya meditsina*. 2014; 17(2): 35–41. (in Russian)]
 11. Olatunbosun S.T., Griffing G.T. *Medscape, endocrinology, insulin resistance*. 2017. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/122501-overview#a4> (дата обращения — 15.04.2019).
 12. Laganà A.S., Vitale S.G., Noventa M., Vitagliano A. Current management of polycystic ovary syndrome: from bench to bedside. *Int. J. Endocrinol.* 2018; 7234543. DOI: 10.1155/2018/7234543
 13. Das D., Arur S. Conserved insulin signaling in the regulation of oocyte growth, development, and maturation. *Mol. Reprod. Dev.* 2017; 84(6): 444–59. DOI: 10.1002/mrd.22806
 14. Wu S., Divall S., Nwaopara A., Radovick S., Wondisford F., Ko C. et al. Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell. *Diabetes*. 2014; 63(4): 1270–82. DOI: 10.2337/db13-1514
 15. Dumesic D.A., Oberfield S.E., Stener-Victorin E., Marshall J.C., Laven J.S., Legro R.S. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 2015; 36(5): 487–525. DOI: 10.1210/er.2015-1018
 16. Zuo T., Zhu M., Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016; 2016: 8589318. DOI: 10.1155/2016/8589318
 17. Toprak S., Yönm A., Akir B., Güler S., Azal O., Ozata M. et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm. Res.* 2016; 55(2): 65–70. DOI: 10.1159/00049972
 18. Papalou O., Victor V.M., Diamanti-Kandarakis E. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22(18): 2709–22.
 19. Genazzani A.D., Battaglia C., Malavasi B., Strucchi C., Tortolani F., Gamba O. Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81(1): 114–9.
 20. Baillargeon J.P., Iuorno M.J., Nestler J.E. Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2003; 46(2): 325–40.
 21. Чернуха Г.Е., Каприна Е.К., Найдюкова А.А. Новые возможности коррекции нарушений репродуктивной системы при синдроме поликистозных яичников. *Мед. совет.* 2015; 9: 34–8. [Chernukha G.E., Kaprina E.K., Naidukova A.A. Noveye vozmozhnosti korrektsii narushenii reproduktivnoi sistemy pri sindrome polikistoznykh yaichnikov. *Med. sovet*. 2015; 9: 34–8. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-9-34-38
 22. Ferreira G.D., Germeyer A., de Barros Machado A., do Nascimento T.L., Strowitzki T., Brum I.S. et al. Metformin modulates PI3K and GLUT4 expression and Akt/PKB phosphorylation in human endometrial stromal cells after stimulation with androgen and insulin. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 175: 157–62. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.01.009
 23. Strugaru A.M., Botnariu G., Agoroaei L., Grigoriu I.C., Butnaru E. Metformin induced lactic acidosis — particularities and course. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2013; 117(4): 1035–42.
 24. Agrawal A., Mahey R., Kachhawa G., Khadgawat R., Vanamail P., Kriplani A. Comparison of metformin plus myo-inositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 1–4. DOI: 10.1080/09513590.2018.1549656
 25. Genazzani A.D. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod. Biomed. Online.* 2016; 33(6): 770–80. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024
 26. Bevilacqua A., Bizzarri M. Inositols in insulin signaling and glucose metabolism. *Int. J. Endocrinol.* 2018; 2018: 1968450. DOI: 10.1155/2018/1968450
 27. Hurrell R.F. Influence of vegetable protein sources on trace element and mineral bioavailability. *J. Nutr.* 2003; 133(9): 2973S–7. DOI: 10.1093/jn/133.9.2973S
 28. Sun T.H., Heimark D.B., Nguyen T., Nadler J.L., Larner J. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 293(3): 1092–8. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00313-3
 29. Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B., Genazzani A.D. Inositol and human reproduction: from cellular metabolism to clinical use. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(9): 690–5. DOI: 10.1080/09513590.2016.1188282
 30. Di Paolo G., De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature.* 2006; 443(112): 651–7. DOI: 10.1038/nature05185
 31. Paul C., Laganà A.S., Maniglio P., Triolo O., Brady D.M. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(6): 431–8. DOI: 10.3109/09513590.2016.1144741
 32. Unfer V., Nestler J.E., Kamenov Z.A., Prapas N., Facchinetti F. Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 1849162. DOI: 10.1155/2016/1849162
 33. Baillargeon J.P., Iuorno M.J., Apridonidze T., Nestler J.E. Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2010; 8(2): 127–35. DOI: 10.1089/met.2009.0052
 34. Arya B.K., Haq A.U., Chaudhury K. Oocyte quality reflected by follicular fluid analysis in PCOS: a hypothesis based on intermediates of energy metabolism. *Med. Hypotheses.* 2012; 78(4): 475–8. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.01.009
 35. Laganà A.S., Garzon S., Casarin J., Franchi M., Ghezzi F. Inositol in polycystic ovary syndrome: restoring fertility through a pathophysiology-based approach. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29(11): 768–80. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.001
 36. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., de Vargas A.F., Brik C., Quintero N., Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83(6): 2001–5. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4886
 37. Garg D., Tal R. Inositol treatment and art outcomes in women with PCOS. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 1979654. DOI: 10.1155/2016/1979654
 38. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P., Gunn R.D., Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(17): 1314–20. DOI: 10.1056/NEJM199904293401703
 39. Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P., Dillon P., Gunn R.D., Allan G. et al. Effects of D-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Pract.* 2002; 8(6): 417–23. DOI: 10.4158/EP.8.6.417
 40. Cheang K.I., Baillargeon J.P., Essah P.A., Ostlund R.E., Apridonidze T., Islam L. et al. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Metabolism.* 2008; 57(10): 1390–7. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.05.008
 41. Isabella R., Raffone E. CONCERN: Does ovary need D-chiroinositol? *J. Ovarian Res.* 2012; 5(1): 14. DOI: 10.1186/1757-2215-5-14
 42. Harwood K., Vuguin P., Di Martino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm. Res.* 2007; 68(5): 209–17. DOI: 10.1159/000101538
 43. Rice S., Christoforidis N., Gadd C., Nikolou D., Seyani L., Donaldson A. et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum. Reprod.* 2005; 20(2): 373–81. DOI: 10.1093/humrep/deh609
 44. Heimark D., McAllister J., Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr. J.* 2014; 61(2): 111–17.
 45. Chiu T.T.Y., Rogers M.S., Law E.L.K., Briton-Jones C.M., Cheung L.P., Haines C.J. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum. Reprod. (Oxf.)*. 2002; 17(6): 1591–6.
 46. Chiu T.T.Y., Rogers M.S., Briton-Jones C.M., Haines C.J. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum. Reprod. (Oxf.)*. 2003; 18(2): 408–16.
 47. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P., De Santis L., Fusi F., Brigante C. et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol. Endocrinol.* 2007; 23(12): 700–3. DOI: 10.1080/09513590701672405
 48. Kamenov Z., Kolarov G., Gateva A., Carlomagno G., Genazzani A.D. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31(2): 131–5. DOI: 10.3109/09513590.2014.964640
 49. Unfer V., Carlomagno G., Dante G., Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28(7): 509–15. DOI: 10.3109/09513590.2011.650660
 50. Regidor P.A., Schindler A.E., Lesoine B., Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. *New clinical data and review of the literature.* *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2018; 34(2). DOI: 10.1515/hmbci-2017-0067
 51. Fraticelli F., Celentano C., Zecca I.A., Di Vieste G., Pintaudi B., Liberati M. et al. *Acta Diabetol.* 2018; 55(8): 805–12. DOI: 10.1007/s00592-018-1157-4
 52. Celentano C., Matarrelli B., Pavone G., Vitacolonna E., Mattei P.A., Berghella V. et al. The influence of different inositol stereoisomers supplementation in pregnancy on maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes in high-risk patients: a randomized controlled trial. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018; 1–9. DOI: 10.1080/14767058.2018.1500545
 53. Genazzani A.D. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod. Biomed. Online.* 2016; 33(6): 770–80. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024
 54. Simi G., Genazzani A.R., Obino M.E., Papini F., Pinelli S., Cela V. et al. Inositol and in vitro fertilization with embryo transfer. *Int. J. Endocrinol.* 2017; 2017: 5469409. DOI: 10.1155/2017/5469409
 55. Mann J.S., Lowther K.M., Mehlmann L.M. Reorganization of the endoplasmic reticulum and development of Ca²⁺ release mechanisms during meiotic maturation of human oocytes. *Biol. Reprod.* 2010; 83(4): 578–83. DOI: 10.1095/biolreprod.110.085985
 56. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2018; 110(3): 364–79. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004



Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток

Г.Р. Байрамова¹, И.И. Баранов¹, Л.С. Ежова¹, Д.Ю. Трофимов¹, Т.В. Припутневич¹, А.С. Амирханян¹, А.М. Старинская²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Цель обзора: представить современные данные об этиологии, патогенезе, возможностях диагностики, профилактики и лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки.

Основные положения. В обзоре освещается роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в этиологии и патогенезе плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и рака шейки матки. Представлены современные возможности диагностики и тактики ведения пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с папилломавирусной инфекцией. Проанализированы результаты исследований безопасности и эффективности применения комбинированного препарата Тержинан для лечения сопутствующего цервицита и вагинита при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях шейки матки, что позволяет в последующем адекватно оценить степень поражения шейки матки и избежать необоснованной агрессии в терапии.

Заключение. Выбор правильной тактики ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки на основе комплексного клинико-лабораторного обследования позволяет избежать в ряде случаев необоснованных хирургических вмешательств, что особенно важно при лечении женщин репродуктивного возраста, планирующих в последующем беременность. Особое внимание следует уделять сопутствующим воспалительным заболеваниям нижнего отдела гениталий для проведения своевременной терапии. Необходимое условие успешного лечения — соблюдение алгоритмов ведения пациенток в соответствии с российскими и международными рекомендациями.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, карцинома *in situ*, рак шейки матки, инфекции, передаваемые половым путем, папилломавирусная инфекция.

Вклад авторов: Байрамова Г.Р. — анализ данных, создание концепции и дизайна статьи, написание текста статьи, утверждение в печать; Баранов И.И. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Ежова Л.С. — обзор публикаций по теме статьи; Трофимов Д.Ю. — проверка критически важного содержания, анализ данных; Припутневич Т.В. — проверка критически важного содержания; Амирханян А.С. — обработка и анализ данных, написание текста статьи; Старинская А.М. — обзор публикаций по теме статьи.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С., Трофимов Д.Ю., Припутневич Т.В., Амирханян А.С., Старинская А.М. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 61–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67

Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management

G.R. Bairamova¹, I.I. Baranov¹, L.S. Ezhova¹, D.Yu. Trofimov¹, T.V. Priputnevich¹, A.S. Amirkhanyan¹, A.M. Starinskaya²

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Public Health of Russia; 2/4 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russian Federation 119991

Objective of the Review: to present state-of-the-art data on aetiology, pathogenesis, possibilities of diagnostics, prevention and management of squamous intraepithelial cervix lesions.

Амирханян Арmine Самвеловна — аспирант научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: 07062005@mail.ru

Байрамова Гюльдана Рауфовна — д. м. н., заведующая по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ELIBRARY.RU SPIN: 3289-5181. E-mail: bayratova@mail.ru

Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. ELIBRARY.RU SPIN: 4224-0437. 117999, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Ежова Лариса Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник патолого-анатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ELIBRARY.RU SPIN: 1397-7517. E-mail: l_ezhova@oparina4.ru (Окончание на с. 62.)



Key Points: the review describes the role of human papilloma virus (HPV) in aetiology and pathogenesis of squamous intraepithelial cervix lesions and cervical cancer. Modern methods to diagnose and manage patients with HPV-associated disorders of cervix are presented. We have analysed the results of safety and efficiency studies for combined therapy with Tergynan to treat concomitant cervicitis and vaginitis in squamous intraepithelial cervix lesions; it allows for later adequate assessment of the rate of cervix exposure and avoiding unnecessary aggressive therapy.

Conclusion: selection of an adequate tactics to manage patients with HPV-associated squamous intraepithelial cervix lesions following a comprehensive clinical and laboratory tests makes it possible to prevent unjustified surgeries, it being very important for fertile women planning their pregnancy. Special attention should be paid to concomitant disorders of lower genital organs to ensure timely therapy. A key to successful therapy is adherence to the patient management algorithms in accordance with the national and international recommendations.

Keywords: cervical dysplasia, cervical intraepithelial neoplasm, carcinoma in situ, cervical cancer, sexually transmitted infections, papilloma virus infection.

Contribution: Bairamova G.R. — data processing, study design, article concepts, approval of the manuscript for publication; Baranov I.I. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Ezhova L.S. — thematic publications reviewing; Trofimov D.Yu. — review of critically important material; T.V. Priputnevich — review of critically important material; Amirkhanyan A.S. — data processing, article preparation; Starinskaya A.M. — thematic publications reviewing.

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

For reference: Bairamova G.R., Baranov I.I., Ezhova L.S., Trofimov D.Yu., Priputnevich T.V., Amirkhanyan A.S., Starinskaya A.M. Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management. Doctor.Ru. 2019; 11(166): 61–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67

В последние годы особое внимание исследователей приковано к проблеме цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки (cervical intraepithelial neoplasia — CIN), или плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (squamous intraepithelial lesion — SIL), — патологическому процессу, при котором в толще многослойного плоского эпителия шейки матки появляются клетки с различной степенью атипии и нарушением дифференцировки [1]. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения различной степени тяжести предшествуют развитию инвазивного рака шейки матки (РШМ) и поэтому требуют особого внимания.

Особое внимание уделяется проблеме РШМ в развивающихся странах Африки, Южной Америки и Азии. Так, в 2018 г. число новых случаев РШМ в этих странах составило 570 000 (84% от всех новых случаев в мире). По данным ВОЗ, в 2018 г. от РШМ умерли около 311 000 женщин, причем более 85% этих смертей имели место в странах с низким и средним уровнем дохода [2].

В 2015 г. в структуре заболеваемости населения Российской Федерации злокачественные новообразования, ассоциированные с инфекцией ВПЧ, составили около 10% в структуре общей онкологической заболеваемости. Зарегистрированы 16 710 случаев РШМ, при этом 70% из них обусловлены ВПЧ 16-го и 18-го типов [3]. По данным А.Д. Каприна и соавт., в период с 2007 по 2017 г. заболеваемость РШМ в РФ возросла с 17,58 до 22,33 на 100 тыс. женского населения, что соответствует приросту на 25,8%. В 2018 г. заболеваемость РШМ, обусловленным ВПЧ, в России составила 17,0 на 100 тыс. женщин [4].

Связь папилломавирусной инфекции и последующего развития плоскоклеточного РШМ была впервые описана в 1930-х годах в работах Ричарда Шопа. В 2008 г. Харальд цур Хаузен получил Нобелевскую премию «За открытие вируса папилломы человека как причины цервикального рака» [5].

Папилломавирусная инфекция — одна из самых распространенных и занимает первое место среди ИППП. Заражение ВПЧ происходит преимущественно половым путем. Пик инфицирования вирусом приходится на возраст 16–25 лет [6].

На сегодняшний день описаны более 200 типов ВПЧ, около 30 из них могут поражать эпителий урогенитального тракта. В зависимости от онкогенного потенциала выделяют вирусы высокого (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и низкого (типы 6, 11, 42, 43, 44) онкогенного риска.

Практически в 100% случаев РШМ выявляется ВПЧ. По данным жидкостной цитологии, ВПЧ типов 16 и 18 встречается у 70% всех женщин с РШМ: у 41–67% — при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях умеренной и тяжелой степени (high grade SIL — HSIL), у 16–32% — при легкой степени (low grade SIL — LSIL) и у 4,1% — при отсутствии интраэпителиального поражения или злокачественности (no intraepithelial lesion or malignancy — NILM) [7]. Следует отметить и то, что ВПЧ является этиологическим фактором развития злокачественных новообразований не только шейки матки, но и других анатомических областей. Так, ВПЧ 16-го и 18-го типов встречается в 80% случаев злокачественных новообразований вульвы и влагалища, до 92% — анального рака, около 60% — рака полового члена, 95% — ротовой полости, 89% — ротоглотки.

Коллегия американских патологов и Американское общество по кольпоскопии и цервикальной патологии в 2012 г. рекомендовали унифицированную гистопатологическую номенклатуру с едиными диагностическими терминами, определяющими все ВПЧ-ассоциированные поражения органов репродуктивной системы [8, 9]. Эта номенклатура отражает современные знания о роли ВПЧ в патогенезе предрака и рака шейки матки, влагалища и вульвы, базируется на различиях в тактике ведения пациенток и содействует взаимопониманию медицинских специалистов смежных

Припутневич Татьяна Валерьевна — д. м. н., заведующая отделом микробиологии и клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ELIBRARY.RU SPIN: 8383-7023. E-mail: priput1@gmail.com

Старинская Александра Максимовна — студентка 5-го курса ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. E-mail: bayratova@mail.ru

Трофимов Дмитрий Юрьевич — д. б. н., профессор, заведующий отделом клинической и молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ELIBRARY.RU SPIN: 3067-2804. E-mail: d.trofimov@dna-tech.ru

(Окончание. Начало см. на с. 61.)

областей — цитологов, гистологов, акушеров-гинекологов, онкологов [10]. Применяемая сейчас терминологическая система Бетесда (The Bethesda System) для цитологической оценки состояния шейки матки была введена в 1988 г.

Согласно последним поправкам классификации 2015 г., понятие «цервикальные интраэпителиальные неоплазии» включает LSIL, что соответствует CIN легкой степени (CIN I) и классифицируется по МКБ-10-го пересмотра как легкая дисплазия, и HSIL, которое включает CIN умеренной (CIN II) и тяжелой (CIN III) степени и карциному *in situ* — умеренную и тяжелую дисплазию и карциному *in situ* шейки матки по МКБ-10 [11].

На сегодняшний день четко сформулированы факторы риска развития предрака и рака шейки матки: раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, ранние и/или частые роды и аборты в анамнезе, сопутствующие урогенитальные инфекции и нарушения микробиоценоза влагалища, табакокурение, иммунодефицитные состояния, генетическая предрасположенность, гормональные факторы и др. Исследования ряда авторов показали, что у женщин в возрасте 24–27 лет наиболее часто выявляются CIN I–II, в то время как CIN III — у женщин в 35–42 года [12]. Вместе с тем независимо от тяжести CIN и наличия ВПЧ-инфекции высокого риска вероятность регрессии заболевания снижается на 21% каждые 5 лет [13]. Так, LSIL (CIN I) в 50% случаев подвергается обратному развитию, в 10% прогрессирует до HSIL (CIN III) и менее чем в 2% случаев переходит в инвазивный РШМ. Соответственно, можно предположить, что развитие инвазивного РШМ — результат несовершенства или несвоевременной диагностики заболевания, что в известной степени связано с несвоевременным визитом пациентки к врачу, с недооценкой результатов цитологического исследования и ВПЧ-тестирования, с неправильной интерпретацией результатов кольпоскопии, а следовательно, ошибкой в выборе места взятия прицельной биопсии шейки матки; с отсутствием единых скрининговых программ.

Таким образом, для улучшения диагностики и подбора адекватного лечения необходимо знание патогенеза цервикальных неоплазий [14]. В настоящее время известно, что ВПЧ — ключевой фактор развития SIL и РШМ. Проникая в клетки базального слоя плоского эпителия шейки матки, ВПЧ поражает полипотентные стволовые и амплифицирующиеся клетки под цилиндрическим эпителием в переходной зоне — зоне трансформации, а также в расположенном выше цервикальном канале — в эндоцервикальных криптах [15].

Согласно результатам исследования, в случае LSIL возможно латентное течение инфекции с последующей спонтанной самоэлиминацией ВПЧ, в то время как длительная персистенция ВПЧ приводит к увеличению риска прогрессирования LSIL и снижению вероятности обратного развития заболевания [16]. Ключевую роль в развитии HSIL играет длительная трансформирующая персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ с интеграцией вируса в геном клетки [17].

Геном ВПЧ включает ранние гены (E1, E2, E4, E5, E6, E7), участвующие в регуляции вегетативной и пролиферативной фаз вирусного жизненного цикла, и поздние гены (L1, L2), кодирующие белки капсида, а также некодирующую длинную контрольную область (LCR), участвующую в репликации и регуляции транскрипции вируса. Под влиянием ранних генов вируса физиологический процесс метаплазии приобретает аномальный характер за счет чрезмерной пролиферации незрелых клеток и формирования неоваскулярной сети для трофического обеспечения растущей массы нео-

пластических клеток. В нормальных условиях белок E2 ВПЧ служит транскрипционным репрессором для генов E6 и E7 в инфицированных кератиноцитах человека. Первичными рецепторами вируса выступают рецепторы на клеточной поверхности кератиноцитов, называемые гепарансульфат протеогликами (HSPG).

По мере созревания и достижения терминально дифференцированного слоя эпителия базальных клеток начинается экспрессия капсидных белков L1 и L2, позволяющая собирать вирусные частицы, удаляемые вместе с мертвыми клетками плоскоклеточного эпителия, и обеспечивать непрерывно передачу и инфицирование ВПЧ [18].

Высокоонкогенные типы ВПЧ, в частности ВПЧ 16-го типа, часто интегрируются в геном человека. Интеграция генома ВПЧ в геном хозяина с нарушением в геноме E2 ВПЧ является ранним событием в прогрессии LSIL в HSIL [19]. Все это способствует нерегулируемой транскрипции генов E6 и E7 и гиперэкспрессии ранних вирусных белков E6 и E7, воздействующих на гены и инактивирующие белки-онкосупрессоры p53 и регуляторного белка ретинобластомы клеточного цикла (pRb) [20]. Инактивация pRb онкопротеинами E7 приводит к сверхэкспрессии белка p16 в результате отмены контроля отрицательной обратной связи транскрипции гена p16 функциональным pRb. Следовательно, функциональная инактивация pRb приводит к рефлекторной активации p16, экспрессия которого в низких концентрациях наблюдается в здоровых клетках, в то время как при HSIL и РШМ наблюдается гиперэкспрессия p16. Данный феномен используется в качестве надежного индикатора персистенции высокоонкогенных типов ВПЧ [21].

Все вышеописанные процессы ведут к генетической нестабильности, нарушению апоптоза, задержке дифференцировки клеток, способствуют усиленной пролиферации, стимулируют ангиогенез и перестройку стромальных компонентов. Аномальные клетки, соответственно тяжести их генетических повреждений и степени неоплазии, занимают от трети до всей толщины эпителиального пласта и окружены сосудистой сетью. Эта сосудистая сеть, «точно» определяющаяся в верхушках сосочков или в виде горизонтально расположенных сосудов, окружающих массы незрелых клеток, становится морфологическим субстратом аномальных кольпоскопических картин, таких как ацетобелый эпителий различной толщины, нежная или грубая мозаика и пунктация, сосочки, гребни, пласты. Аккумуляция мутаций приводит к морфологическим изменениям, ведущим в итоге к развитию предрака и рака шейки матки [22].

На сегодняшний день одним из основных методов диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки служит определение ВПЧ высокого онкогенного риска методом ПЦР в режиме реального времени (Квант-21), который включает наиболее полный перечень распространенных в РФ 21 типа ВПЧ. При сравнении с цитологическим методом ВПЧ-тестирование имеет большую чувствительность (94,6–97,3% против 55–74%) и высокую прогностическую ценность отрицательного результата, близкую к 100%, хотя и меньшую специфичность для определения SIL, поскольку выявление ВПЧ не свидетельствует о наличии предрака и рака шейки матки. Кроме того, ВПЧ-тест позволяет оценить эффективность хирургического лечения SIL и РШМ, а также определить дальнейший прогноз развития заболевания [23].

Количественная оценка вирусной нагрузки (количество ДНК-копий ВПЧ на 10⁵ клеток) имеет большое клиническое

значение. Так, выявление ВПЧ менее 10^3 определяет минимальный риск развития дисплазии и РШМ, в то время как количество ВПЧ от 10^3 до 10^5 клинически значимо и зачастую служит маркером персистирующей ВПЧ-инфекции, а более 10^5 определяется как порог прогрессии, при котором высок риск дисплазии и РШМ. При этом персистенция вируса более 1 года при вирусной нагрузке более 10^3 обозначается как нагрузка, ассоциированная с высоким риском развития предрака и рака шейки матки [24].

Исторически и до настоящего времени основным методом диагностики заболеваний шейки матки служит цитологическое исследование материала с шейки матки с окраской по Папаниколау (ПАП-тест) или, как альтернатива традиционному цитологическому исследованию, современная жидкостная цитология. Несмотря на недостаточно высокую чувствительность данного метода (55–74% при специфичности 63,2–99,4%), вероятность наличия заболевания оба цитологических метода прогнозируют практически одинаково [25].

По данным лаборатории 1-го патолого-анатомического отделения ФБГУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ложноотрицательный результат цитологического исследования составляет 26,9% и может быть связан с недостаточным забором клеточного материала, наличием воспалительного процесса и ошибками цитолога, когда клетки с истинным дискариозом (крупные гиперхромные ядра разнообразной формы и величины с узким цитоплазматическим ободком) интерпретируются как клетки с псевдодискариозом. Около 10% традиционных цитологических мазков бывают неадекватными, что связано с неправильной техникой забора материала и приготовления препарата. Жидкостный метод при одинаковой чувствительности обеспечивает более высокую информативность исследования по сравнению с традиционной цитологией за счет почти десятикратного уменьшения числа неинформативных препаратов.

Жидкостная цитология позволяет в том же образце материала выявить ВПЧ и провести дополнительные исследования — определение иммуноцитохимическим методом p16/Ki67 в сомнительных случаях, требующих дополнительной дифференциальной диагностики LSIL и HSIL. Коэкспрессия белков p16/Ki67 коррелирует с выраженностью цервикальных поражений и свидетельствует о прогрессировании процесса [17].

Проведение расширенной кольпоскопии с применением 3–5% уксусной кислоты и раствора Люголя позволяет выявить патологически измененные участки шейки матки и определить показания и места для биопсии с последующим гистологическим исследованием тканей шейки матки. Важнейшим фактором визуализации патологии шейки матки является нахождение зоны трансформации. Если стык эпителиев не определяется и располагается в эндоцервиксе, нет уверенности в визуализации всех очагов, подозрительных на SIL [25]. Изменения, характерные для LSIL, обычно представлены участками тонкого ацетобелого эпителия с нечеткими, неровными краями, нежной мозаикой, нежной пунктиацией, неравномерным окрашиванием раствором Люголя на пробе Шиллера. А изменения, характерные для HSIL, кольпоскопически представлены плотным ацетобелым эпителием с четкими ровными краями, грубой пунктиацией и грубой мозаикой. Эти поражения йоднегативны, с четкими ровными краями на пробе Шиллера. Наличие атипичных сосудов, хрупкого эпителия, некротических участков и изъязвлений позволяют заподозрить инвазивный рак [26].

Показания к проведению прицельной биопсии шейки матки или применению эксцизионных методов четко определены согласно международным и российским рекомендациям [10, 22, 26]. Вместе с тем следует обратить внимание на те клинические случаи, при которых расходятся результаты цитологического исследования, ВПЧ-тестирования и данных кольпоскопии. В этих ситуациях показана прицельная биопсия шейки матки и (по показаниям) выскабливание цервикального канала — «золотой стандарт» в диагностике патологии шейки матки. При этом чувствительность данного метода составляет 86,7% при специфичности 90,4% [17]. Для получения адекватного гистологического результата биоптат шейки матки, взятый для исследования, должен быть размерами не менее 3–5 мм, без признаков термокоагуляции, включать не только поверхностный эпителий, но и строму. Многофокусная биопсия имеет более высокую чувствительность в диагностике HSIL [19].

Следует отметить, что сопутствующие SIL цервициты и вульвовагиниты могут приводить к ошибочной интерпретации результатов цитологического и/или гистологического исследования, зачастую — к неадекватной оценке состояния шейки матки при расширенной кольпоскопии, следовательно, не позволяют точно дифференцировать наиболее измененные участки для взятия прицельной биопсии шейки матки. Таким образом, своевременная терапия цервицитов и вульвовагинитов позволит избежать необоснованных манипуляций на шейке матки. Согласно клиническим рекомендациям, во избежание ложных результатов обследования пациенток, подозреваемых на SIL, на первом этапе при выявлении признаков воспаления по данным клинико-лабораторных методов обследования необходимо проведение терапии, направленной на максимальную элиминацию возбудителей [10, 27].

На современном этапе у 40–60% женщин, пришедших на амбулаторно-поликлинический прием, выявляются несколько патогенных микроорганизмов (микст-инфекция), ассоциированных в большинстве случаев с оппортунистическими инфекциями, такими как бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, аэробный вагинит.

Этим обосновано местное лечение комбинированными препаратами широкого спектра действия, один из которых — Тержинан (вагинальные таблетки фирмы Laboratoires Bouchara Recordati, Франция). Препарат оказывает противомикробное, противовоспалительное, противопрозоидное и противогрибковое действие, обеспечивая целостность слизистых оболочек влагалища и постоянство pH. Оригинальная комбинация компонентов, входящих в состав вагинальных таблеток Тержинан, способствует достижению терапевтического эффекта в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивной системы [28]. В состав препарата входят:

- производное имидазола тернидазол 200 мг, активное в отношении трихомонад и анаэробных бактерий, в частности *Gardnerella* spp.;
- антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов неомицина сульфат 100 мг (65 000 МЕ), эффективный в отношении грамположительных (*Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*) и граммотрицательных (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei*, *Proteus* spp.) бактерий;
- противогрибковый антибиотик из группы полиенов нистатин 100 000 ЕД, высокоэффективный против дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans* и *C. glabrata*);

- кортикостероид преднизолон 3 мг с выраженным противовоспалительным и десенсибилизирующим действием.

Согласно утвержденной инструкции, Тержинан может быть использован как с лечебной целью при бактериальном и смешанном вагинитах, трихомониазе, вульвовагинальном кандидозе, так и с профилактической целью перед родами, абортom и другими гинекологическими вмешательствами [29].

Входящий в состав препарата Тержинан преднизолон в микродозе (3 мг) в форме эфира метасульфобензоата не вызывает характерный для стероидных препаратов иммуносупрессивный системный эффект и в то же время быстро купирует воспалительные явления, положительно влияя на состояние местного гуморального иммунитета, способствуя уменьшению проницаемости капилляров, облегчая проникновение в ткани антибактериальных препаратов.

В исследовании Е.И. Боровковой и А.С. Федотовой показано, что местное применение препарата Тержинан не влияет на иммунологический статус женщины, при этом отмечена нормализация синтеза иммуноглобулинов после окончания курса терапии вне зависимости от наличия ВПЧ. В рамках исследования были обследованы 160 пациенток репродуктивного возраста (25–45 лет), у 47 (29,4%) из которых был выявлен ВПЧ [29]. Качественных и количественных изменений ВПЧ после проведения терапии не было, но у 86,8% пациенток отмечено значительное изменение состава микробиоценоза влагалища: снижение количества кориневых бактерий, пептострептококков, стафилококков, превотелл, актиномицетов, энтерококков, клостридий на фоне повышения количества лакто- и бифидобактерий.

При сравнении состояния местного иммунитета показано, что у пациенток до начала терапии в слизи цервикального канала преобладали IgA, секреторный IgA и IgG. После лечения отмечено увеличение количества IgG, снижение концентрации IgA и стабильные концентрации IgM и секреторного IgA. Сопоставление результатов иммунологического исследования женщин в зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ онкогенного типа показало, что у пациенток без ВПЧ уровень Ig до и после проведенной терапии находился в пределах нормативных значений. У обследованных женщин с неспецифическим вагинитом и ВПЧ-инфекцией отмечалось незначительное снижение показателей местного иммунитета без значимой разницы результатов до и после проведенного лечения.

Согласно результатам исследования Ю.А. Дубоссарской и З.М. Дубоссарской, в 71–98% случаев препарат Тержинан не подавляет нормальную микрофлору влагалища и не нарушает количественный и качественный состав микробиоты, что позволяет применять препарат без дополнительного назначения пробиотиков [30].

Необходимо отметить, что препарат безопасен и может применяться со II триместра беременности. Возможно его использование в I триместре беременности и в период лактации, если польза превышает риск. В публикации В.Н. Серова и соавт. показано, что применение комплексного препарата Тержинан во II и III триместрах беременности привело к элиминации ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов в 96,5% случаев и нормализации микрофлоры влагалища — в 94,1%. Ранний послеродовой или послеоперационный период у всех беременных, получавших лечение при диагностированном бактериальном вагинозе, протекал без гнойно-септических осложнений [31].

Таким образом, широкий спектр действия комбинированного препарата Тержинан с высокой эффективностью

и безопасностью применения вне и во время беременности, а также в период лактации позволяет рекомендовать его для лечения смешанных инфекций.

Мы имеем опыт применения препарата Тержинан в лечении цервицитов и вульвовагинитов смешанной этиологии, сопутствующих различной патологии шейки матки. В исследовании включены 30 пациенток в возрасте 25–49 лет (средний возраст женщин составил $31,8 \pm 5,8$ года), обратившихся на консультативный прием в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Проводилось комплексное обследование всех пациенток: микроскопическое и ПЦР-исследование для оценки количественного и качественного состава микробиоценоза влагалища (тест Фемофлор-16) и определение абсолютных патогенов (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*), ВПЧ-тестирование (тест Квант-21), расширенная кольпоскопия, цитологическое и гистологическое исследование и выскабливание цервикального канала (по показаниям).

У всех пациенток выявлялись нарушения микробиоценоза влагалища: у 14 (46,7%) женщин установлен бактериальный вагиноз, у 10 (33,3%) — вульвовагинальный кандидоз, у 6 (20%) — аэробный вагинит. Наиболее часто выявлялись грибы рода *Candida* — у 10 (33,3%) женщин, и условно-патогенные микроорганизмы, среди которых преобладали *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* и *Staphylococcus aureus* — 7 (23,3%), 11 (36,7%) и 5 (16,7%) случаев соответственно. У 7 (23,3%) участниц выявлена микст-инфекция.

Цитологические исследования, проведенные ранее по месту жительства, обнаружили у 6 (20%) женщин клетки плоского эпителия неясного значения (ASCUS), у 8 (26,7%) — LSIL на фоне ВПЧ-ассоциированного цервицита, у 3 (10%) — HSIL, у 13 (43,3%) — NILM, признаки цервицита.

Согласно результатам ВПЧ-тестирования, у 8 (26,7%) пациенток найден ВПЧ. В структуре канцерогенных генотипов доминирующим был ВПЧ 16-го типа, обнаруженный у 3 (37,5%) из них.

Расширенная кольпоскопия была проведена всем пациенткам. В 13 (43,3%) случаях определялись аномальные кольпоскопические изменения шейки матки. Наиболее частыми кольпоскопическими признаками цервицита были диффузная и очаговая гиперемия, отек, выраженный сосудистый рисунок. По результатам кольпоскопического исследования, у 22 (73,3%) пациенток выявлялись слабовыраженные кольпоскопические изменения, такие как тонкий ацетобелый эпителий, нежная пунктация, нежная мозаика и йоднегативные участки с нечеткими контурами, у 2 (6,7%) найдены выраженные кольпоскопические изменения — плотный ацетобелый эпителий, грубая мозаика и грубая пунктация. У 26 (86,7%) женщин на пробе Шиллера обнаружено неравномерное йод-позитивное и йоднегативное окрашивание шейки матки.

С учетом результатов исследований пациенткам перед повторным цитологическим исследованием назначено лечение комбинированным препаратом Тержинан по схеме: по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 10 дней.

По окончании лечения проведено повторное клинико-лабораторное обследование пациенток. Регрессия субъективных ощущений у большинства из них была отмечена уже после 3-го дня терапии. Нежелательные явления, такие как незначительное жжение во влагалище на фоне применения препарата, выявлены у 2 (6,7%) женщин. При анализе результатов после окончания лечения отмечались нормализация клинических показателей, кольпоскопической

картины, качественного и количественного состава влагалищной микрофлоры и улучшение субъективных ощущений 96,7% женщин. Повторное цитологическое исследование после терапии препаратом Тержинан показало отсутствие признаков, характерных для цитологического заключения ASCUS, у 3 (10%) пациенток сохранилось LSIL на фоне ВПЧ-ассоциированного цервицита.

Следует отметить, что после противовоспалительной терапии препаратом Тержинан у 5 (16,7%) женщин с ранее выявленным LSIL при повторном цитологическом исследовании характерные для LSIL признаки отсутствовали (цитограмма соответствовала NILM), у 1 (3,3%) пациентки с ранее выявленным HSIL повторное цитологическое исследование показало изменения, характерные для LSIL.

Клиническое применение препарата Тержинан, с одной стороны, продемонстрировало эффективность и безопасность его в лечении вульвовагинитов смешанной этиологии и цервицитов, сопутствующих различной патологии шейки матки, а с другой стороны, позволило минимизировать ошибки в выборе тактики ведения пациенток с SIL в каждом конкретном случае.

Женщинам с LSIL и отрицательным результатом ВПЧ-теста показано повторное ко-тестирование через 1 год, в то время как при положительном ВПЧ-тесте требуются расширенная кольпоскопия, прицельная биопсия шейки матки и выскабливание цервикального канала (по показаниям). Наблюдение за пациентками с LSIL с повторным цитологическим исследованием и ВПЧ-типированием через 6–12 мес позволяет избежать агрессивных вмешательств, что особенно актуально при ведении женщин молодого возраста с сохраненной репродуктивной функцией, планирующих в последующем беременность [32].

При сохранении поражений, характерных для LSIL, в течение более 18–24 мес показано деструктивное или эксцизионное лечение в зависимости от типа зоны трансформации. Деструкция возможна только при полной визуализации всей зоны трансформации у женщин до 35 лет при отсутствии аномального цитологического мазка из цервикального канала и с минимальными рисками поражения эндоцервикальных крипт [33].

Женщинам старше 40 лет с заключением LSIL по результатам гистологического исследования показана петлевая электроэксцизия зоны трансформации из-за рисков одно-

временно возможных тяжелых поражений в цервикальном канале вследствие длительной персистенции ВПЧ [34].

При гистологическом заключении HSIL пациентки направляются на расширенную кольпоскопию. Всем женщинам с HSIL вне зависимости от возраста и от результатов ВПЧ-тестирования показана лечебная и в то же время диагностическая петлевая электроэксцизия или конизация шейки матки глубиной 7 мм и более (в зависимости от типа зоны трансформации) с последующим выскабливанием цервикального канала [35].

В Европе, в частности в Австрии, при гистологически верифицированном CIN I (LSIL) рекомендуется расширенная кольпоскопия через 6–12 мес, при CIN II (HSIL) — расширенная кольпоскопия через 6 мес, при CIN III (HSIL) — петлевая электроэксцизия и выскабливание цервикального канала. В отличие от США в Австрии и других странах Европы CIN II не является показанием к немедленному лечению [36].

Деструктивные (диатермо- и радиокоагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация) и эксцизионные (ножевая, лазерная, электро- и радиоволновая конизация) лечебные мероприятия снижают риск рецидивов заболевания, однако он остается высоким в силу отсутствия патогенетического воздействия на ВПЧ. Медикаментозное лечение с применением иммуномодуляторов оправдано лишь в дополнение к хирургическим методам лечения.

Остаточные поражения после лечения CIN составляют примерно 5–15%, при этом большинство из них обнаруживаются в течение первых 2 лет после операции. Это обосновывает необходимость последующего тщательного наблюдения с проведением ко-тестирования — цитологического исследования и ВПЧ-типирования через 6–12–24 мес после лечения этой когорты женщин независимо от их возраста [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо отметить, что выбор правильной тактики ведения и динамического наблюдения за пациентками с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями легкой степени очень важен ввиду риска развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений умеренной и тяжелой степени и рака шейки матки среди данной когорты женщин. Выбор тактики ведения, метода лечения и последующего наблюдения для каждой отдельной пациентки индивидуален и зависит от анамнеза, тяжести поражения, возраста и желаний женщины в будущем планировать беременность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б., Радзинский В.Е., ред. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1048 с. [Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Manukhin I.B., Radzinskii V.E., red. Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2017. 1048 s. (in Russian)]
2. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M. et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. URL: <https://gco.iarc.fr/> (дата обращения — 22.08.2019).
3. Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В., Асратов А.Т. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(1): 66–78. [Kostin A.A., Starinskii V.V., Samsonov Yu.V., Asratov A.T. Analiz statisticheskikh dannykh o zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh, assotsiirovannykh s virusom papillomy cheloveka. Issledovaniya i praktika v meditsine. 2016; 3(1): 66–78. (in Russian)]
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал

- ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., red. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIITS radiologii" Minzdrava Rossii; 2018. 250 s. (in Russian)]
5. Cooper D.B., McCathran C.E. Cervical Dysplasia. StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430859/> (дата обращения — 22.08.2019).
6. Грецова О.П., Костин А.А., Самсонов Ю.В., Петрова Г.В., Простов М.Ю., Простов Ю.И. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 33–50. [Gretsova O.P., Kostin A.A., Samsonov Yu.V., Petrova G.V., Prostov M.Yu., Prostov Yu.I. Zabolevaemost' i smertnost' ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy, assotsiirovannykh s virusom papillomy cheloveka. Issledovaniya i praktika v meditsine. 2017; 4(3): 33–50. (in Russian)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-4
7. Коннон С.Р.Д., Союнов М.А. Рак шейки матки: профилактика и скрининг (новые данные). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; 6(3): 72–82. [Konnon S.R.D.,

- Soyunov M.A. Rak sheiki matki: profilaktika i skrining (novye dannye). *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 6(3): 72–82. (in Russian). DOI: 10.24411/2303-9698-2018-13008
8. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the WORLD. Summary Report 17 June 2019*. URL: <https://hpcvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (дата обращения — 22.08.2019).
 9. Schmidt D. Modern biomarkers for precancerous lesions of the uterine cervix: Histological-cytological correlation and use. *Pathologie*. 2016; 37(6): 534–41. DOI: 10.1007/s00292-016-0231-3
 10. Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С., ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (специальный выпуск). *Пробл. репродукции*. 2017; 23(6): 273–700. [Adamyan L.V., Serov V.N., Sukhikh G.T., Filippov O.S., red. Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya (spetsvyypusk). *Probl. reproduksii*. 2017; 23(6): 273–700. (in Russian)]
 11. Nayar R., Wilbur D.C., eds. *The Bethesda system for reporting cervical cytology, ed 3. Definitions, criteria, and explanatory notes*. New York: Springer; 2015. 348 p.
 12. Bekos C., Schwameis R., Heinze G., Gärner M., Grimm C., Joura E. et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 6383. DOI: 10.1038/s41598-018-24882-2
 13. Khieu M., Butler S.L. *High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430728/> (дата обращения — 22.08.2019).
 14. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М.; 2017. 300 с. [Korolenkova L.I. Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii i rannie formy raka sheiki matki: kliniko-morfologicheskaya kontseptsiya tservikal'nogo kantserogeneza. М.; 2017. 300 s. (in Russian)]
 15. Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013; 382(9895): 889–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
 16. Liu M., Yan X., Zhang M., Li X., Li S., Jing M. Influence of human papillomavirus infection on the natural history of cervical intraepithelial neoplasia 1: a meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 8971059. DOI: 10.1155/2017/8971059
 17. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Коган Е.А., Чернова В.Ф., Окушко А.Н. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. *Мед. совет*. 2015; 20: 72–7. [Prilepskaya V.N., Bairamova G.R., Kogan E.A., Chernova V.F., Okushko A.N. Novye vozmozhnosti rannei diagnostiki i profilaktiki VPC-h-assotsirovannykh porazhenii sheiki matki. *Med. sovet*. 2015; 20: 72–7. (in Russian)]
 18. Prat J., Mutch D.G. Pathology of cancers of the female genital tract including molecular pathology. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2018; 143(suppl.2): S93–108. DOI: 10.1002/ijgo.12617
 19. Каприн А.Д., Новикова Е.Г., Трушина О.И., Грецова О.П. Скрининг рака шейки матки — нерешенные проблемы. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2(1): 36–41. [Kaprin A.D., Novikova E.G., Trushina O.I., Gretsova O.P. Skrining raka sheiki matki — nereshennye problemy. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2015; 2(1): 36–41. (in Russian)]
 20. Ершов В.А. Механизм развития неоплазии при поражении эпителия шейки матки вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска. *Инфекция и иммунитет* 2014; 4(2): 167–72. [Ershov V.A. Mekhanizm razvitiya neoplazii pri porazhenii epiteliiya sheiki matki virusom papillomy cheloveka vysokogo kantserogennogo riska. *Infektsiya i immunitet* 2014; 4(2): 167–72. (in Russian)]
 21. Wu M.Z., Wang S., Zheng M., Tian L.X., Wu X., Guo K.J. et al. The diagnostic utility of p16 immunostaining in differentiating cancer and HSIL from LSIL and benign in cervical cells. *Cell Transplant.* 2019; 28(2): 195–200. DOI: 10.1177/0963689718817478
 22. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., ред. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2012. 190 с. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., red. Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlya vrachei. М.: MEDpress-inform; 2012. 190 s. (in Russian)]
 23. Cobucci R., Maisonnette M., Macêdo E., Santos Filho F.C., Rodvalho P., Nóbrega M.M. et al. Pap test accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. *Indian J. Cancer*. 2016; 53(1): 74–76. DOI: 10.4103/0019-509X.180825
 24. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Вирусная нагрузка ВПЧ — прогностический фактор злокачественной прогрессии ПВИ. *Исследования и практика в медицине*. 2018; 5(специальный выпуск 2). Тезисы Первого международного форума онкологии и радиологии 23–28 сентября 2018 г., Москва. М.: КВАЗАР; 2018, 278 с.: 127. [Trushina O.I., Novikova E.G. Virusnaya nagruzka VPC-h — prognosticheskii faktor zlokachestvennoi progressii PVI. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2018; 5(Spetsvyypusk 2). *Tezisy Pervogo mezhdunarodnogo foruma onkologii i radiologii 23–28 sentyabrya 2018 g., Moskva*. М.: KVAZAR; 2018, 278 s.: 127. (in Russian)]
 25. Nayar R., Wilbur D.C. The Pap Test and Bethesda 2014. “The reports of my demise have been greatly exaggerated.” (after a quotation from Mark Twain). *Acta Cytol.* 2015; 59(2): 121–32. DOI: 10.1159/000381842
 26. Cervical Cancer Screening Guidelines for Average-Risk Women. URL: <https://www.cdc.gov/CANCER/cervical/pdf/guidelines.pdf> (дата обращения — 22.08.2019).
 27. Прилепская В.Н., ред. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 384 с. [Prilepskaya V.N., red. Zabollevaniya sheiki matki i genital'nye infektsii. М.: GEOTAR-Media; 2016. 384 s. (in Russian)]
 28. Workowski K.A., Bolan G.A.; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm. Rep.* 2015; 64(RR-03): 1–137.
 29. Боровкова Е.И., Федотова А.С. Влияние препаратов для локального применения, содержащих глюкокортикоиды, на показатели местного иммунитета и активность вируса папилломы человека. В помощь практикующему врачу. *Гинекология*. 2017; 19(2): 66–8. [Borovkova E.I., Fedotova A.S. Vliyaniye preparatov dlya lokal'nogo primeneniya, soderzhashchikh glyukokortikoidy, na pokazateli mestnogo immuniteta i aktivnost' virusa papillomy cheloveka. *V pomoshch' praktikuyushchemu vrachu*. *Ginekologiya*. 2017; 19(2): 66–8. (in Russian)]
 30. Дубоссарская Ю.А., Дубоссарская З.М. Тержинан — препарат выбора при лечении бактериального вагиноза. *Здоровье женщины*. 2012; 6(72): 147–52. [Dubossarskaya Yu.A., Dubossarskaya Z.M. Terzhinan — preparat vybora pri lechenii bakterial'nogo vaginoza. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2012; 6(72): 147–52. (in Russian)]
 31. Серов В.Н., Михайлова О.И., Балушкина А.А. Карапетян Т.Э. Тютюнник В.Л. Современный подход к терапии бактериального вагиноза у беременных во втором триместре. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012; 11(5): 19–24. [Serov V.N., Mikhailova O.I., Balushkina A.A. Karapetyan T.E. Tyutyunnik V.L. Sovremennyi podkhod k terapii bakterial'nogo vaginoza u beremennykh vo vtorom trimestre. *Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2012; 11(5): 19–24. (in Russian)]
 32. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Abnormal Cervical Cancer Screening Results*. January 2016. URL: <https://www.acog.org/-/media/For-Patients/faq187.pdf?dmc=1&ts=20190822T244488293> (дата обращения — 22.08.2019).
 33. Keppler D., Lin A. *Cervical cancer: methods and protocols*. N.Y.: Springer Science; 2015. 413 p.
 34. Bergeron C., Ikenberg H., Sideri M., Denton K., Bogers J., Schmidt D. et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123(6): 373–81. DOI: 10.1002/cncy.21542
 35. Luttmer R., Lise M., De Strooper A., Steenbergen R.D., Berkhof J., Heideman D.A. et al. Management of high-risk HPV-positive women for detection of cervical (pre)cancer. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2016; 16(9): 961–74. DOI: 10.1080/14737159.2016.1217157
 36. Arrossi S., Temin S., Garland S., Eckert L.O., Bhatla N., Castellsagué X. et al. Primary prevention of cervical cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Guideline. *J. Glob. Oncol.* 2017; 3(5): 611–34. DOI: 10.1200/JGO.2016.008151



Менопаузальная гормональная терапия и венозные тромбозы: какова взаимосвязь?

М.Р. Кузнецов^{1,2}, О.В. Папышева²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва

Цель обзора: рассмотреть современные данные о связи приема половых гормонов, в том числе средств менопаузальной гормональной терапии (МГТ), с венозными тромбозами и осложнениями (ВТЭО).

Основные положения. Обсуждается влияние эстрогенов и гестагенов на риск развития венозных тромбозов. Приводятся данные большого наблюдательного исследования, в которое вошли 80 396 женщин в возрасте от 40 до 79 лет, зарегистрированных в общерачебных базах Великобритании и получавших с 1997 по 2017 г. различные виды МГТ. Показано, что сочетание эстрадиола и дидрогестерона по безопасности в отношении ВТЭО значимо не отличается от трансдермальных форм препаратов МГТ, однако в 4–5 раз эффективнее для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета и атеросклероза различной локализации). Кроме того, при приеме комбинации эстрадиола с дидрогестероном риск развития венозного тромбоза минимален вне зависимости от режима применения (циклический или постоянный), возраста и индекса массы тела пациенток. Использование ультрамалых доз этих препаратов сопровождается меньшим риском тромботических осложнений по сравнению с таковым в контрольной группе.

Заключение. Правильный выбор МГТ может способствовать более широкому ее применению, позволяющему максимально снизить вероятность грозных сердечно-сосудистых событий при минимальных рисках ВТЭО.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, тромбофилия, венозные тромбозы, эстроген, дидрогестерон.

Вклад авторов: Кузнецов М.Р. — обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания; Папышева О.В. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кузнецов М.Р., Папышева О.В. Менопаузальная гормональная терапия и венозные тромбозы: какова взаимосвязь? // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 68–73. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-68-73



Menopausal Hormonotherapy and Venous Thromboembolic Events: Is There Any Correlation?

M.R. Kuznetsov^{1,2}, O.V. Papyшева²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov Str., Moscow, Russian Federation 117997

² N.E. Bauman Municipal Clinical Hospital No.29; 2 Gospitalnaya pl., Moscow, Russian Federation 111020

Objective of the Review: to discuss the available data concerning the correlation between sex hormone administration, including menopausal hormonotherapy (MHT), and venous thromboembolic events (VTEE).

Key Points: the role of estrogens and gestagens in possible venous thrombosis is discussed. The data from a large-scale observational study are presented; the study enrolled 80,396 women aged 40 to 79 years old registered in GP databases of the United Kingdom and treated with various MHT from 1997 to 2017. It is demonstrated that, as far as VTEE is concerned, the safety of a combination of estradiol and didrogesteron is not significantly different from transdermal administration, however it is 4-5 times more efficient in prevention of cardiovascular disorders (arterial hypertension, diabetes mellitus, and atherosclerotic vascular disease). Also, a combination of estradiol and didrogesteron was associated with a minimal risk of venous thrombosis, irrespective of the mode of administration (cyclic or continuous), age, and body mass index of patients. Ultra-low doses of these medications demonstrated lower risk of thrombotic complications vs. controls.

Conclusion: the correct choice of MHT can contribute to its wider use, allowing to maximally reduce the risk of severe cardiovascular events with minimal risks of VTEE.

Keywords: menopausal hormonotherapy, thrombophilia, venous thromboembolic events, estrogen, didrogesteron.

Contribution: Kuznetsov M.R. — thematic publications reviewing, review of critically important intellectual material; Papyшева O.V. — thematic publications reviewing, data analysis and interpretation.

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

For reference: Kuznetsov M.R., Papyшева O.V. Menopausal Hormonotherapy and Venous Thromboembolic Events: Is There Any Correlation? Doctor.Ru. 2019; 11(166): 68–73. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-68-73

Кузнецов Максим Робертович — д. м. н., профессор РАН, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; руководитель сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана» ДЗМ. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7146-1348. E-mail: mrkuznetsov@mail.ru

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

Одной из важных междисциплинарных медицинских проблем считается развитие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). По данным статистических отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации, у нас в стране ежегодно регистрируются около 80 000 новых случаев этого заболевания [1]. К ним относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА). Актуальность проблемы ВТЭО связана с их чрезвычайно сильным влиянием на здоровье и жизнь пациентов [2].

С клинических позиций тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей наиболее опасно в виде поражения глубоких вен. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 000 человек в год. Легочную эмболию регистрируют ежегодно с частотой 35–40 на 100 000 человек.

Следует сказать, что сам по себе тромбоз вен нижних конечностей (глубоких и тем более подкожных) не представляет опасности для жизни пациента (синяя флегмазия или венозная гангрена встречаются крайне редко). Непосредственная угроза жизни больного связана с ТЭЛА. Даже при своевременном выявлении ТГВ от легочной эмболии умирают 6% пациентов, в то время как частота ТЭЛА может быть и больше, поскольку не всегда диагноз ТГВ ставится вовремя в связи с нечеткой клинической картиной заболевания [3]. В таких случаях ТЭЛА может быть первым проявлением ВТЭО.

Но даже благополучный исход острого периода не означает разрешения проблемы. В отдаленном периоде после ТГВ формируется посттромботическая болезнь нижних конечностей или хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). В первом случае происходит глубокая дезорганизация работы венозной системы нижних конечностей с высокой вероятностью развития трофических язв и рецидива венозного тромбоза, а при ХТЭЛГ формируется правожелудочковая недостаточность, напрямую связанная с массивностью поражения легочного русла [4]. Тяжелая ХТЭЛГ в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% больных, перенесших массивную ТЭЛА.

Одной из причин развития ВТЭО следует считать прием гормональных контрацептивов и в меньшей степени средств менопаузальной гормональной терапии (МГТ). МГТ применяется для предупреждения ряда симптомов, беспокоящих многих женщин в период менопаузы, например приливов и ночной потливости. Кроме того, доказана значительная положительная роль МГТ в профилактике остеопороза, при терапии генитоуринарного синдрома; обсуждается польза ее раннего назначения для предотвращения атеросклероза, СД и АГ, что особенно актуально ввиду доминирования сердечно-сосудистых заболеваний среди причин женской смертности.

Риск развития ВТЭО при приеме гормональных препаратов в первую очередь связан с эстрогенами. Обусловлено это тем, что они обладают вазодилатирующим эффектом, приводят к замедлению кровотока в венах [5]. Показано также, что эстрогены увеличивают концентрацию VIII фактора, снижают уровень естественного ингибитора коагуляции — антитромбина III, собственного тромболитического компонента протеина С [6] и усиливают образование тромбина, что отражается в увеличении эндогенного тромбинового потенциала [7, 8]. Однако и гестагены оказывают существенное влияние на риск венозного тромбоза. Одни из них усугубляют тромботическую активность эстрогенов, другие в этом плане более инертны. Следует сказать, что наиболее безопасными препаратами принято считать те, которые содержат минимальную дозу эстрогенов и максимально безопасный гестаген (табл. 1) [9].

В 2015 г. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence) опубликовал первые рекомендации по диагностике и лечению симптомов менопаузы в Соединенном Королевстве. Ключевым моментом была необходимость информирования женщин о рисках и преимуществах МГТ с тем, чтобы они могли сделать соответствующий выбор терапии; однако эти рекомендации относятся к применению МГТ в целом, оцениваются различия только между пероральными и трансдермальными формами препаратов [10]. В рекомендациях отмечается необходимость дальнейшего изучения рисков препаратов МГТ, содержащих разные типы прогестагенов в сочетании с эстрогенами.

Подобные рекомендации выпустили и другие организации: Международное общество по менопаузе (2016) [11], Североамериканское общество по менопаузе (2017) [12], Российское общество акушеров-гинекологов (2015) [13]. Они содержат аналогичные положения и подтверждают важность изучения рисков препаратов для МГТ. Рекомендации, вероятно, приведут к росту частоты применения МГТ у женщин с симптомами менопаузы, что повысит потребность в подробных исследованиях отдаленных рисков различных схем МГТ.

Препараты МГТ для приема внутрь могут содержать только эстроген (монотерапия), например конъюгированный лошадиный эстроген или эстрадиол, или эстроген в сочетании с прогестагеном (комбинированная терапия). Из прогестагенов в состав комбинированных препаратов входят медроксипрогестерона ацетат или более новые вещества, такие как норгестрел, дидрогестерон или дроспиренон. Предыдущие исследования, в которых оценивался риск ВТЭО, сопряженный с использованием различных средств МГТ, либо не делали различий между типами эстрогенов и прогестагенов, либо их мощности хватало только для анализа самых распространенных препаратов [14, 15].

Таблица 1

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений в зависимости от концентрации эстрогенов и вида гестагена

Комбинированные оральные контрацептивы (препараты и дозы)	Риск тромбоза, отношение рисков (95%-ный доверительный интервал)
50 мкг этинилэстрадиола + левоноргестрел	5,2 (3,4–7,9)
30 мкг этинилэстрадиола + дезогестрел	4,3 (3,3–5,6)
35 мкг этинилэстрадиола + ципротерона ацетат	3,9 (2,7–5,5)
30 мкг этинилэстрадиола + дроспиренон	3,9 (2,7–5,5)
30 мкг этинилэстрадиола + гестоден	3,7 (2,8–4,9)
20 мкг этинилэстрадиола + дезогестрел	3,4 (2,5–4,6)
30 мкг этинилэстрадиола + левоноргестрел	2,4 (1,8–3,2)
35 мкг этинилэстрадиола + норгестимат	2,4 (1,7–3,3)
20 мкг этинилэстрадиола + левоноргестрел	2,2 (1,3–3,6)
20 мкг этинилэстрадиола + гестоден	2,2 (1,4–3,2)

Результаты рандомизированных контролируемых исследований, обобщенные в Кокрейновском систематическом обзоре [14], основывались главным образом на исследовании Women's Health Initiative, включавшем женщин без хронических соматических заболеваний [16]. В обзоре сказано, что повышенный риск венозных тромбозов сопряжен с приемом пероральных препаратов, содержащих только эстроген, и комбинированных препаратов для приема внутрь с конъюгированным лошадиным эстрогеном и медроксипрогестерона ацетатом.

За прошедшие 20 лет и в других странах появились новые препараты, однако в наблюдательных исследованиях этих препаратов, включенных в метаанализ, применялись различные определения исхода, и мощности этих исследований не хватало для изучения отдельных типов МГТ [15]. Таким образом, информации о риске ВТЭО, сопряженном с конкретными препаратами для МГТ, недостаточно, чтобы сделать информированный выбор препарата для лечения симптомов менопаузы.

В 2019 г. опубликованы интересные данные крупного наблюдательного исследования с участием общей женской популяции Великобритании [17]. В его основе лежал анализ сведений о 80 396 женщинах в возрасте от 40 до 79 лет, зарегистрированных в общеврачебных базах и получавших с 1997 по 2017 г. различные виды МГТ. В данном исследовании, помимо прочего, оценивались риски ВТЭО на фоне приема тех или иных гормональных препаратов.

Благодаря большому числу участниц удалось проанализировать множество моментов, ранее не известных в связи со слабой мощностью предыдущих исследований. В частности, показано, что вероятность развития венозных тромбозов ниже при применении трансдермальных форм, чем пероральных. Правда, здесь необходимо остановиться на нескольких моментах.

Во-первых, при назначении МГТ женщинам с расстройствами, обусловленными дефицитом эстрогенов, либо для профилактики остеопороза в первую очередь руководствуются не столько безопасностью, сколько эффективностью препаратов. При этом нужно учитывать, что МГТ, помимо купирования симптомов, при наличии показаний к назначению снижает смертность от ИБС и общую смертность. Иметь в виду эти дополнительные эффекты крайне важно, т.к. именно сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности женщин в постменопаузе [11, 18]. Выявлено также, что ранняя менопауза увеличивает риск АГ и инфаркта миокарда в 2 раза, а овариэктомия до 50 лет повышает частоту сердечно-сосудистых заболеваний в 4,55 раза [19].

Снижение смертности от ИБС и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний обусловлены влиянием МГТ на липидный спектр крови и зависят от типа гормонов (эстрогена и прогестерона), дозы и пути введения. Доказано, что оральные эстрогены оказывают более выраженное положительное влияние на липидный спектр крови, т.к. при первичном прохождении через печень кривая концентрации гормонов в 4–5 раз выше, чем при парентеральном пути введения. В итоге проявляется это тем, что повышается элиминация из крови атерогенных ЛПНП, снижается индекс атерогенности и тормозится развитие атеросклероза за счет индуцированного эстрогенами увеличения на поверхности гепатоцитов количества рецепторов к ЛПНП [20].

С этих позиций крайне интересны выпущенные в 2018 г. новые рекомендации по менопаузе и СД, в которых говорится, что МГТ дает положительный эффект на гликемический профиль у женщин без СД и с СД 2 типа. Кроме того, отмечается, что своевременно начатая МГТ может отсрочить развитие СД у женщин в постменопаузе.

Наиболее важным представляется то, что именно пероральная МГТ предпочтительна для профилактики развития СД, а из доступных и максимально исследованных гестагенов в составе пероральной МГТ наиболее оправдано использование прогестерона и дидрогестерона [21].

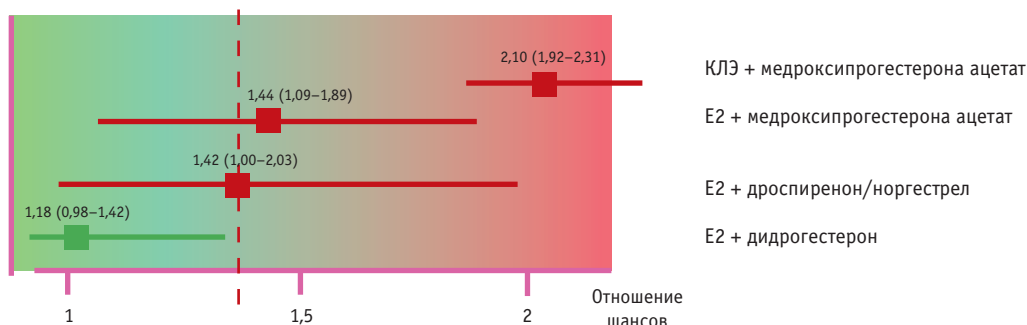
Возвращаясь к ВТЭО, следует сказать, что, несмотря на выводы ряда исследований о большей безопасности трансдермальных форм препаратов, многие авторы отмечают, что пероральные формы тоже существенно различаются между собой в зависимости от вида эстрогена, его дозировки, а также выбора гестагена. В целом прием препаратов, содержащих конъюгированный лошадиный эстроген, сопряжен с более высоким риском по сравнению с таковым препаратов с эстрадиолом (Е2). Наибольший риск развития ВТЭО связан с применением конъюгированного лошадиного эстрогена с медроксипрогестерона ацетатом (рис. 1).

С другой стороны, комбинация эстрадиола с дидрогестероном характеризовалась минимальным риском венозных тромбозов, статистически значимо не отличавшимся от риска при использовании трансдермальных форм. Сочетания эстрадиола с дроспиреноном или норгестрелом отнесли в одну группу, поскольку пациенток, принимавших МГТ с этими гестагенами, было недостаточно для отдельного статистического анализа. Авторы замечают, что в Великобритании менее 1% женщин принимают эти препараты из-за с высоко-го риска тромботических осложнений [17].

Был отмечен еще один важный момент. При применении эстрадиола с дидрогестероном риск венозных тромбозов

Рис. 1. Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений в зависимости от вида эстрогена и гестагена [17], отношение шансов (95%-ный доверительный интервал).

Примечание. Здесь и в рисунках 3, 4: КЛЭ — конъюгированный лошадиный эстроген



не возрастал ни при изменении режима терапии (циклический или непрерывный), ни при увеличении возраста пациенток, ни при повышении их ИМТ (рис. 2–4).

Последнее особенно актуально, поскольку пожилой возраст и избыточная масса тела сами по себе являются отдельными независимыми и усиливающими друг друга тромбофилическими состояниями, существенно повышающими риск развития ВТЭО.

Тромбофилии могут быть как врожденными (табл. 2), так и приобретенными.

Приобретенные или вторичные тромбофилии:

- активный рак (включая миелопролиферативные и миелодиспластические заболевания);
- наличие антифосфолипидных антител в достаточном титре (волчаночных, антикардиолипидных, анти-β2 и др.);
- аутоиммунные нарушения;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения;
- ночная пароксизмальная гемоглобинурия;
- инфекция (пневмония, сепсис, инфекция мочевых путей, ВИЧ);

- гипергомоцистеинемии;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- дислипидемия, ожирение;
- микроальбуминурия, нефротический синдром;
- обезвоживание;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- беременность, послеродовой период;
- химиотерапия;
- терапия эстрогенами или прогестероном;
- прием селективных модуляторов рецепторов эстрогена (тамоксифена и ралоксифена).

Среди врожденных тромбофилий [22] выделяют семь наиболее злокачественных (см. табл. 2). Однако если еще несколько лет назад сам по себе термин «тромбофилия» вызывал чрезмерную озабоченность клиницистов, приводящую к необоснованному длительному, а часто пожизненному, назначению антикоагулянтов, то в настоящее время подход значительно изменился. Кроме того, только гомозиготные врожденные тромбофилии несут существенный

Рис. 2. Риск венозных тромбоэмболических осложнений в зависимости от режима терапии и дозировки эстрадиола с дидрогестероном [17], отношение шансов (95%-ный доверительный интервал)

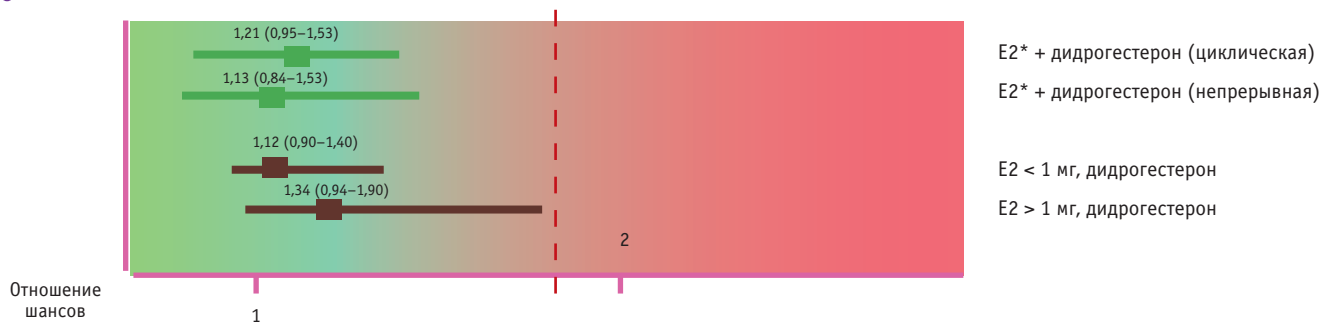


Рис. 3. Риск венозных тромбоэмболических осложнений в зависимости от возраста пациенток [17], отношение шансов (95%-ный доверительный интервал)

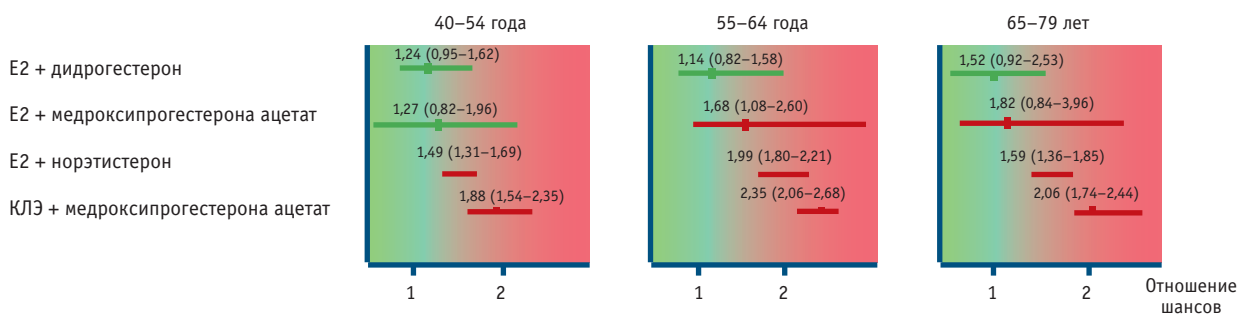


Рис. 4. Риск венозных тромбоэмболических осложнений в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) [17], отношение шансов (95%-ный доверительный интервал)

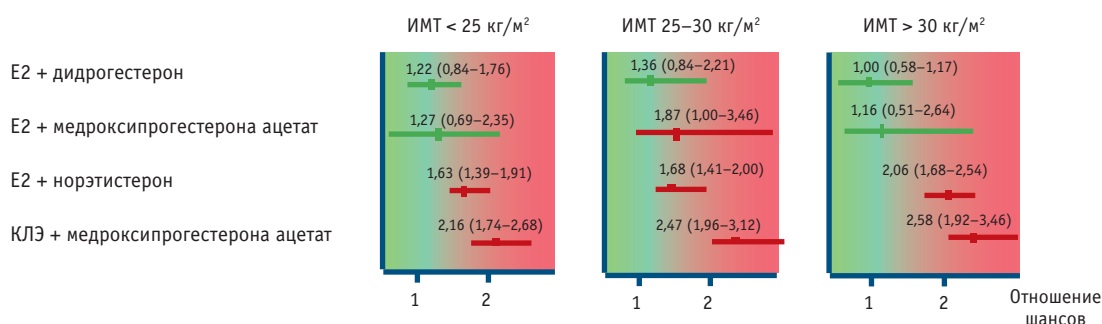


Таблица 2

Современная классификация тромбофилий.
Врожденные (семейные и первичные)
тромбофилии

Причины тромбофилии	Уровень доказательности
Дефицит антитромбина III	Безусловно подтвержденные данные
Дефицит протеина С	
Дефицит протеина S	
Резистентность фактора Va к активированному протеину С	
Мутация фактора V Лейден	
Мутация протромбина (20210A)	
Гомоцистинурия, гипергомоцистеинемия — патология метаболизма метионина	Подтвержденные данные
Повышение активности фибриногена, факторов II, VIII, IX, XI	
Дисфибриногенемия	
Гипоплазминогенемия и дисплазминогенемия	
Серповидно-клеточная анемия	
Снижение уровней витамин К-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора	
Снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI)	
Дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA)	
Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1)	
Полиморфизм фактора XIII (Val34Leu)	Нет подтверждающих данных
Повышенный уровень активированного тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI)	

риск тромботических осложнений, а при гетерозиготных риск практически не отличается от среднестатистического в популяции.

Тем не менее следует признать, что нет возможности каким-либо образом повлиять на врожденные тромбофилии, и приходится в какой-то степени с ними «мириться». Сложнее дело обстоит с некоторыми приобретенными тромбофилиями, которые могут протекать скрыто и накапливаться в течение жизни. С другой стороны, при правильном подходе можно минимизировать или полностью устранить риск ВТЭО, обусловленный приобретенными тромбофилическими состояниями.

Одной из таких тромбофилий, помимо возраста и избыточной массы тела, является обезвоживание. В некоторых

комбинированных пероральных препаратах, помимо эстрогенов, содержатся гестагены, обладающие выраженным тромбогенным эффектом, — медроксипрогестерона ацетат [19] и дроспиренон [23, 24]. Последний усиливает агрегацию тромбоцитов, что может быть причиной выраженного тромбогенного эффекта [25]. Дидрогестерон в этом плане представляется инертным, что выделяет его из всех гестагенов как препарат с минимальным риском развития ВТЭО.

Более того, некоторые авторы отмечают, что ультранизкодозированная МГТ с дидрогестероном в своем составе (0,5 мг 17β-эстрадиола + 2,5 мг дидрогестерона) приводит даже к снижению риска ВТЭО по сравнению с отсутствием МГТ за счет статистически значимого уменьшения на 16% содержания антигена ингибитора активатора плазминогена 1 и торможения тем самым тромбогенной активности [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время практически всеми специалистами признается важнейшая роль менопаузальной гормональной терапии (МГТ) не только в купировании симптомов дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе, но и в профилактике грозных осложнений у этих женщин при назначении МГТ по показаниям. Чаще всего подобные осложнения связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, представляющими наибольшую опасность для жизни женщин в этом возрастном периоде. Однако осложнения, которые могут быть связаны с приемом половых гормонов, в первую очередь венозные тромбозы, нередко ограничивают применение заместительной терапии. В связи с этим ведутся исследования, направленные на снижение риска венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) при использовании различных препаратов МГТ, и достаточно часто появляются суждения, что трансдермальные формы гораздо безопаснее.

Однако и эффективность этих препаратов в профилактике СД и атеросклероза значительно ниже, чем пероральных форм. При этом соотношение пользы и риска при применении оральных препаратов во многом зависит от дозировки и вида эстрогена, а также гестагеновой составляющей.

Наибольший риск развития ВТЭО связан с использованием конъюгированного лошадиного эстрогена и более высоких доз эстрадиола. Целый ряд гестагенов, входящих в комбинированные препараты, может дополнительно стимулировать эту тромбогенную активность, что и вызывает негативное суждение о пероральной МГТ.

Но прием комбинации эстрадиола с дидрогестероном, обладающей выраженной защитной функцией от сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождается минимальным риском ВТЭО, сравнимым с риском трансдермальных форм гормональных препаратов. Кроме того, риск развития ВТЭО может снижать ультранизкодозированная комбинация данных компонентов.

Следует признать, что правильный выбор МГТ может способствовать более широкому ее применению, позволяющему максимально снизить вероятность грозных сердечно-сосудистых событий при минимальных рисках ВТЭО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., Баринов В.Е., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 4(2). 52 с. [Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P., Barinov V.E., Bitsadze V.O., Bodykhov M.K. i dr. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy (VTEO). *Flebologiya*. 2015; 4(2). 52 s. (in Russian)]

2. Garcia Sabrido J.L., Pacheco Sánchez D. Profilaxis de la enfermedad tromboembolica perioperatoria en cirugta general. *Cir. Esp.* 2001; 69: 49–55.

3. Duranteau J., Taccone F.S., Verhamme P., Ageno W.; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2018; 35(2): 142–6. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000707

4. Al Yami M.S., Silva M.A., Donovan J.L., Kanaan A.O. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: a mixed

- treatment comparison meta-analysis. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2018; 45(1): 36–47. DOI: 10.1007/s11239-017-1562-5
5. 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. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)00627-0
 6. Salobir B.G., Keber J., Vrabir L. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of continuous combined hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolytic systems in healthy postmenopausal women. *Fertil. Steril.* 2002; 78(6): 1178–83. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04291-7
 7. Scarabin P.Y., Hemker H.C., Clément C., Soisson V., Alhenc-Gelas M. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestagens. *Menopause*. 2011; 18(8): 873–9. DOI: 10.1097/gme.0b013e31820eee88
 8. Teede H.J., McGrath B.P., Smolich J.J., Malan E., Kotsopoulos D., Liang Y.L. et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20(5): 1404–9. DOI: 10.1161/01.atv.20.5.1404
 9. Bastos M., Stegeman B.H., Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Stijnen T. et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 3: CD010813. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2
 10. Lumsden M.A., Davies M., Sarri G.; Guideline Development Group for Menopause: Diagnosis and Management (NICE Clinical Guideline No. 23). *Diagnosis and Management of Menopause: The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline*. *JAMA Intern. Med.* 2016; 176(8): 1205–6. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2761
 11. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. *IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy*. *Climacteric*. 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
 12. *The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society*. *Menopause*. 2018; 24(7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000001241
 13. Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация по менопаузе. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. РОАГ: КР117; 2016. 45 с. [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, Rossiiskaya assotsiatsiya po menopauze. Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii. ROAG: KR117; 2016. 45 s. (in Russian)]
 14. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby A., Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 1: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub5
 15. Mohammed K., Abu Dabrh A.M., Benkhadra K., Al Nofal A., Carranza Leon B.G., Prokop L.J. et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(11): 4012–20. DOI: 10.1210/jc.2015-2237
 16. Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Prentice R.L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310(13): 1353–68. DOI: 10.1001/jama.2013.278040
 17. 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
 18. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. *Гинекология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1008 с. [Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskii V.E., Manukhin I.B., red. *Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo*. М.: GEOTAR-Media; 2017. 1008 s. (in Russian)]
 19. Atsma F., Bartelink M.L., Grobbee D.E., van der Schouw Y.T. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006; 13(2): 265–79. DOI: 10.1097/01.gme.0000218683.97338.ea
 20. Lobo R.A., Bush T., Carr B.R., Pickar J.H. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil. Steril.* 2001; 76(1): 13–24. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01829-5
 21. Słopińska R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J.D. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018; 117: 6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009
 22. Kitchens C.S., Konkle B.A., Consultative C.M. *Hemostasis and thrombosis*. Philadelphia: Saunders; 2013. 840 p.
 23. Madigan D., Shin J. Drospirenone-containing oral contraceptives and venous thromboembolism: an analysis of the FAERS database. *Open Access J. Contracept.* 2018; 9: 29–32. DOI: 10.2147/OAJC.S161737
 24. Карева Е.Н. Тромбозы и гестагены. *Доктор.Ру*. 2019; 7(162): 57–64. [Kareva E.N. Trombozy i gestageny. *Doktor.Ru*. 2019; 7(162): 57–64. (in Russian)]
 25. Fan X., Chen X., Wang C., Dai J., Lu Y., Wang K. et al. Drospirenone enhances GPIIb-IX-V-mediated platelet activation. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13(10): 1918–24. DOI: 10.1111/jth.13109
 26. Piroga M., Jacha R., Undas A. Effects of ultra-low-dose versus standard hormone therapy on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 217: 77–82. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.023

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия	ЛГ	— лютеинизирующий гормон
АД	— артериальное давление	ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
АМФ	— аденозинмонофосфат	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АТФ	— аденозинтрифосфат	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	СД	— сахарный диабет
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ВПЧ	— вирус папилломы человека	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ЦНС	— центральная нервная система
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	СРБ	— С-реактивный белок
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	НОМА	— индекс инсулинорезистентности (homeostasis model assessment)
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	Ig	— иммуноглобулин
ИМТ	— индекс массы тела		
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем		
ИФА	— иммуноферментный анализ		